

**УНИВЕРЗИТЕТ "СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ"
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**ПРОЦЕНКА НА ЛЕВОКОМОРНА ДИЈАСТОЛНА
ДИСФУНКЦИЈА И КАПАЦИТЕТ НА ФИЗИЧКО
ОПТОВАРУВАЊЕ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ВИСОК
КАРДИОВАСКУЛАРЕН РИЗИК СКОР И СОЧУВАНА
СИСТОЛНА ЛЕВОКОМОРНА ФУНКЦИЈА**

Жарко Христовски

Ментор: Проф. д-р Љубица Георгиевска-Исмаил

Комисија

Проф. д-р Лазар Лазаров

Проф. д-р Лидија Добрковиќ

Проф. д-р Весела Малевска

Проф. д-р Милка Здравковска

Проф. д-р Љубица Георгиевска-Исмаил

Скопје, 2015

*Изразувам неизмерна почит и благодарност кон менторот на моите докторски студии, **Проф. д-р Љубица Георгиевска-Исмаил**, која е најзаслужна за изработката на овој докторат, за мотивацијата и неизмерната енергија и вистинско водство во тек на докторските студии.*

*Би сакал исто така да се заблагодарам за поддршката која ми ја даваа на членовите на моето семејство, на мојот животен сопатник **Гордана**, а секако и на неуморниот поттикнувач да го комплетирам моето образование - на мојата мајка **Лилјана**.*

*Уште би сакал тука да изразам благодарност и кон мојот советник и учител за многу проблеми во тек на мојата кариера, - **Проф. д-р Магдалена Жантева - Наумоска**.*

Благодарам и на сите мои учители, колеги и пријатели, кои на овој или оној начин допринеле да го достигнам нивото на кое сум сега.

Содржина

1. Извадок.....	7
2. Abstract.....	9
3. Вовед.....	11
– Дефиниција	
– Епидемиологија	
– Етиологија и патофизиологија	
– Клиничка експресија на ЛК слабост со сочувана ЛКЕФ	
– Дијагноза	
– Природен тек на болеста	
– Терапија	
3. Хипотеза.....	42
4. Цели.....	43
5. Материјал.....	44
6. Метод.....	45
7. Резултати.....	61
– Базални карактеристики на испитуваната популација	
– Поврзаност на симптомите, демографските карактеристики и клиничката ризик стратификација во однос на маркерите на дијастолна дисфункција кај испитуваната популација	
– Поврзаност на големината и функцијата на левата преткомора со маркерите на дијастолна дисфункција кај испитуваната популација	
– Базални карактеристики и маркери на дијастолна функција кај пациентите стратифицирани во однос на изразеност на дијастолна дисфункција кај испитуваната популација	
– Појава и изразеност на систолна субклиничка дисфункција кај испитуваната популација	
– Поврзаност на функционалните карактеристики и капацитетот на оптоварување со базалните карактеристики кај испитуваната популација	
– Поврзаност на функционалните карактеристики и капацитетот на оптоварување со маркерите на дијастолна и систолна дисфункција кај испитуваната популација	
– Базални и ехокардиографски карактеристики, како и функционални карактеристики за време на оптоварување кај	

	пациентите стратифицирани во однос на капацитетот на оптоварување	
	– Одговор на срцева фреквенција на оптоварување, хронотропна инкомпетенција и абнормален опоравок на срцева фреквенција	
	– Определување на сензитивноста и специфичноста на маркерите на дијастолна (и/или систолна дисфункција) утврдена ехокардиографски во определување на постоењето на симптоми и капацитетот на оптоварување кај пациенти со сочувана ЛКЕФ	
8.	Дискусија.....	152
	– Базални карактеристики на испитуваната популација	
	– Ехокардиографски карактеристики	
	– Функционални карактеристики и капацитет на оптоварување кај пациентите со СС-СЕФ	
	– Одговор на срцева фреквенција на оптоварување, хронотропна инкомпетенција и абнормален опоравок на срцева фреквенција	
9.	Заклучоци.....	225
10.	Листа на кратенки.....	240
11.	Референци.....	242

Извадок

ПРОЦЕНКА НА ЛЕВОКОМОРНА ДИЈАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЈА И КАПАЦИТЕТ НА ФИЗИЧКО ОПТОВАРУВАЊЕ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ВИСОК КАРДИОВАСКУЛАРЕН РИЗИК СКОР И СОЧУВАНА СИСТОЛНА ЛЕВОКОМОРНА ФУНКЦИЈА

Жарко Христовски, КБ Ацибадем-Систина, Скопје, Република Македонија

Основи. Срцева слабост со сочувана левокоморна ејекциона фракција (СС-СЕФ) се дефинира како состојба со симптоми типични за срцева слабост, евентуално присутни знаци за нејзино постоење и нормална или само малку намалена левокоморна ејекциона фракција (ЛКЕФ), но со присутно релевантно структурно срцево заболување (левокоморна хипертрофија или дилатација на лева преткомора) и/или дијастолна дисфункција (ДД). Околу 50 % од пациентите кои имаат симптоми и/или знаци на срцева слабост имаат нормална ЛКЕФ и повеќето од нив покажуваат знаци на ДД чие постоење е од пресудно значење за откривање на оваа специфична и комплексна состојба. Бројни сознанија од литературата укажуваат дека морбидитетот и морталитетот од СС-СЕФ е висок, а ефикасен третман сè уште не е пронајден.

Цел. Испитувањето имаше за цел да ги утврди клиничките и демографските карактеристики и ризик факторите кај пациентите со СС-СЕФ и нивната меѓусебна поврзаност со маркерите на ДД утврдена ехокардиографски, односно со функционалните карактеристики и капацитетот на оптоварување, како и да ги утврди маркерите на ДД како независни предиктори на изразеноста на симптомите, ДД, субклиничката систолна дисфункција и капацитетот на оптоварување.

Материјал и методи. Во испитувањето беа вклучени 183 пациенти на возраст од > 45 години од обата пола. Се работеше за проспективна пресечна студија (cross-sectional study). Пациентите беа испитувани со користење на: анамнеза, ризик стратификација за коронарна артериска болест, физикален преглед, електрокардиографија, лабораториски анализи на крв, спирометриски мерења, ехокардиографија и коронарен стрес тест. Статистичката обработка на податоците беше изведувана со користење на SPSS програмата.

Резултати. 183 пациенти со СС-СЕФ беа на просечна возраст од 62.31 ± 10.0 години, доминираа оние од женски пол (60.7% жени), прекумерна телесна тежина и поголем обем на струк од нормално, дијабетес мелитус беше присутен кај 50.8% од пациентите, додека артериската хипертензија и дислипидемијата беа присутни речиси кај сите пациенти (96.7%, 95.1%, последователно). КАБ беше присутна кај 31 пациент (16.9%). SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) ризик скорот покажа дека пациентите имаа умерен 10-годишен ризик од кардиоваскуларна смртност. Сите пациенти имаа нормални внатрешни димензии на лева комора (ЛК), ЛК крајно систолни и крајно дијастолни волумени нормализирани за површината на телото, сочувана ЛКЕФ со средна вредност од 66.1% и нормален ударен волумен и срцев индекс нормализиран за површината на телото. Пациентите со повисок притисок на полнење ($E/E' \geq 15$ мерен на кое било ниво) имаа и знаци постоење на субклиничка систолна дисфункција манифестирана како статистички значајно поголема редуција на изместувањето на митралниот прстен проценето со M-mode (MAPSE), брзината на лонгитудиналното движење на митралниот прстен во систола проценета со помош на ТД визуелизација (MAPSV) и на глобалниот систолен лонгитудинален деформитет проценуван со speckle tracking ехокардиографија

(GLS). Регресионите анализи покажаа дека поизразената ДД се јавува како независен маркер на субклиничката СД. Во однос на ДД, како значајни независни маркери за нејзино постоење се јавија параметри кои претставуваат одраз на зголемен ЛК притисок на полнење. Пациентите со СС-СЕФ имаа ЛК хипертрофија од концентричен тип, а од 183 испитувани пациенти со СС-СЕФ, 91.3% имаа зголемена ЛК маса нормализирана за површина на телото. Статистички значајно поголема индексирани ЛК маса беше присутна кај пациентите со поголем ЛК притисок на полнење, што се потврди и во корелационите и регресиони анализи, но ЛК маса беше поврзана и со поизразена редукција на GLS. Левопреткоморната (ЛП) големина и волумени се исто така зголемени кај пациентите со СС-СЕФ и значајно корелираат со поголемата возраст, присуството на атеросклеротични ризик фактори и поголемата изразеност на ДД, така што се јавуваат како маркери на изразеност и хроничитет на ДД, но нарушената ЛП функција покажа и значајна поврзаност со субклиничката ЛК систолна дисфункција. Сите параметри на брзините на трансмитралниот проток проценувани со Пулсен и/или Континуиран доплер покажаа вредности кои зборуваат за постоење на умерена дијастолна дисфункција од типот на псевдонормализација. Анализата на сензитивноста и специфичноста на маркерите на дијастолна и систолна дисфункција во детерминирањето на симптомите изразени како NYHA класификацијата, покажале дека како значајни независни предиктори за изразеноста на симптомите се јавуваат: $IVRT/E-e'-tau$ индексот, присуството на зголемен E/E' однос од ≥ 15 земен како просек од обата сида и GLS земен како просек од трите пресеци. Оптималната сензитивност за E/E' односот од ≥ 15 земен како просек да предвиди постоење на симптоми (диспнеа) изнесувала 57%, а специфичноста 70%, за $IVRT/E-e'-tau$ индексот сензитивноста изнесувала 30%, а специфичноста 80%, додека сензитивноста за GLS земен како просек изнесувала 50%, а специфичноста 65%.

Резултатите од испитувањето на капацитетот на оптоварување потврдија дека знаците за поизразена ДД и субклиничка СД кај пациентите со СС-СЕФ стојат во основа на намалениот капацитет на оптоварување манифестиран со намален број на достигнати MET-си. Хронотропна инкомпетенција (ХИ) беше најдена кај 43.3% од испитуваната популација, додека истата дефинирана како процент на резерва на СФ (%СФР) каде $\%СФР \leq 80\%$ како индикативна за ХИ беше најдена кај 67.8% пациенти. ХИ претставена преку %МакПСФ и/или %СФР кај пациентите со СС-СЕФ покажаа значајна поврзаност со поизразено нарушената ДД и субклиничка СД. Во однос на резервата на опоравок на срцевата фреквенција (РОСФ) пациентите со абнормална РОСФ во однос на базалните карактеристики имаа статистички значајно само поголем SCORE ризик скор, додека во однос на ехокардиографските карактеристики како значаен независен предиктор на РОСФ се јави односот E/E' на ниво на меѓукоморната преграда како одраз на изразената ДД.

Заклучок. Можеме да заклучиме дека СС-СЕФ може да се согледа како фундаментална болест на кардиоваскуларната резервна функција - дијастолна, систолна, хронотропна и васкуларна. Знаците за поизразена дијастолна дисфункција и субклиничка систолна дисфункција стојат во основа на намалениот капацитет на оптоварување.

Клучни зборови. срцева слабост со сочувана ејекциона фракција, дијастолна дисфункција, срцева слабост, капацитет на оптоварување.

Abstract

ESTIMATION OF THE LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION AND EXERCISE CAPACITY IN PATIENTS AT HIGH CARDIOVASCULAR RISK AND PRESERVED LEFT VENTRICULAR FUNCTION

Zharko Hristovski, Clinical Hospital Acibadem Sistina, Skopje, R. Macedonia

Background. Heart failure with preserved left ventricular function (HF-PEF) is defined as a condition with symptoms typical for heart failure, eventually with signs of its existence and normal or just mildly reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), but with (presence of) relevant structural heart disease (left ventricular hypertrophy or dilatation of the left atrium) and/or diastolic dysfunction (DD). Around 50% of patients with symptoms or signs of heart failure have normal LVEF and most of them show signs of DD, which is crucial for defining this specific and complex condition. A number of studies have reported that morbidity and mortality of HF-PEF is high, but efficient treatment has still not been found.

Aim. It was our aim to determine clinical and demographic characteristics and risk factors in patients with HF-PEF and their correlations with markers of DD, defined by echocardiography as well as with functional characteristics and exercise capacity. In addition, it was our aim to recognize markers of DD as independent predictors of severity of the symptoms, DD, subclinical systolic dysfunction and exercise capacity.

Material and methods. Our research included 183 patients at the age over 45 of both genders. This was a cross-sectional study. Patients were analyzed by using: anamnesis/medical history, risk stratification for coronary artery disease (CAD), physical examination, electrocardiography, biochemistry analyses of the blood, spirometry, echocardiography and exercise test. Statistical analyses of the data were done using the SPSS program.

Results. A total of 183 patients with HF-PEF were at the average/mean age of 62.31 ± 10.0 ; females predominated (60.7%); they were overweight and with abdominal adiposity over the normal; diabetes was present in 50.8% of patients, and hypertension and dyslipidemia were present in almost all of them (96.7% and 95.1%, respectively). Thirty-one patients (16.9%) had CAD. SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) risk score showed that patients were at a moderate 10-year risk of cardiovascular death. All of the patients had normal inner dimensions of the left ventricle (LV), LV end-systolic and end-diastolic volumes, normalized by calculating body-surface area (BSA), preserved LVEF with average/mean value of 66.1% and volume of ejection and cardiac index normalized by BSA in the normal ranges.

Patients with higher filling pressure ($E/E' \geq 15$ measured at any level) had also signs of subclinical systolic dysfunction, manifested as statistically significant reduction of mitral annular plane systolic excursion, evaluated by M-mode (MAPSE), mitral annular plane of systolic velocity (MAPSV) evaluated by tissue Doppler (TD) and of global longitudinal deformation evaluated by speckle tracking echocardiography (GLS). Regression analyses showed that severe DD was an independent marker for the presence of subclinical stage of systolic dysfunction. Analyzing DD we found markers that proved higher filling pressures to be independent predictors of its existence. Patients with HF-PEF had LV hypertrophy of concentric type, and of all 183 examined patients with HF-PEF, 91.3% had increased LV mass normalized with BSA.

Statistically significant higher LV mass was found in patients with higher filling pressures of LV, which was proven by correlation and regression analyses, but LV mass measurements were also connected with reduction of GLS. Left atrial (LA) dimensions and volumes were also increased in patients with HF-PEF and they positively correlated with age, presence of risk factors for atherosclerosis and severity of DD. Thus, they present themselves to be markers for duration and staging of DD, but impaired LA function showed a significant correlation with subclinical LV systolic dysfunction (SD). All the measurements of the velocities of transmitral flow evaluated by pulse or/and continuous Doppler showed values that proved existence of moderate DD typed as pseudonormalisation. Analyzing sensitivity and specificity of the markers of DD and SD in determination of the symptoms described by NYHA classification, $IVRT/E-e'-\tau$ index, increased $E/E' > 15$ measured as average of both walls of the ventricle and GLS taken as average of all three sections were found to be independent predictors of severity of the symptoms. Optimal sensitivity of E/E' of $\Gamma 15$ as average of both measurements that can predict existence of symptoms (breathless/dyspnea) was 57%, and specificity was 70%; $IVRT/E-e'-\tau$ index had a sensitivity of 30% and specificity of 80%; GLS index had a sensitivity of 50% and specificity of 65%. Results obtained about the exercise capacity confirmed that signs of severe DD and subclinical SD in patients with HF-PEF were responsible for reduced exercise capacity expressed by the lower number of MET-s achieved. Chronotropic incompetence (CI) was found in 43.3% of the examined patients, and when defined as a heart rate reserve (%HRR) where $\%HRR \leq 80\%$ was calculated to be indicative for CI was found in 67.8% of patients. CI presented by %MaxPHR and/or %HRR in patients with HF-PEF showed a significant correlation with more severe DD or subclinical SD. Regarding the reserve of recovery of the heart rate (RRHR), patients with abnormal RRHR had a significantly higher SCORE risk score and regarding echocardiography parameters we found E/E' measured on the level of interventricular septum as expression of DD to be an independent predictor of impaired RRHR.

Conclusion. (We can conclude that) HF-PEF can be a fundamental disease of the cardiovascular reserve function - diastolic, systolic, chronotropic and vascular. Signs for severe DD and subclinical SD are the main reason for reduced exercise capacity in these patients.

Key words: heart failure with preserved ejection fraction, diastolic dysfunction, heart failure, exercise capacity

Вовед

Моментално, до 50 % од пациентите кои имаат симптоми и знаци на срцева слабост имаат нормална лево коморна ејекциона фракција (ЛКЕФ)^{1,2} и повеќето од нив покажуваат знаци на дијастолна дисфункција.²⁻⁴ Како резултат на тоа, оваа форма на срцева слабост често се означува како дијастолна срцева слабост (ДСС), срцева слабост со сочувана систолна функција (СС-СЕФ) или поедноставно срцева слабост со нормална ејекциона фракција (СС-НЕФ). Бидејќи дијастолната лево-коморна дисфункција не е специфична за СС-СЕФ, туку се забележува и кај пациенти со СС-НЕФ, терминот ДСС се напушта и заменува со СС-СЕФ или со СС со нормална ЛКЕФ (СС-НЕФ).² Меѓутоа и термините СС-СЕФ и СС-НЕФ имаат свои недостатоци. Концептот за сочувана ЛКЕФ подразбира сознание за претходна ЕФ, којашто речиси секогаш недостасува и точниот досег на нормална ЛКЕФ тешко се дефинира. Не е утврдено дали СС-СЕФ и СС-НЕФ претставуваат различни форми на СС или се дел од еден спектар на СС, иако различните типови на коморно и клеточно ремоделирање, заедно со различните реакции на терапиите нагвестуваат дека тие се засебни болести.⁶

Дефиниција

Според Препораките на ESC (European Society of Cardiology) за срцева слабост од 2012 година, дијагнозата на срцева слабост со сочувана ЛКЕФ (СС-СЕФ) бара да бидат задоволени **три состојби**:⁷

1. Симптоми типични за срцева слабост (диспнеа, интолеранција на напор, пароксизмална ноќна диспнеа)
2. Знаци типични за СС¹
3. Нормална или само малку намалена ЛКЕФ и отсуство на дилатација на ЛК.
4. Релевантно структурно срцево заболување (ЛК хипертрофија или дилатација на лева преткомора) и/или дијастолна дисфункција.

¹ Знаците не мора да бидат присутни воопшто, особено во раната фаза на болеста, како и кај пациенти кои примаат диуретици.

Епидемиологија

Епидемиолошките податоци укажуваат дека распространетоста на срцева слабост со сочувана ејекциона фракција (СС-СЕФ) е значајно зголемена.²⁻⁴ Бројот на пациенти со СС-СЕФ во различни студии варира од 40-71% (во просек 56%). Но, сите овие студии имаат ограничувања кои произлегуваат од променливи дефиниции за срцева слабост и/или прецизната дефиниција за тоа што се смета дека е нормална ЛКЕФ.²

Се смета дека пациентите со СС-СЕФ имаат различен епидемиолошки и етиолошки профил од пациентите со намалена ЛКЕФ. Пациентите со СС-СЕФ се постари, повеќето од женски пол, со зголемена телесна тежина, најчесто со артериска хипертензија и дијабетес мелитус, поретко со коронарна артериска болест (КАБ). Иако СС-СЕФ најчесто се дијагностицираше кај преобладавајќо возрасни пациенти, најновите популациони кохортни студии покажуваат дека оваа болест започнува да се јавува кај пациенти во нивните 40-ти или 50-ти години.²⁻⁴

Забележано е дека морбидитетот и mortalитетот е висок и речиси идентичен со оној на пациентите со СС и намалена ЛКЕФ.²⁻⁴ Пациентите со СС-СЕФ имаат слична фреквенција на рехоспитализации и функционално влошување и имаат слична или нешто малку подобра прогноза од пациентите со нарушена ЛКЕФ.²⁻⁴ Пациентите со СС-СЕФ, во споредба со сообразени со возраста контроли, имаат значајно повисок ризик од смрт.⁴

Без оглед дали mortalитетот кај пациентите со СС-СЕФ е помал или идентичен како оној кај пациентите со СС-РЕФ, резултатите од сите студии откриваат дека стапката е неприфатливо висока, дека во голема мера mortalитетот и морбидитетот се должи на срцева слабост и поради тоа се потребни специфични терапии за СС-СЕФ. Иако не е општо прифатена, предложена е можност за развој на нови терапии, доколку се тргне фокусот од претпоставката дека дијастолната дисфункција е главниот патофизиолошки проблем кај сите пациенти со СС-СЕФ. Треба да се прифати фактот дека СС-СЕФ може да опфати различни болести со заеднички симптоми и знаци, кои може да имаат различни етиологии и да бараат различни терапии.⁸

Етиологија и Патофизиологија

Историја на постоење на артериска хипертензија со левокоморна (ЛК) хипертрофија, често се поврзува со СС-СЕФ.² Исто така новопојавена преткоморна фибрилација (ПФ) е честа појава, каде губитокот на преткоморниот (атријалниот) придонес и намаленото време на полнење, може да се комбинираат и да го забрзаат процесот на појава на белодробен едем.² Хипертензијата создава склоност кон развој на ПФ, особено ако притисоците на полнење на ЛК се високи и левата преткомора (ЛП) е зголемена. Постоењето на исхемија и дијабетес се исто така важни. Во студија од Хонг Конг, јасно беше назначено дека преклопувањето на хипертензијата, исхемијата и дијабетот е честа појава кај пациенти со СС-СЕФ.² Сите овие етиолошки фактори можат да ја нарушат систолната и дијастолната функција, особено функцијата на долгата оска на комората, дури и во присуство на нормална ЛКЕФ.

Како што е искажано во сите професионални препораки, се смета дека примарна патофизиолошка абнормалност кај СС-СЕФ е абнормалната ЛК-дијастолна функција. Ова се темели на инвазивни хемодинамски студии кај селектирани, високо-фенотипизирани пациенти со СС-СЕФ, кои покажале пролонгирана изоволуметриска ЛК-релаксација, бавно ЛК-полнење, како и зголемена дијастолна ЛК-крутост.⁹⁻¹¹

Важноста на дијастолната ЛК-дисфункција за СС-СЕФ, неодамна е преиспитана од страна на Европските и Американските асоцијации за ехокардиографија, кои во поново време издадоа упатства за дијагностицирање на дијастолна ЛК-дисфункција.^{5, 12}

Во табелата 1 опишани се централните механизми кои се досега познати, нивните хемодинамски ефекти и начинот на кој се верува дека тие придонесуваат на клиничката слика и симптомите кај СС-СЕФ.

Табела 1. Патопфизиолошки механизми на срцева слабост со сочувана ЛК ејекциона фракција.¹³

Механизам	Хемодинамски ефекти	Клинички последици	Референци
Коморна дијастолна дисфункција	<ol style="list-style-type: none"> ↓ Фреквенција на ЛК релаксација и ↑дијастолна крутост водат кон ↑ ЛК притисок на полнење Секундарна белодробна хипертензија ↓Frank–Starling резерва со оптоварување 	<ul style="list-style-type: none"> – Диспнеа во мир и при напор – Белодробна конгестија/ едем – Замор/интолеранција на напор –Системски едем и конгестија 	Zile [10], Westermann [11], Phan [19], Tan [20], Kitzman [26], Lam [27]
Коморна систолна дисфункција	<ol style="list-style-type: none"> Минимални ефекти во мир ↓ Контрактилна резерва со оптоварување: <ol style="list-style-type: none"> ↓Резерва на ударен волумен ↓ЛК крајно систолен волумен со оптоварување може да ја ↓ дијастолната резерва 	<ul style="list-style-type: none"> – Минимални последици во мир – Диспнеа во мир или при напор – Замор /интолеранција на напор 	Yu [14], Borlaug [15, 16, 18], Ennezat [17], Phan [19], Tan [20], Petrie [28], Yip [29]
Коморна систолна крутост	<ol style="list-style-type: none"> ↑ Промени во крвниот притисок со нарушувања на пред и послеоптоварувањето ↓ Контрактилна резерва и резерва на ударен волумен со оптоварување ↑ ЛК работа потребна да ејектира зададен ударен волумен 	<ul style="list-style-type: none"> – Хипотензија и олигурија со лесно зголемена диуреза или додавка на нов вазодилататор –Хипертензивна криза – Белодробна конгестија/ едем – Замор/интолеранција на напор –↑ Миокардни кислородни потреби со исхемија/ангина 	Phan [19], Kawaguchi [21], Borlaug [15, 18, 22], Lam [27], Chen [30]
Васкуларна крутост и дисфункција	<ol style="list-style-type: none"> ↑ ЛК послеоптоварување-↓ Резерва на ударен волумен ↓ЛК релаксација ↓ Вазодилатација при оптоварување Ендотелна дисфункција 	<ul style="list-style-type: none"> –Хипертензивен одговор на оптоварување – Диспнеа во мир и при напор – Замор/интолеранција на напор –↑ Миокардни кислородни потреби со исхемија/ангина 	Ennezat[17], Kawaguchi [21], Borlaug [16, 22, 31, 32], Hundley [31], Leite-Moreira [34]
Невро-хормонална активација	<ol style="list-style-type: none"> ↑ Вонклеточен волумен на течност ↑ Волумени на срцево полнење и последователно ↑ притисоците на полнење 	<ul style="list-style-type: none"> – Диспнеа во мир или при напор – Белодробна конгестија/ едем – Замор/интолеранција на напор – Системски едем и конгестија 	Borlaug [16, 18], Phan [19], Brubaker [24] Kitzman [35], Abramov [36], Maurer [37,38]
Лево-преткоморна дисфункција	<ol style="list-style-type: none"> ↓ Преткоморна контрактилност и ↓ преткоморна контрактилна резерва Преткоморно ремоделирање 	<ul style="list-style-type: none"> – Диспнеа во мир или при напор – Белодробна конгестија/ едем – Преткоморна фибрилација 	Melenovsky [39], Gottdiener [40] Fung [41]

Белодробна хипертензија	1. ↑ Деснокоморно оптоварување 2. ↓ Резерва на Деснокоморен волумен 3. ДК ремоделирање	– Диспнеа во мир или при напор – Замор/интолеранција на напор – Системски едем/конгестија	Kjaergaard [25], Klapholz [42], Lam [43]
Автономна дисфункција	1. Хронотропна инкомпетенција 2. Симпатичка хиперактивност	– Диспнеа при напор – Интолеранција на напор и замор	Borlaug [16, 18], Phan [19], Brubaker [24]
Дисфункција на скелетната мускулатура	1. Нарушена вазодилатација 2. Симпатичка хиперактивност и ергорефлексна стимулација	– Мускулно пропаѓање – Диспнеа при напор – Интолеранција на напор и замор	Clark [44]
Анемија	1. ↑ Минутен волумен за одржување на дотур на кислород 2. ↓ Вискозитет	– Диспнеа при напор – Интолеранција на напор и замор	Abramov [36], Felker [45], Latado [46], Groenveld [70]

Заклучокот дека дијастолната ЛК-дисфункција е важен механизам кој стои зад СС-СЕФ, не значи дека таа е единствениот фактор кој придонесува за патофизиолошкиот механизам на болеста. Во последно време идентификувани се бројни други механизми, кои играат важна улога. Во овие механизми се вбројуваат: систолна дисфункција во мирување и/или поттикната со напор,¹⁴⁻²⁰ нарушена коморно - васкуларна врска (coupling),^{18, 19, 21, 22} абнормална вазодилатација предизвикана од вежбање, односно поврзана со промени во протокот,^{16-18,23} хронотропна инкомпетенција и белодробна артериска хипертензија.^{25, 42, 43}

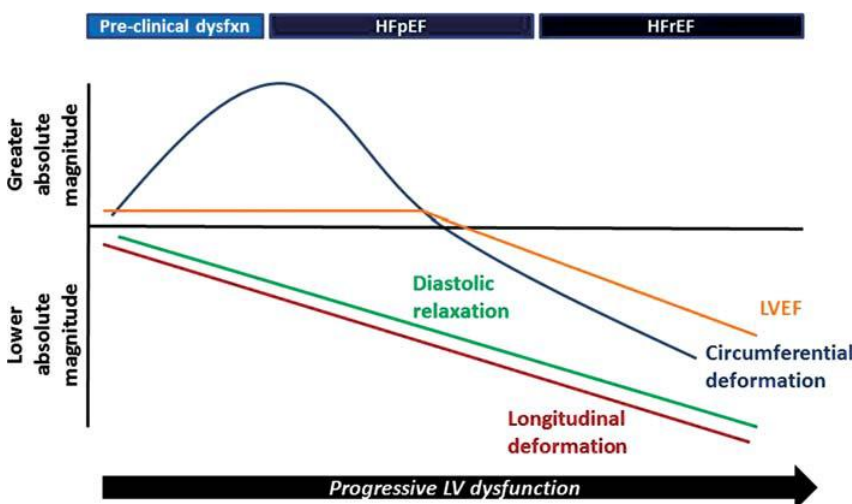
Дијастолна дисфункција

Дијастолната дисфункција игра централна улога во патофизиологијата на СС-СЕФ и затоа е позната како дијастолна СС. Практично сите пациенти со СС-СЕФ имаат абнормалности во дијастолната функција. Во отсуство на ендокардна и перикардна болест, дијастолната ЛК-дисфункција е резултат од зголемена миокардна крутост. Два компартмани во миокардот ја регулираат дијастолната крутост. Овие компартмани се: вонклеточниот матрикс и кардиомиоцитите. Крутоста на вонклеточниот матрикс ја одредува: колагенот, преку регулација на неговото вкупно количество; релативното изобилство на колаген тип I; како и степенот на колагенското вкрстување. Се чини дека сите три механизми се вклучени кај пациентите со СС-СЕФ. Кај пациентите со СС-СЕФ, кај кои е направена ЛК-ендомиокардна биопсија, една третина од испитаниците имале нормална фракција на колагенски волумен.^{6,47} Како и да е, нивниот крајно-дијастолен ЛК-притисок (ЛКЕДП), ЛК-крајносистолен сиден стрес и ЛК-модул на крутост, се сепак споредливи со оние на пациентите кои имаат зголемена фракција на колагенски волумен. Овој наод претполага дека, како дополнување на колагенското таложење, внатрешната кардиомиоцитна крутост исто така придонесува за дијастолна ЛК-дисфункција кај СС-СЕФ.^{6,47}

Систолна дисфункција

Левокоморната ејекциона фракција (ЛКЕФ) е сочувана во СС-СЕФ, но ЛКЕФ е поточна мерка за коморно-артериското спојување, отколку само како одраз на контрактилност.¹⁵ Во 2002 година две студии изнесоа податок дека

регионалните мерки на систолна функција одредени со ткивен Доплер се нарушени кај СС-СЕФ и покрај нормалната ЛКЕФ.^{14, 29} Бројни натамошни студии покажале намалена лонгитудинална^{51, 52} и радијална систолна функција кај СС-СЕФ, одржувајќи ја глобалната ЛКЕФ (Слика 1).⁹ Меѓутоа, важноста на овие абнормалности е доведена во прашање,⁵⁴ затоа што глобалната проценка на систолната функција се покажува како сочувана кај СС-СЕФ.⁵⁵ Неодамна, една студија, базирана на истражување врз голем број на испитаници, покажала дека и коморното ниво и миокардната контрактилност се суптилно, но значајно намалени кај СС-СЕФ, компарирано со хипертензивни и здрави пациенти.¹⁵ Значајно е дека степенот на миокардна контрактилна дисфункција кај СС-СЕФ се поврзува со висок морталитет и упатува на тоа дека е медијатор или условно земено – маркер кој укажува на посериозна болест.¹⁵



Слика 1. Модел на абнормалности на левокоморната (ЛК) дијастолна и систолна функција кои водат кон прогресивна ЛК дисфункција кај пациенти со сочувана и намалена ЛК ејекциона фракција. Клиничкиот синдром на срцева слабост може да се појави во кое било време во овој континуум со различен придонес на дијастолна и систолна дисфункција.⁹

Врз основа на инвазини хемодинамски студии, Zile и сор.⁹ сметаат дека пациентите со СС-СЕФ имаат значајни абнормалности при активна релаксација и пасивна крутост. Тој заклучил дека патофизиолошката причина за покачените дијастолни притисоци и симптомите е самата абнормална дијастолна функција, затоа што систолната функција била сметана за нормална. Слично, Westermann и сор.¹⁰ неодамна забележале зголемена ЛК-крутост во мирување кај СС-СЕФ, меѓутоа истата не се зголемила при hand-grip тест или преткоморна стимулација. Во двете студии користени се инвазивни техники на субјекти во

мирување,но главниот симптом на СС-СЕФ е всушност - диспнеа при напор.

Покрај сето досега изнесено, традиционалните неинвазивни параметри за проценка на дијастолна функција недоволно ја прикажуваат разликата меѓу пациентите со СС-СЕФ и нивните асимптоматски двојници со слична патологија.⁴⁸ Отсутни се дури и кај една третина од пациентите со СС-СЕФ,^{49, 50} и не успеваат сигурно да ги предвидат несаканите збиднувања кај пациентите со СС-СЕФ.⁵⁰

Крајно-систолната еластанца (K_{se}/E_{es}) е дефинирана од косината и пресекот на крајно-систолниот однос притисок-волумен. Таа е златен стандард на мерење на коморната контрактилност која, во контраст со другите мерења, е покачена кај СС-СЕФ^{15, 21, 39, 55} и претполага зголемена контрактилност. Коегзистенцијата на покачена крајно-систолна еластанца и намалена систолна функција преку други показатели, тешко е да се објасни. Но, и покрај тоа што е зависна од контрактилноста, крајно-систолната еластанца е под влијание на геометријата на комората- се зголемува со концентрично ремоделирање и пасивната коморна крутост - процеси кои се чести кај СС-СЕФ. Крајно-систолната еластанца е покачена кај СС-СЕФ и покрај намалената контрактилност, а ова е измерено користејќи други показатели за контрактилноста, врз секој тип на коморна геометрија.¹⁵ Се претпоставува дека истите процеси кои ја потецираат дијастолната коморна крутост кај СС-СЕФ, ја зголемуваат и систолната крутост и придонесуваат за намалена миокардна контрактилност и ограничена систолна резерва. Очигледно е дека систолната функција не е толку оштетена кај СС-СЕФ, како кај пациентите со редуцирана ЛКЕФ (СС-РЕФ),⁵² но студиите од поново време покажале дека дури и благи ограничувања на базалната контрактилност кај СС-СЕФ, може да станат проблематични при напор и вежбање.¹⁶⁻²⁰ Овде неможноста да се зголеми контрактилноста може да се поврзе со оштетен срцев капацитет, посериозни симптоми на нетолерантност кон вежбање, како и намален аеробен капацитет.

Скорешното откривање на ЛК-систолна дисфункција при нормална ЛКЕФ со помош на ткивен Доплер и магнетна резонанца, на прв поглед е зачудувачко . Како и да е, овие опсервации се само потсетување дека ЛКЕФ е

показател на глобалниот хемодинамски пумпен перформанс, нечувствителен на нарушувањата на коморно-мускулната функција. Сочуваната ЛКЕФ често само индицира дека радијалните влакна на комората ја компензирале дисфункцијата на лонгитудните влакна; но не секогаш тоа значи дека систолната функција е нормална. Овие заклучоци можат да имаат важни дијагностички импликации, бидејќи оштетена функција на лонгитудните влакна може да биде единствен и најзначаен знак на срцева дисфункција кај СС-СЕФ.

Коморно-артериско поврзување и васкуларна дисфункција

Иако поновите истражувања ставаат акцент на одредувањето на механизмите кои придонесуваат за коморна дисфункција кај СС-СЕФ, станува сè поочигледно дека придружните абнормалности, поврзани со артериската механика, играат важна улога.²²

Интеракцијата меѓу срцето и системскиот крвоток, именувана како коморно-артериско поврзување (ventricular-arterial coupling, VAC) е од суштествено значење, за срцето да може да постигне максимална срцева работа, сила и коморна ефикасност и сето тоа додека ги одржува физиолошките притисоци и срцевиот капацитет.⁵⁶ Коморно-артериското поврзување (КАП) е соодносот меѓу артериската еластанца и крајно-систолната еластанца. ЛК-крајно-систолната еластанца (крутост) се пресметува преку косината на крајно-систолниот однос на притисок/волумен. Артериската еластанца (крутост) е мерка на отпор и се одредува преку односот на систолниот притисок и ударниот волумен.

Коморната и васкуларната крутост се зголемува со стареење, хипертензија, дијабетес и таа е абнормално зголемена кај пациенти со СС-СЕФ.^{3, 6, 39} Намалената аортна еластичност кај СС-СЕФ, се поврзува со нарушен капацитет за физичко оптоварување.³¹ Kawaguchi et al.²¹ покажале дека и артериската еластанца и крајно-систолната еластанца, се покачени кај СС-СЕФ во тандем, објаснувајќи го варијабилниот крвен притисок кај СС-СЕФ.⁵⁷ Комбинирано коморно-артериската крутост води кон поголем варијабилитет на крвниот притисок и креира систем со засилени промени во крвниот притисок

при секоја промена во предоптоварувањето (preload) и послеоптоварувањето (afterload). Акутно зголемување на послеоптоварувањето при коморно-артериска крутост доведува до поголемо зголемување на крвниот притисок, кое може да доведе до натамошно нарушување на дијастолната релаксација^{32, 58} и драматично зголемување на притисоците на полнење, за време на стрес.

Поновите студии ја нагласуваат значајноста на абнормалното коморно-артериско поврзување за време на оптоварување кај СС-СЕФ,^{18, 19} каде наглитите зголемувања во контрактилноста и нарушените редукции во артериското послеоптоварување при стрес, придонесуваат секој посебно кон интолеранција на напор.⁵⁹ Терапијата која ја цели комбинирано коморно-артериската крутост, ја подобрува толеранцијата на напор кај постари хипертензивни пациенти⁶⁰ и упатува на можната улога кај СС-СЕФ.

Системската вазодилатација при оптоварување е намалена кај СС-СЕФ,¹⁶⁻¹⁸ придонесувајќи за смален доток на крв до скелетните мускули. Васкуларната дисфункција кај СС-СЕФ, може да се јави и делумно поради улогата на ендотелната дисфункција. Една скорешна студија покажа намалена, со проток посредувана, вазодилатација кај пациенти со СС-СЕФ, во споредба со контролата кај здрави, со возраста сообразени, контроли.¹⁸

Симптомите на диспнеа и замор кај СС, може да се поврзат со патолошка ергорerefлексна активација, која е исто така поврзана со NO биодостапност.⁶¹ За чудо, степенот на проток при посредната вазодилатација (биомаркер на ендотелна функција), се поврзува со сериозноста на симптомите на интолеранција на напор за време на лесни вежби кај СС-СЕФ и ја истакнува комплексноста на периферните процеси и перцепции на симптомите кај СС.

Васкуларната дисфункција не е ограничена на системската циркулација кај СС-СЕФ, со оглед на тоа што белодробната хипертензија е честа кај овие пациенти.⁴³ Меѓу постарите пациенти со нормална ЕФ и висок белодробен артериски притисок, СС-СЕФ можеби е најчестата етиологија.⁶² Белодробните притисоци се зголемуваат со стареење и се во корелација со системската васкуларна крутост- чест ризик фактор кај СС-СЕФ.⁶³ Белодробната хипертензија кај СС-СЕФ, се појавува поради покачен левокоморен притисок и

висока белодробна васкуларна резистенција, која може да се развие како последица од претходно споменатото.⁴³ Во раната фаза на СС-СЕФ, белодробната вазодилатација при напор е сочувана, така што белодробната хипертензија при напор е пасивна и споредна во споредба со високите притисоци во левото срце.²³ Покачениот белодробен артериски притисок е предиктор за покачен морталитет кај СС-СЕФ,⁴³ и тој претставува нова можна терапевтска цел, иако небалансирана белодробно-артериска вазодилатација кај таквите пациенти може да доведе до патолошки покачувања на притисоците во левото срце или до белодробен едем. Дополнителни истражувања се потребни за да се дефинира можната улога на белодробните вазодилататори кај СС-СЕФ.

64

Хронотропна инкомпетенција и дисфункција на кардио-васкуларната резерва

Повеќето од пациентите со СС, не се жалат на симптоми при мирување, туку при физички напор. Бројни скорешни студии ја истакнуваат важноста на абнормалностите во кардиоваскуларната резерва во патофизиологијата на СС-СЕФ, кои се случуваат при физички напор.^{6, 16-20,24} За време на физички напор, срцевиот капацитет се зголемува преку интегрирани покачувања на венскиот повраток, контрактилноста, срцевата фреквенција и периферната вазодилатација.⁶⁵ Абнормалности кај сите овие компоненти биле утврдени кај СС-СЕФ и сите можат да придонесат во патофизиологијата на индивидуален пациент.⁶

Нормалната дијастолна резерва при оптоварување, дозволува комората да се наполни со поголем предоптоварувачки волумен, за пократко време, без зголемување на притисоците на полнење.⁶⁶ Секако, срце со нормална старост повеќе се потпира на зголемена предоптоварувачка резерва, за да компензира за старосно-поврзаните редукции во контрактилноста и хронотропната резерва.⁶⁷ Како што дијастолната функција е нарушена кај СС-СЕФ, исто така намалена е и дијастолната резерва. Пациентите покажуваат нагли зголемувања во предоптоварувачкиот волумен при напор, покрај значајните зголемувања на притисоците на полнење.^{23, 26} Ова најверојатно е поврзано со зголемената

коморна крутост ¹¹ и неадекватно зголемување на раната релаксација, ^{69,70} иако перикардно потискање и зголемена коморна интеракција може исто така дополнително да придонесат. ⁷¹ Систолната резерва при напор е исто така нарушена кај СС-СЕФ, со остри зголемувања кај ЕФ, контрактилноста, и лонгитудиналните систолни брзини на скратување за време на оптоварување. ¹⁶⁻²⁰ Физичкиот напор може да ги “демаскира” благите дефицити на систолната функција во мирување, како и неможноста да се намали крајно-систолниот волумен. Ова во комбинација со помалиот пораст на крајно-дијастолниот волумен, значајно ја ограничува реакцијата на ударниот волумен, за време на оптоварувањето. Причините за дисфункција на систолната и дијастолната резерва кај пациенти со СС-СЕФ остануваат нејасни, но може да се поврзани со миокардна исхемија (епикардна/микроваскуларна коронарна болест), нарушена бета-адренергична стимулација, ⁷¹ миокардната енергетика^{19,72} или абнормално управување со калциум. ⁷³

Хронотропната резерва е намалена кај пациенти со СС-СЕФ, ^{16, 18, 19, 24, 74} компарирана со постари, слични по возраст во контролна група и независно од тоа дали се на терапија со медикаменти кои ја намалуваат срцевата фреквенција или не. Слично како кај СС-НЕФ ⁷⁵ ова е најверојатно поврзано со дефицит на бета-адренергична стимулација, затоа што порастот на плазматските катехоламини при оптоварување е сличен кај пациенти со СС-СЕФ и здравите испитаници.³¹ Автономната дисфункција може да придонесе за хронотропна инкомпетенција, при што баро-рефлексната сензитивност е намалена¹⁶ и опоравувањето на срцевиот ритам е нарушено кај пациентите со СС-СЕФ. ^{16, 74}

Пациенти со СС-СЕФ покажуваат намалена, со напор индуцирана редуција на васкуларната резистенција и артериската еластанца, комбинирани со абнормалности во ендотелната функција и динамичното коморно-артериско поврзување. ^{6, 16-20,76} Многу од овие абнормалности кај ендотелната функција се забележани кај нормално стареење и тие се едноставно повеќе нарушени кај СС-СЕФ. Ова е конзистентно со замислата дека СС-СЕФ се развива како прогресивна и патолошка форма на претерано - хиперсензитивно стареење. ⁶¹ Пациентите со СС-СЕФ покажуваат поголем број на дискретни абнормалности во коморно-

васкуларната резерва. Има скорешни докази, кои покажуваат дека стекнувањето на доволен број на индивидуални абнормалности во резервата ја потпомага транзицијата од асимптоматска хиперсензитивна дијастолна дисфункција до симптоматска СС-СЕФ.¹⁸ На овој начин СС-СЕФ може да се согледа како фундаментална болест на кардиоваскуларната резервна функција-дијастолна, систолна, хронотропна и васкуларна. Наталошните истражувања се непходни, за да се одреди како овие абнормалности треба да се лекуваат.

Улогата на левата преткомора

До неодамна имаше многу малку информации за функцијата на левата преткомора (ЛП) кај СС-СЕФ. Сега знаеме дека ЛП значајно придонесува во ударниот волумен, кај состојби како СС со намалена ЕФ, кардиомиопатија, коронарна артериска болест и нормално стареење, каде се нарушени систолната функција и раното дијастолно полнење.⁷⁷⁻⁷⁹ Покрај тоа, зголемувањето на ЛП се поврзува со неповолен исход и со понеповолна ЛК-дијастолна функција.⁷⁷⁻⁸⁰ Кај СС-СЕФ, волуменот на ЛП е поголем отколку кај хипертензивни пациенти со ЛК-хипертрофија.³⁹ Волуменот на ЛП се покажал како независен предиктор на прогноза кај пациенти со “изолирана” дијастолна дисфункција⁸¹ (иако дијастолната дисфункција ретко е изолиран случај).

Со динамично оптоварување, Тап и сор.⁸² неодамна демонстрираа дека главната разлика меѓу пациентите со СС-СЕФ и асимптоматските хипертензивни пациенти е преткоморната резерва при оптоварување. Неможноста да се зголеми преткоморната функција при напор, води до неефективно компензаторно доцно-дијастолно полнење, со што значајно придонесува на генезата на симптомот на диспнеа при напор, кој пак претставува карактеристичен знак на оваа состојба.

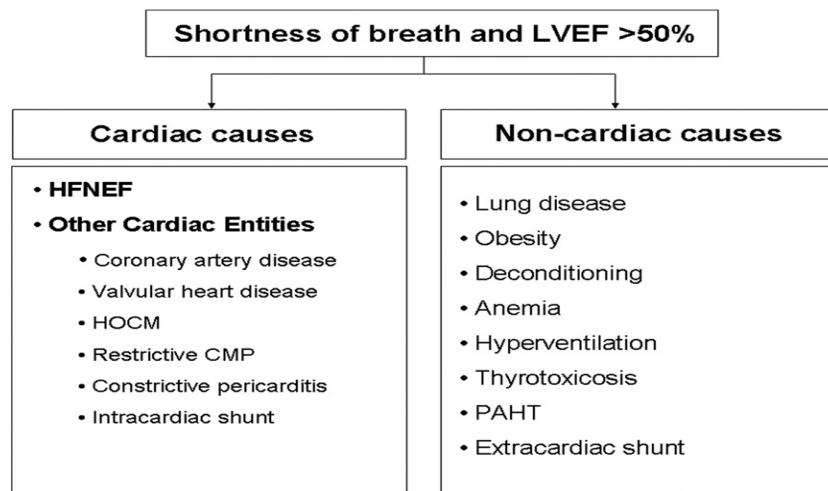
Улогата на преткоморната фибрилација

Распростанетоста на преткоморната фибрилација (ПФ) е значајна и во епидемиолошките студии (30%-40%) и во рандомизирани контролирани студии на СС со нормална ЛКЕФ (20%-30%).^{3, 78, 83-85} Fung и сор.⁴¹ соопштиле дека пациентите со СС-СЕФ (ЛКЕФ \geq 50%) со ПФ (29%) имале полоша функционална класа и квалитет на живот, изодувале покуса дистанца на 6-минутниот тест на

одење и имале поголем дијаметар на ЛП од оние без ПФ. Во студијата SHARM (Candesartan in Heart Failure), ПФ се поврзува со несаканите кардиоваскуларни збиднувања, независно од основната ЛКЕФ.⁸⁶ Забрзаниот срцев ритам, губитокот на преткоморната систола, нерегулираната циклусна должина со импликации на Frank-Starling-овиот механизам и нејзината епизодна природа кај многу пациенти се механизми, преку кои преткоморната фибрилација дава влошен клинички статус кај пациентите со СС-СЕФ.⁴¹ Бидејќи тешко се доаѓа до ехокардиографски заклучок за ЛК дијастолната функција кај присутна преткоморна фибрилација, овие пациенти се исклучени од многу патофизиолошки истражувања на СС-СЕФ.⁷⁶

Клиничка експресија на ЛК слабост со сочувана ЛКЕФ

Симптоми на интолеранција на напор и диспнеа при напор, често наведуваат на СС. Но, тие се многу неспецифични и можат да се препишат на разни други проблеми кои не се поврзани со срцето (Слика 2).^{13, 76, 88-90} Поради тоа бројни истражувачи истакнале дека во практиката и кај пациенти вклучени во истражувања на СС-СЕФ можеби и пречесто се дијагностицира.^{89, 90} Сагуана et al.⁸⁹ истакнуваат, дека кај повеќето од пациентите постои барем уште едно алтернативно објаснување за симптомите, како што е гојазност или белодробна болест. Многубројните причини за диспнеа (пр. гојазност, ХОББ, СС-СЕФ) може да коегзистираат кај ист пациент⁹¹ и присуството на една причина не ја исклучува другата.



Слика 2. Шема која ја илуструра диференцијалната дијагноза на синдромот на СС-СЕФ.⁷⁶

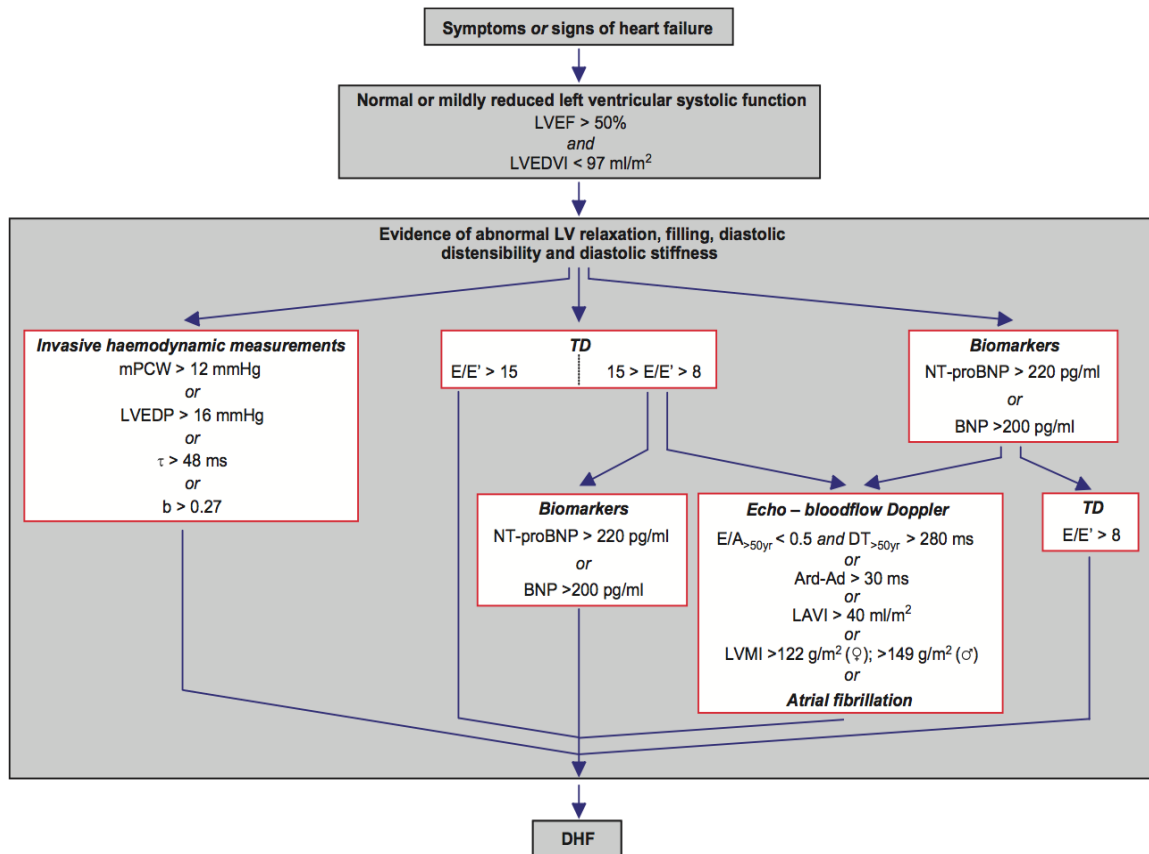
Биомаркери, како што е мозочниот натриуретичен пептид (BNP и NT-pro-BNP), се појавуваат како значајни неинвазивни сурогати за покачени притисоци на полнење и дијастолна дисфункција кај СС-СЕФ.⁹² Ingle и сор.⁹³ прикажаа дека, иако пациентите со СС-СЕФ имаат слични објективни и субјективни ограничувања при оптоварување, како оние со СС-НЕФ, нивните BNP-нивоа, не биле поинакви од оние при нормални контроли, имплицирајќи дека симптомите при напор можеби не се поради СС. Покачените нивоа на натриуретични пептиди, предвидуваат зголемен ризик од морбидитет и морталитет,⁹⁰ но исто така е познато дека во просек се пониски кај СС-СЕФ отколку кај СС-НЕФ.⁹⁴ Од друга отсутноста на покачување на нивото на BNP, не значи исклучување на дијагнозата од инвазивно потврдена СС-СЕФ.¹³

Дијагноза

Во 2000 год. Vasan and Levy⁹⁶ ги предложија следните критериуми за дијагноза на СС-СЕФ или “дијастолна СС”, по наведениот редослед. Пациентот дефинитивно може да биде дијагностициран со “дијастолна СС” ако следните 3 критериуми се исполнети: 1) симптоми и знаци на СС, 2) ЛКЕФ \geq 50% за 72 часа од епизодата на манифестна СС, и 3) доказ за ЛК дијастолна дисфункција од абнормални ЛК индекси на релаксација/ полнење/еластичност при срцева катетеризација. Веродостојна дијагноза може да се добие, ако два од претходните критериуми се исполнат, а нема информација за ЛК дијастолна функција. Дијагнозата е сè уште возможна кај пациент со симптоми на СС, ЛКЕФ \geq 50%, но не за 72 часа од епизодата на манифестна СС, со недостаток на информација за ЛК дијастолна функција. Овој пристап се базира на претпоставката дека ехокардиографија не е достапна за да се одреди ЛК дијастолна функција.⁹⁶

За да се избегне непрецизност при дијагностицирање на СС-СЕФ кај амбулантно водени пациенти со диспнеа при напор и многубројни коморбидитети, но без очигледни знаци на преоптоварување со течности, диспнеата при напор и нормалната ЛКЕФ треба да се анализираат заедно со објективните параметри на дијастолната дисфункција, ЛК хипертрофија,

зголемување на левата преткомора или на нивоата на натриуретични пептиди во плазмата, како што е препорачано во издадените Препораки за дијагноза на СС-СЕФ. 5, 7



Слика 3. Принципите на алгоритмот предложен за дијагноза на СС-СЕФ од страна на Работната група на Европското здружение за кардиологија (Working Group of the European Society of Cardiology).⁵

b = ЛК пасивна крутост; DCT = време на децелерација; E/A = однос меѓу врвната брзина на раниот и доцниот дијастолен митрален проток; E/E' = врвна трансмитрална брзина за време на рана релаксација во однос на рана дијастолна брзина на движење на митралниот прстен; LVEDVI = ЛК крајно дијастолен волумен индекс; LVEF = ЛК ејекциона фракција; LVH = ЛК хипертрофија; mPCWP = среден белодробен капиларен притисок; NT-proBNP = N-terminal pro-B-типе натриуретичен пептид; τ = константа на време на изоволуметриско опаѓање на притисокот; TDI = ткивен Доплер.

Во 2007, The European Working Group за срцева слабост и Европското здружение за срцева слабост, заеднички објавија обновени критериуми за дијагноза на СС-СЕФ (дијастолна срцева слабост) кои користат ЛКЕФ, ЛК-крајно-дијастолен волумен, индекси на ЛК-дијастолна функција, ЛК-хипертрофија, големина на ЛП и натриуретичните пептиди (Слика 3).⁵ Согласно овие обновени критериуми три услови мора да бидат исполнети за

дијагноза на СС-СЕФ: 1) Симптоми и знаци на СС; 2) ЛКЕФ \geq 50% кај недилатирана ЛК (ЛК-крајно-дијастолен волумен од $<97 \text{ ml/m}^2$, која е гранична вредност меѓу умерено и сериозно абнормален ЛК-волуменски индекс, според препораките за коморна квантификација од страна на American Society of Echocardiography ⁹⁷); 3) Дијастолна ЛК-дисфункција манифестирана како знаци за абнормална ЛК-релаксација, ЛК-полнење, дијастолна растегливост и крутост. Предложени се три начини да се дијагностицираат покачени ЛК-притисоци на полнење: прво, инвазивни мерки; второ, јасни наоди од ткивен Доплер; и трето, комбинација од покачени натриуретични пептиди и ехокардиографски индекси на ЛК-дијастолна функција/ЛК-притисоци на полнење.⁵

Инвазивна дијагностика

Покрај пролонгирани τ и зголемени β , кои бараат софистицирани мерила (ова вообичаено не се изведува во рутинската клиничка пракса), предложено е покачениот ЛК-крајно-дијастолен притисок или белодробниот капиларен притисок да соодветствуваат при дијагностицирање на СС-СЕФ во присуство на симптоми на СС и ЛКЕФ \geq 50%. Треба да се направи разлика меѓу СС-СЕФ и констриктивната физиологија. Оваа диференцијација може да се направи со ткивен Доплер при што брзината на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E') е типично ниско кај СС-СЕФ, но нормално кај констрикција.⁷⁶

Ехокардиографија

Во согласност со последните Препораки, дијагнозата на СС-СЕФ бара доказ за постоење на дијастолна ЛК-дисфункција.¹² Проценката на ЛК-дијастолна функција треба да биде битен дел од рутинскиот преглед, особено кај пациенти со диспнеа или СС.

Проценката на ЛК дијастолна функција и притисоците на полнење, се од првостепено значење за разликување на овој синдром од други болести, како на пример белодробна болест која резултира со диспнеа. Важно е да се одреди прогнозата односно да се идентификува главната срцева болест и најдобриот можен третман.

Покачен притисок на полнење е важен физиолошки параметар при дијастолна дисфункција. (Слика 3).¹² Притисоците на полнење се сметаат за покачени кога просечниот белодробен капиларен притисок (PCWP) е >12 mm Hg или кога ЛК-крајно-дијастолен притисок (LVEDP) е >16 mmHg.⁵ Притисоците на полнење минимално се менуваат при оптоварување кај здрави субјекти. Зголемување на истите предизвикано од оптоварување го ограничува капацитетот за физичка активност и може да индицира дијастолна дисфункција. *ЛК-притисоци на полнење се одредени главно од пасивните карактеристики и карактеристиките на полнење на ЛК-сид, но можат дополнително да се променат со непотполна миокардна релаксација и варијации во дијастолниот миокарден тонус.*

Пресметката на ЛК-притисоци на полнење кај пациенти со нормална ЕФ е поголем предизвик отколку кај пациенти со намалена ЕФ.

Левокоморна хипертрофија: Иако дијастолната дисфункција не е ретка појава кај пациенти со нормална сидна дебелина, ЛК-хипертрофија е една од главните причини за неа. Кај пациенти со дијастолна СС може да се забележи концентрична хипертрофија (зголемена маса и релативно нормална сидна дебелина) или ремоделирана ЛК (нормална маса, но со зголемена релативна сидна дебелина). Наспроти ова, ексцентричната хипертрофија е најчесто присутна кај пациенти со намалена ЕФ. Поради широката распространетост на хипертензијата, особено кај постарата популација, ЛК-хипертрофијата е честа појава и хипертензивна СС е најчеста абнормалност која води до дијастолна СС.

Левопреткоморен волумен: Мерењето на левопреткоморни (ЛП) волумени (ЛПВ) е клинички важна затоа што има значајна поврзаност меѓу ЛП-ремоделирање и ехокардиографските параметри на дијастолна функција.⁸³ Доплер брзините и временските интервали ги рефлектираат притисоците на полнење за време на мерењето, додека ЛПВ често ги рефлектира кумулативните ефекти на притисоците на полнење низ времето.

Значајно е дека опсервациските студии покажале дека индексираниот ЛПВ индекс >34 ml/m² е независен предиктор за смрт, СС, ПФ и исхемичен

мозочен удар.⁹⁸ Но, мора да се каже дека дилатирана ЛП може да се види и кај пациенти со брадикардија и срцева дилатација, анемија, преткоморен флатер и фибрилација, митрална валвуларна болест, во отсуство на дијастолна дисфункција. Исто така, ЛП-дилатација може да е присутна и кај врвни спортисти во отсуство на кардиоваскуларна болест. Значи, важно е да се земе предвид мерењето на ЛПВ во корелација со клиничкиот статус на пациентот, волумените на другите комори и Доплер-параметрите на ЛК-релаксација (Слика 3). Во скорешна студија на пациенти со СС-СЕФ, индексираниот ЛП-волумен бил најсилен и најконзистентен мултиваријантен предиктор на NT-pro-BNP ниво коешто, пак, е потентен биомаркер за постоење на СС.⁹⁹

Левопреткоморна (ЛП) функција: Преткомората го модулира коморното полнење преку нејзината улога на резервоар, спроведување и функција на пумпа.^{12, 99-101} Потенцијалната улога на ЛП-дисфункцијата во патофизиологијата на СС-СЕФ е сугерирана од неодамна.⁸² Така, за разлика од нормалните индивидуи кај кои доаѓа до покачување на доцното дијастолно движење на митралниот прстен (А') со оптоварување, истото не се јавува кај пациентите со СС-СЕФ.

Пулмонални артериски систолни и дијастолни притисоци: Симптоматските пациенти со дијастолна дисфункција вообичаено имаат зголемени пулмонални артериски (ПА) притисоци. Во отсуство на белодробна болест, зголемени ПА-притисоци може да послужат како доказ за присуство на покачени ЛК-притисоци на полнење. Секако, значајна поврзаност е забележана меѓу ПА-систолен притисок и неинвазивно изведените ЛК-притисоци на полнење.¹⁰⁰

Митрален прилив: Јасно е утврдено дека брзината на митралниот Е-бран (фаза на рано дијастолно полнење), пред сè го рефлектира ЛП-ЛК притисочен градиент за време на рана дијастола и согласно на ова е под влијание на предоптоварувањето и нарушувањата на ЛК-релаксацијата. Митралниот А-бран (фаза на доцно дијастолно полнење) го рефлектира ЛП-ЛК притисочниот градиент за време на доцна дијастола, која е под влијание на ЛК= комплијансата и ЛП-контрактилната функција. Децелерационото време на Е

бранот (DT) е под влијание на ЛК-релаксацијата, ЛК-дијастолните притисоци, кои следат по отварањето на митралните залистоци и ЛК-комплијансата (сооднос меѓу ЛК-притисок и волумен). Нарушувањата на ЛК-крајно-сistolните и/или крајно-дијастолните волумени, ЛК-еластичното отклонување (rescoil), и/или ЛК-дијастолните притисоци директно влијаат врз брзините на митралниот проток (Е бран) и временските интервали (DT и IVRT).^{12, 102}

Кај пациентите со коронарна артериска болест (КАБ) или хипертрофична кардиомиопатија, кај кои ЛКЕФ е $\geq 50\%$, митралните варијабилности слабо корелираат со хемодинамиката. Ова може да се должи на значајната варијација во изразеноста на задоцнетата ЛК-релаксација видена кај овие пациенти, што може да произведе варијабилни трансмитрални притисочни градиенти при слични ЛП-притисоци. Рестриктивниот облик на полнење при ЛК и ЛП-дилатација кај пациенти со нормална ЕФ се поврзуваат со лоша прогноза, слично како кај пациентите со дилатациона кардиомиопатија.¹²

Како и да е, покрај ЛК-дијастолни карактеристики и притисоците на полнење, многу други физиолошки детерминанти влијаат на профилот на митралниот прилив. Староста треба да се земе предвид: како што поминува времето, брзината на Е бранот и Е/А односот се намалуваат, DT се продолжува, а брзината на А бранот се зголемува. Другите детерминанти вклучуваат: услови на оптоварувањето, срцевата фреквенција и ритам, P-R интервалот, минутниот волумен, големината на митралниот прстен и ЛП-функцијата.^{12, 99, 102}

Пулмонален венски проток: Параметрите на пулмоналниот венски проток во дијагнозата на дијастолната дисфункција се комплементарни на обликот на трансмитралниот проток. Силата на комбинираната употреба на двата модалитети била забележана во студиите во кои 93% од пациентите со сомнеж за постоење на СС-СЕФ имале дијастолна дисфункција.^{12, 99}

Брзина на пропација на протокот: Брзината на пропација на протокот (V_p) проценувана со колор-М mode ја отсликува ЛК-релаксацијата. Соодносот на E/V_p се користи за да се процени ЛК-притисокот на полнење, а со $E/V_p > 1.5$ сугерира постоење на пулмонален капиларен притисок (PCWP) од > 15 mm Hg. Општо земено, иако E/V_p односот е во взаемна врска со PCWP кај

пациенти со намалена ЛКЕФ, неговата полезност кај пациенти со нормална систолна функција е лимитирана.^{12, 99} Треба да се внимава кога се користи E/V_r односот за предвидување на ЛК-притисоците на полнење кај пациенти со нормална ЛКЕФ. Особено, пациенти со нормални ЛК-волумени и ЛКЕФ, но со абнормални притисоци на полнење може да имаат лажно нормална V_r .

Рани и доцни брзини на митралниот прстен мерени со Ткивен Доплер (ТД): Во моментот е најсензитивна ехокардиографска техника за откривање на дијастолната дисфункција. Лонгитудиналната миокардна брзина се мери со ТД, ставајќи го како примерок волуменот на септалниот или латерален митрален прстен во апикален 4-шуплински поглед. Основните мерки се систолните (S'), рано-дијастолните (E') и доцно-дијастолните брзини (A'). Штом се добијат митралниот проток, брзините на митралниот прстен и временските интервали, можно е да се пресметаат и дополнителни временски интервали и соодноси. Односот E/e' игра важна улога при пресметување на ЛК-притисокот на полнење^{12,99}

Гледајќи ги брзините мерени со ТД поодделно, може да се забележи дека **S' брзината** е во корелација со ЛКЕФ, и просечната s' брзина > 7.5 cm/s со осетливост од 79% и специфичност од 88% е предиктор за нормална ЛК-функција. S' брзината е сензитивен маркер на субклиничка ЛК-систолна дисфункција, дури и кај оние со СС-СЕФ или кај пациенти со дијабетес мелитус без манифестна срцева болест. Прогностичкото значење на s' брзината е покажано во истражувачка студија на пациенти со срцево заболување; морталитетот бил значително повисок кога и s' и e' биле < 3 cm/s, иако e' имал посилено влијание во мултиваријантната анализа.^{2, 12, 99}

Натаму, **E' брзината** ја претставува рано дијастолната брзина на лонгитудиналните влакна која опаѓа со стареење. Намалена E' брзина е најран маркер за дијастолна дисфункција и таа е присутна во сите фази на оваа состојба, типично најниска кај пациенти со рестриктивно полнење.^{12, 99, 103}

Во низа клинички студии утврдено е дека ниската E' брзина претставува предиктор на морталитет, при што $E' < 3$ cm/s е најдобриот прогностички маркер при долгорочното следење, во споредба со индексите на систолна или

дијастолна функција, вклучувајќи ги $DT < 140 \text{ ms}$ и $E/E' > 15$. Слични резултати се најдени и кај хипертензивната популација каде вредноста на $E' < 3.5 \text{ cm/s}$ е индикативен прогностичкиот маркер.^{12, 99}

A' брзина претставува максимална брзина за време на преткоморна контракција. A' брзината е прецизен маркер на општата преткоморна функција и корелира со ЛП-фракционата ареа и промената на волуменот, како и со други традиционални параметри на ЛП функција. Главните детерминанти на A' ги вклучуваат ЛП-систолната функција и ЛК-крајно-дијастолниот притисок (LVEDP). Зголемената ЛП-контрактилност ја зголемува A' брзината, а зголемениот LVEDP води до соодветно намалување. Бидејќи има зголемување на A' брзината кај здрави субјекти со текот на стареењето, обратното е забележано кај оние со преткоморна дисфункција каде A' брзината е намалена. Иако не е толку истражувана како S' и E', A' обезбедува прогностички информации. Вредноста на A' од $\leq 5 \text{ cm/s}$ кај пациенти со СС преставувала независен предиктор за полоша прогноза со зголемен морталитет или хоспитализација поради СС. Намалена A' исто така претскажува СС и морталитет кај пациенти со артериска хипертензија.^{12, 99}

E/e' е однос, за кој е покажано дека е во корелација со ЛК-притисоците на полнење и средниот преткоморен притисок. Ова е докажано во разни клинички услови. Публицираните вредности на E' брзината и E/e' односот варираат зависно од местото на мерење на ниво на митралниот прстен. Nagueh и сор.¹⁰⁴ демонстрирале, користејќи го мерењето на E' брзина на ниво на латералниот митрален прстен дека $E/e' > 10$, веродостојно прогнозира PCWP $> 12 \text{ mmHg}$. Во споредба со нив, Omten и сор.¹⁰⁵ користејќи септална E' брзина откриле дека PCWP е нормален ако E/e' односот е < 8 и најверојатно покачен ако е > 15 . Бројни студии од поново време¹⁰⁶ откриле дека латералниот E/e' однос е посупериорен од септалниот однос во предвидување на PCWP кога ЛКЕФ е $> 50\%$, иако просекот од двете вредности е попрецизна мерка за присуство на регионална дисфункција.^{12, 99} Користејќи го септалниот E/e' однос, однос од < 8 е најчесто поврзан со нормални ЛК-притисоци на полнење, но сооднос > 15 е дефинитивно поврзан со зголемени притисоци на полнење. Кога вредноста е

меѓу 8 и 15, треба да се користат други ехокардиографски индикатори. Бројни студии од поново време, забележале дека кај пациенти со нормална ЛКЕФ, латералните сигнали од ткивен Доплер имаат најдобра корелација со ЛК-притисоци на полнење и инвазивните индикатори на ЛК-крутост.¹⁰⁴ Овие студии го претпочитаат користењето на латералните сигнали од ткивен Доплер кај оваа популација.^{12, 99}

Информации за ЛК-притисоците на полнење, може да се добијат од временскиот интервал помеѓу почетокот на Е и почетокот на Е' ($T_{E-e'}$). $T_{E-e'}$ -тау индекс е посебно корисен во ситуации каде максималната Е' брзина има свои ограничувања. Клиничките услови, при кои идеално се користи, вклучуваат субјекти со нормална срцева функција или субјекти кои имаат болест на митралниот залисток, и кога E/e' односот е 8-15. Особено $IVRT/T_{E-e'}$ индекс од < 2 може да идентификува пациенти со зголемени ЛК -притисоци на полнење.^{12, 99, 108, 109}

Мерење на миокарден деформитет: Систолен деформитет претставува процентуално скратување, кога мерењата се направени по долгата оска и процентуалното радијално здебелување кај кратката оска. Фреквенцијата на систолен деформитет (strain) претставува брзина на миокардното скратување или здебелување. Миокарден деформитет (strain) и фреквенција на деформитет (strain rate), се одлични параметри за квантификација на регионалната контрактилност и можат да дадат важни информации при евалуацијата на дијастолната функција. Двата модалитета се валидирани преку сономикрометрија и срцева магнетна резонанса.^{12, 98, 110, 111}

Бројни студии предлагаат дека миокардниот деформитет и фреквенција на деформитет може да обезбедат единствени информации во врска со дијастолната функција. Ова вклучува квантификацијата на пост-систолниот миокарден деформитет како мерка за пост-ејекционо скратување кај исхемичен миокард и регионална дијастолна фреквенција на деформитет, кои може да се користат за евалуација на дијастолна крутост за време на зашеметеност (stunning) или инфаркт.^{12, 112}

Неколку студии покажале важна поврзаност меѓу сегментната¹¹³ и глобалната¹¹⁴ рано дијастолна фреквенција на деформитет и временската константа на ЛК-релаксацијата. Натаму, неколку истражувања покажале дека и покрај нормална ЛКЕФ пациенти со СС-СЕФ имаат нарушена ЛК-лонгитудинална систолна функција, како и ЛК-лонгитудинална систолна дисинхронија.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Сепак, и покрај овие скорешни студии,¹¹⁵⁻¹¹⁷ миокардните механизми кои придонесуваат за ЛК-лонгитудинална систолна дисфункција како и последиците од механички нарушената ЛК- синхронија кај пациенти со СС-СЕФ остануваат недоволно разбрани. При дијастолната СС останува нејасно дали механички нарушената ЛК-синхронија придонесува за ослабнување на лонгитудиналната систолна и дијастолната функција на ЛК. Па така, одредувањето дали асинхроните ЛК-контракции придонесуваат за лонгитудинална систолна и дијастолна дисфункција на ЛК кај СС-СЕФ може да обезбедат нови разбирања и потенцијални терапевтски цели за оваа комплексна болест за која до сега не постои ефикасна терапија.¹¹⁵⁻¹¹⁸

Индекс на дијастолен сиден деформитет (*diastolic wall strain -DWS index*): Ohtani и сор.¹¹⁹ даваат податоци за нов ехокардиографски индекс на ЛК-функција, кој го нарекуваат индекс на дијастолен сиден деформитет (DWS). DWS се дефинира како разлика меѓу дебелината на задниот сид во крајна-систола и крајна-дијастола поделена со дебелината на задниот сид во крајна –систола. Споредбата на 327 пациенти со СС-СЕФ и 528 помлади-здрави пациенти покажала дека DWS корелира со други неинвазивни мерења на дијастолна дисфункција и ЛК-концентрично ремоделирање. Во просек се намалува кај пациенти со СС-СЕФ, во споредба со контролите и значајно корелира со смртноста или хоспитализација при СС. Точното значење на оваа нова мерка е сè уште нејасно

Натриуретични пептиди

Мозочниот натриуретичен пептид (BNP) и N-завршниот дел од неговиот пептиден претходник, NT-proBNP, се етаблирани алатки за исклучување на можна СС кај пациенти кои доаѓаат во ургентното одделение со симптоми на диспнеа од неутврдено потекло.^{76,122,123} Повеќето од информациите за BNP и

NT-proBNP за евалуација на пациенти со можна СС, се добиени од студии за пациенти со СС и нарушена ЛКЕФ. Меѓу пациенти со СС-СЕФ, но без нужна СС, откриено е дека BNP и NT-proBNP нивоата се поврзани со тежината на дијастолната дисфункција^{122,125} и според ова NT-proBNP се користи да прави разлика меѓу нормален и “псевдонормален” ЛК-капацитет на полнење.⁴⁹

Истражувачите предложили BNP ниво од >200 pg/ml или NT-proBNP ниво од >220 pg/ml, да претставуваат гранични вредности со кои ќе се потврди дијагноза на СС-СЕФ кај пациенти со симптоми на СС, ЛКЕФ \geq 50%, и двосмислена E/e' вредност меѓу 8 и 15 (Слика 3).⁵ Оваа гранична вредност на NT-proBNP е добиена при внимателно комбинирани ехокардиографска и инвазивна студија, меѓу пациенти со ЛК-дијастолна дисфункција проценувана со Доплер ехокардиографија и симптоми на СС, во споредба со контролна група без дијастолна дисфункција или симптоми.¹²⁵ Но, во испитуваната група имало значајано помлади луѓе и помалку жени (46%), што не е типично за популацијата со СС-СЕФ. Земајќи предвид дека покачени нивоа на NT-proBNP обично се јавуваат кај пациенти од женски пол и повисока возраст,¹²⁶ предложените вредности би можеле да бидат премногу ниски за да можат да направат разлика меѓу постари пациенти со и без СС-СЕФ. Второ, BNP вредноста од >200 pg/ml е добиена од студија на пациенти од ургентен оддел,¹²⁷ така да таа можеби не е широко применлива. Овие ограничувања биле признаени од страна на работната група која предложила, BNP и NT-proBNP да се користат главно за исклучување на СС-СЕФ, со горни граници на исклучување од 100 и 120pg/ml, последователно.

Улога на тестот со оптоварување

Капацитетот на оптоварување е под влијание на многубројни фактори како што се напредната возраст, коморбидитети (метаболен синдром и хипертензија), гојазност и претходен кардио-фитнес.¹²⁸⁻¹³¹ Идентификувањето на други фактори, кои го модифицираат капацитетот на оптоварување, е многу битно затоа што неговата обнова може да доведе до подобрување на квалитетот живот и има ефект врз преживувањето, бидејќи капацитетот е поврзан со

прогнозата како кај здравите индивидуи, така и кај пациентите со срцеви заболувања.^{129, 132-135}

Во обид да се објаснат срцевите механизми, кои го намалуваат капацитетот на оптоварување, ЛКЕФ не покажа значајна корелација, можеби затоа што е зависна од предоптоварувањето.^{128,136} Но, максималниот капацитет на оптоварување како и симптомите предизвикани од оптоварувањето се директно поврзани со зголемен пулмонален капиларен притисок и со тоа до зголемени ЛК-притисоци на полнење. Притисоците на полнење, пак, се директно поврзани со ЛК-дијастолната функција.^{26, 128, 137}

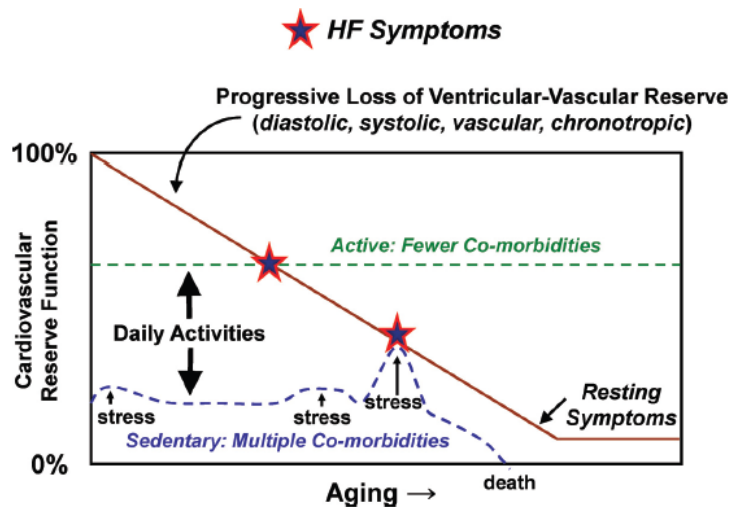
Скорешните клинички студии забележале значајна поврзаност меѓу капацитетот на оптоварување и параметрите на дијастолната функција, посебно кај пациенти со кардиоваскуларни заболувања.¹³⁸ Скорешните нови параметри со користење на ткивен Доплер ја подобрија прецизноста на ехокардиографијата, при идентификацијата на абнормалности на ЛК-рана дијастола¹⁰⁴ и проценката на притисоците на полнење.¹³⁹ Затоа, користењето на ткивен Доплер и анализата на дијастолната функција, е корисно за објаснување на корелацијата меѓу присутноста на дијастолна дисфункција и максималниот капацитет на оптоварување, проценувани со тест на оптоварување.¹²⁸

Како и да е, дијагноза на СС-СЕФ може да се постави и со користење на хемодинамска евалуација на тестовите на оптоварување кај такви пациенти. Пулмоналните артериски притисоци, се во иста линија со притисоците на полнење на левото срце во рана фаза на СС-СЕФ,²³ така што тие може да се измерат со ехокардиографија за време на оптоварување. Ова може да послужи и како ефикасна неинвазивна скрининг метода за пациенти со нормална ЕФ и диспнеа при напор. Е/Е' односот е основа во неинвазивната евалуација на дијастолната дисфункција во мирување,^{26, 128, 137} и некои групи почнале да ги користат на ткивен Доплер базираните евалуации за време на оптоварување. Раните истражувања покажале корелација со инвазивните мерења.¹⁴⁰ Но, Е/Е' односот може да биде помалку изразен, во присуство на тахикардија, забрзано дишење, и фузија на рани и доцни трансмитрални брзини на полнење, а варијациите на именителот и броителот ќе се сумираат. Улогата на

неинвазивниот дијастолен стрес-тест, при евалуација на рана СС-СЕФ заслужува натамошно истражување и валидација. Во овој момент инвазивната евалуација носи поверодостојни информации. Кај пациенти, кои не ги исполнуваат условите за позитивна дијагноза на СС-СЕФ, но кај кои постои сомневање- се препорачува инвазивна евалуација, со стрес-тест доколку ова е возможно.^{6, 23}

Природен тек на СС-СЕФ

Диспнеа при напор и замор, се вообичаени симптоми на пациенти со СС, особено кај постарите. Но, кога симптоми на интолеранција на напор се забележуваат кај пациенти со сочувана ЛКЕФ, дијагнозата е покомплицирана и симптомите може да се поврзани со гојазност, белодробно заболување, белодробно васкуларно заболување или СС-СЕФ. Многу пациенти со СС-СЕФ, во рана фаза може да бидат помлади, поактивни, да имаат помалку коморбидитети, како и да прикажуваат симптоми само при напор во фаза кога изразеноста на кардиоваскуларното ремоделирање и дисфункција, се помалку изразени и сè уште подложни на третман (Слика 4). Впрочем, скорешните студии покажале дека и покрај нормални наоди при прегледи, ехокардиографијата, како и оценета хемодинамика при мирување, пациенти со СС-СЕФ во раната фаза може да покажат хемодинамски абнормалности (покачени полнечки притисоци), само за време на стрес-при оптоварување.^{23,88} За разлика од нив, постари пациенти, кои не се активни и имаат многу коморбидитети може да покажат многу посериозни симптоми (New York Heart Association functional class III to IV) за време на епизода на хемодинамски стрес (често поради коморбидитет) и во фаза кога патолошките абнормалности се помалку реверзбилни (Слика 4).⁸⁸ Кај многу такви пациенти натамошниот клинички тек можеби е воден повеќе од коморбидитетот отколку од нивната СС.



Слика 4. Варијабилан природен тек на срцева слабост со сочувана ЛК ејекциона фракција (СС-СЕФ).⁸⁸

Секако, пациенти со СС-СЕФ е поверојатно да починат од причини кои не се кардиоваскуларни отколку пациентите со СС-РЕФ.^{84, 141, 142} Во една скорешна студија која ги споредувала причините за смрт кај пациенти со СС-СЕФ и СС-РЕФ се покажало дека стапката на некардиоваскуларна смрт при СС-СЕФ е поголема и имало помалку случаи на смрт од кардиоваскуларна болест при СС-СЕФ, со слична стапка на смртност, која се должи на срцева слабост кај обете групи.¹⁴³ Претходните информации прикажуваат дека прогнозата на пациентите со СС-СЕФ, е подобра од онаа на пациенти со СС-РЕФ.^{4, 144-146} Но, повеќето достапни информации се базираат на амбулантно третирани пациенти, со помалку информации за пациентите примени во болница со СС.^{1, 4, 144-148} Резултатите од овие студии се недоследни или противречни, и проценките за стапките на морталитет и рехоспитализација многу варираат, бидејќи се добиени од хетерогена популација, со различни инклузивни критериуми.^{1, 4, 144-148} Така, забележано е дека морбидитетот и морталитетот е висок и речиси идентичен со пациентите со СС и намалена ЛКЕФ.²⁻⁴ Пациентите со СС-СЕФ имаат слична фреквенција на рехоспитализации и функционално влошување и имаат слична или нешто малку подобра прогноза од пациентите со нарушена ЛКЕФ.²⁻⁴ Пациентите со СС-СЕФ, во споредба со сообразени со возраста контроли, имаат дури и значајно повисок ризик од смрт.⁴ Ова можеби

потекнува од резултатите на две претходни независни епидемиолошки студии, кои покажале дека морталитетот кај овие две групи на пациенти значајно не се разликува.^{3,4} Згора на тоа, студијата на Owan и сор.,³ која собирала прогностички информации за пациенти во периодот од 1987 до 2001, покажала дека немало подобрување кај стапката на морталитет во 4-те последователни години. Како контраст на ова, во поново време, 5-годишното продолжување на животот кај пациенти со СС-СЕФ (~27% до~35%) се должи на воведувањето и усвојувањето на нови терапии и употребата на имплантибилни кардиовертер-дефибрилатори.⁸

Сепак, концептот за сличен морталитет кај пациенти со СС-СЕФ и СС-РЕФ е доведен во прашање во мета-анализа базирана на литература, која се потпира на резултати од 17 студии и вкупен број на пациенти од 24.501.¹⁴⁹ Оваа анализа покажала морталитет од 32.1%, по истражување кое траело околу 4 години во споредба со морталитет од 40.6% кај пациенти со СС-РЕФ. За да се надминат некои ограничувања, својствени за мета-анализи базирани на литература и да се истражат подлабоко факторите кои придонесуваат за морталитет, Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC), предлага индивидуални мета-анализи кои се осврнуваат на истото прашање.¹⁵⁰ Финалната анализа опфатила податоци од 41.972 индивидуални пациенти (10.347 со СС-СЕФ и 31.625 со СС-РЕФ) добиени од 31 студија. Главниот наод од оваа студија го потврдила резултатот од претходните мета-анализа, дека пациенти со СС-СЕФ имаат пониска стапка на морталитет од пациенти со СС-РЕФ. По 3 години, адаптираниот морталитет бил ~32% кај СС-РЕФ и ~25% кај СС-СЕФ. Овие наоди ги надополнуваат претходните мета-анализи, бидејќи дошле до сличен заклучок (квалитативно и квантитативно), покрај фундаментално различните статистички методи и фактот што вклучиле поголем број на пациенти.

Без разлика дали морталитетот кај СС-СЕФ е помал или идентичен со тој кај СС-РЕФ, резултатите од сите студии откриваат дека стапката е висока и дека голем дел од морталитетот и морбидитетот е поради СС,^{8,84,151} како и дека се потребни специфични терапии за СС-СЕФ.

Терапија

Различната ефикасност на споредливи фармаколошки агенси кај СС-РЕФ и СС-СЕФ била евидентна за АКЕ инхибитори, ангиотензин рецептор блокатори (АРБ), бета -адренергични блокатори (ББ) и статини.⁶ PEP-CHF студијата беше првата голема и контролирана студија, за употреба на АКЕ инхибитори кај пациенти со СС-СЕФ.^{88,151} Компарирала ефект од 4 mg *perindopril* и ефект од плацебо кај постари пациенти (≥ 70 години) со дијагноза на СС, ЛКЕФ $>40\%$, минимално сегментно нарушување на ЛК-сидно движење, ехокардиографски доказ за дилатација на ЛП или ЛК-хипертрофија и абнормална ЛК-кинетика на полнење при мерења со Доплер на митралниот проток. Резултатите од PEP-CHF студијата, многу се разликуваат од претходни извештаи за користењето на АКЕ инхибитори кај СС-РЕФ,^{151, 152} затоа што не покажале разлика во морталитетот и/или потреба од хоспитализации при СС. Неутрален исход кај СС-СЕФ и позитивен исход кај СС-РЕФ се забележани при користење на АРБ. Првата главна студија која истражувала кардиоваскуларен морталитет и хоспитализации при СС-СЕФ, е CHARM-preserved студијата, која истражувала ефект на *candesartan* и плацебо врз 3032 пациенти.⁸⁴ Оваа студија не успеа да демонстрира значаен ефект кај групата на пациенти третирани со медикамент, но имало помал број на хоспитализации кај пациенти третирани со *candesartan*. I-PRESERVE е досега најголемата студија на пациенти со СС-СЕФ, која вклучила 4128 пациенти, врз кои биле тестирани ефектите на *irbesartan* и плацебо.^{150, 153} Стапката на морталитет и хоспитализација пак не била подобрена при третман со АРБ. Исходите од CHARM и I-PRESERVE не се во согласност со позитивните исходи од CHARM-Alternative студијата,^{153,154} која испитувала АРБ *candesartan* или плацебо третман, на пациенти со СС-РЕФ и нетолерантност кон АКЕ инхибитори. Некои информации за исходот од хронична употреба на бета-адренергични блокатори се достапни во регистарот на OPTIMIZE-HF, кој анализираше пациенти со СС-РЕФ и СС-СЕФ.¹⁵⁴ Во регистарот, 1-годишното користење на бета-адренергични блокатори, немало ефект врз стапката на морталитет и хоспитализација кај пациенти со СС-СЕФ, но кај пациенти со СС-РЕФ стапката на морталитет и хоспитализација се намалила. Но, забележана е

и обратна ситуација, со позитивен исход кај СС-СЕФ, а неутрален исход кај СС-РЕФ. Има и прелиминарен извештај кој укажува дека терапија со статин помага кај СС-СЕФ ¹⁵⁵ и ја снижува стапката на морталитет. Овој позитивен исход на терапија со статин кај СС-СЕФ се коси со наводниот неутрален исход од терапија со статин кај пациенти со СС-РЕФ од студијата CORONA.¹⁵⁶ Неутралниот исход кај СС-СЕФ, спореден со позитивниот исход кај СС-РЕФ при користењето на АКЕ инхибитори, АРБ, и бета -адренергични блокатори, можеби е поради несоодветен дизајн на студијата, но позитивниот исход кај СС-СЕФ и неутралниот исход кај СС-РЕФ при користење на статин не може да се препише на дизајнот на студијата, туку поддржува хипотеза за поинаква каскада која води до ремоделирање кај СС-СЕФ од СС-РЕФ. ¹⁵⁷

ХИПОТЕЗА

Информациите од веќе споменатите студии, не наведоа да претпоставиме дека кај СС-СЕФ постои динамичен патофизиолошки процес, кој настанува за време на напор, односно е резултат на нарушување во коморно-васкуларниот поврзувачки однос, нарушена ЛК-активна релаксација и општа редукција на миокардните енергетски резерви. Ова води кон нарушена толеранција на напор и симптоми кај пациенти со СС-СЕФ, особено за време на оптоварување.

МОТИВ

Со оглед на недостатокот на свесност и/или недостатокот на докажани опции за третман, дијагнозата на СС-СЕФ често се избегнува, дури и од страна на специјалистите за кардиоваскуларни заболувања. Рано препознавање на СС-СЕФ може да овозможи откривање на третман и превентивни стратегии, од кои би се зголемила придобивката. Исто така, без разлика на тоа дали морталитетот кај СС-СЕФ е помал или идентичен со оној на СС-НЕФ, резултатите од сите студии откриваат дека стапката на смртност е неприфатливо висока, дека голем дел од морталитетот и морбидитетот се должи на срцева слабост, како и дека специфична терапија е потребна за пациенти со СС-СЕФ.

ЦЕЛИ

1. Да се утврдат клиничките и демографските карактеристики и ризик факторите кај пациентите со дијастолна дисфункција и сочувана ЛКЕФ утврдени ехокардиографски.
2. Да се утврди поврзаност на симптомите, демографските карактеристики и клиничката ризик стратификација во однос на маркерите на дијастолна дисфункција, утврдена ехокардиографски кај пациенти со сочувана ЛКЕФ.
3. Да се утврди поврзаноста на функционалните карактеристики и капацитетот на оптоварување со маркерите на дијастолна дисфункција утврдена ехокардиографски кај пациенти со сочувана ЛКЕФ.
4. Да се утврди поврзаноста на симптомите, демографските карактеристики и клиничката ризик стратификација со капацитетот на оптоварување, кај пациенти со дијастолна дисфункција со сочувана ЛКЕФ утврдени ехокардиографски.
5. Да се утврдат маркери на дијастолна дисфункција, утврдена ехокардиографски како предиктори на изразеноста на симптомите, ризик скорот за кардиоваскуларни заболувања, изразеноста на дијастолната дисфункција и капацитетот на оптоварување кај пациенти со сочувана ЛКЕФ.
6. Да се утврди сензитивноста и специфичноста на маркерите на дијастолна дисфункција, утврдена ехокардиографски во определување на постоењето на симптоми и капацитетот на оптоварување кај пациенти со сочувана ЛКЕФ.

МАТЕРИЈАЛ

Испитувањето се изведе во Клиничката болница “Адибадем - Систина” од 2013 до 2014. Во испитувањето беа вклучени 183 пациенти на возраст од ≥ 45 години од обата пола. Се работеше за проспективна пресечна студија (cross-sectional study).

Критериуми за вклучување

Беа вклучени пациенти, кои се јавија на преглед поради симптоми на диспнеа, ортопнеа, пароксизмална ноќна диспнеа, замор и/или неподносливост на напор, со висок SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) ризик, кои на ехокардиографското испитување имаа сочувана левокоморна ејекциона фракција (ЛКЕФ $\geq 50\%$) и знаци за дијастолна дисфункција. Пациентите, за време на испитувањето, беа во синусен ритам и имаа ехокардиографски прозорец за испитување со добар квалитет.

Критериуми за исклучување

Од студијата беа исклучени сите пациенти, кои на ехокардиографскиот преглед имаа ЛКЕФ $< 50\%$, преткоморна фибрилација во моментот на испитување (но не и ако имаа во анамнезата), изразена срцева валвуларна болест, акутна или нестабилна коронарна артериска болест (пациенти со хронична стабилна КАБ не се исклучуваат, ниту оние со реваскуларизациони процедури изведени пред > 6 месеци), опструктивна хипертрофична кардиомиопатија, значајна белодробна болест и/или белодробна емболија, анемија и хронична бубрежна слабост.

Студијата има одобрување од Етичкиот одбор на Медицинскиот факултет при Универзитетот “Св. Кирил и Методиј” и од Етичкиот одбор во институцијата во која се одвиваше испитувањето. Сите пациенти имаат потпишано информативна согласност за влез во студијата.

МЕТОД

Анамнеза

Сите пациенти кои ги исполнија критериумите да бидат вклучени во студијата, по давањето писмена согласност, одговараа на прашалникот (даден во прилог) кој вклучува демографски (возраст, пол) и анамнестички податоци:

1. Симптоми за срцева слабост: диспнеа, ортопнеа, пароксизмална ноќна диспнеа, замор и/или неподносливост на напор

2. Ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања:

- Пушење (активен и/или поранешен пушач до 15 години)
- Артериска хипертензија (дефинирана како долгогодишно присуство на висок крвен притисок, кој барал антихипертензивен третман или крвен притисок $\geq 140/90$ mmHg, кај пациенти без дијабет и $\geq 130/80$ mmHg, кај пациенти со дијабет)

- Дијабет (дефиниран како концентрација на плазма гликоза на гладно од ≥ 7 mmol/L =126 mg/dL], потреба од терапија за намалување на гликозата со орални антидијабетични лекови или инсулинска терапија или обете)

- Дислипидемија дијагностицирана и/или третирана од лекар (дефинирана како вкупен холестерол од ≥ 5.8 mmol/L, LDL-холестрол во серум од ≥ 3.4 mmol/L, HDL-холестерол во серум од < 1.04 mmol/L кај мажи и од < 1.3 mmol/L кај жени, триглицериди во серум од ≥ 1.7 mmol/L и/или моментно на антилипидемичен третман)

- Гојазност (дефинирана како BMI од > 25 kg/m²)
- Фамилијарна историја за коронарна артериска болест (било кој, од роднини од прво колено, кои имале коронарна артериска болест или ненадејна срцева смрт на возраст под 55 години за мажи и под 65 години за жени)

3. Анамнеза за коронарна артериска болест со или без реваскуларизација и кој тип (перкутани коронарни интервенции и/или бајпас хирургија),

периферна васкуларна болест (која ги вклучува горните и долните екстремитети, бубрежните, мезентеричните и абдоминалните аортни системи), цереброваскуларни болести (цереброваскуларни испади, транзиторна исхемична атака), каротидна артериска болест (каротидна стеноза од $\geq 80\%$ и/или претходна операција/интервенција на каротидна артерија заради каротидна артериска стеноза), хронична опструктивна болест на белите дробови, болест на штитната жлезда и други придружни болести/состојби (анамнеза за акутна и/или хронична бубрежна болест);

4. Видови на лекови кои пациентот ги прима: ангиотензин-конвертирачки ензим инхибитори (АКЕИ), ангиотензин рецептор блокатори (АРБ), бета-адренергични блокатори (ББ), диуретици, минералокортикоидни антагонисти (spironolactone, eplerenone), статини.

Функционална проценка

Според симптомите, пациентите беа класифицирани во една од класите според New York Heart Association (NYHA) (Табела 2).⁷

Табела 2. New York Heart Association (NYHA) класификација на конгестивна срцева слабост

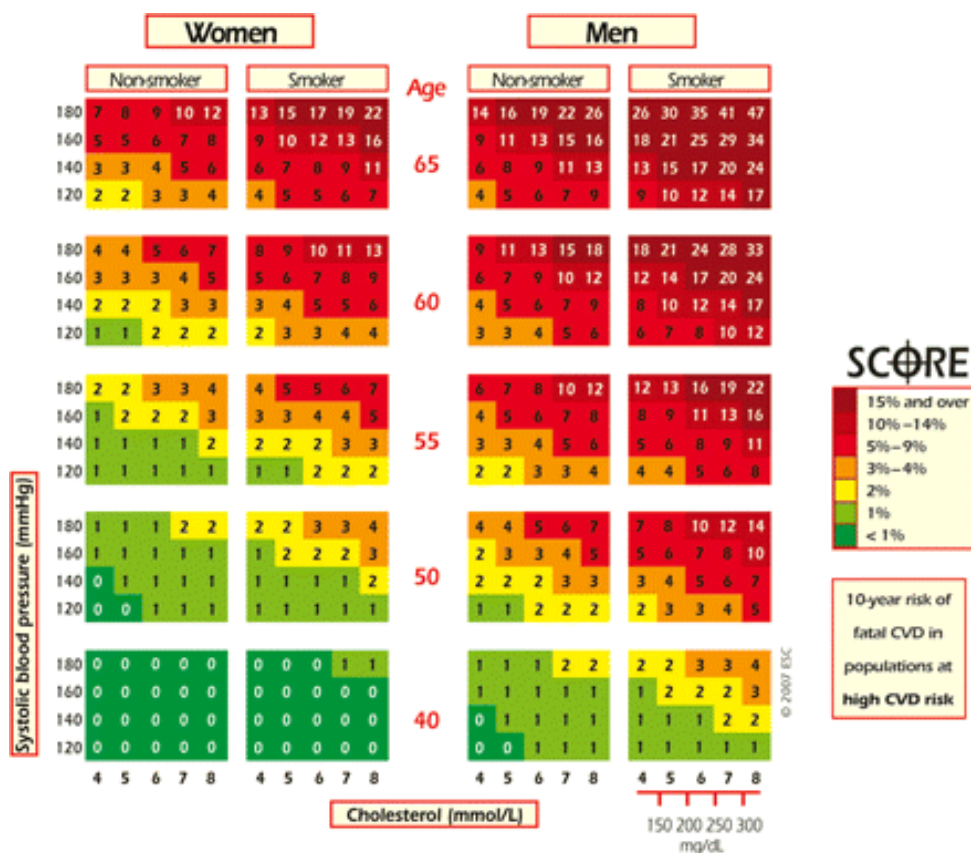
NYHA класа	Симптоми
Класа I	Пациенти кои немаат ограничувања во активностите; тие немаат симптоми по вообичаени активности
Класа II	Пациенти со делумно ограничување во активностите; тие се чувствуваат добро кога мируваат или при мал напор.
Класа III	Пациенти со значајно органичување во активностите; тие се чувствуваат добро само кога мируваат.
Класа IV	Пациенти кои треба постојано да мируваат, кои се „врзани“ за кревет или количка; секаква физичка активност им претставува проблем и симптомите се јавуваат при мирување.

Ризик стратификација

Ризик стратификацијата кај пациентите кои влегоа во студијата беше направена со користење на SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) ризик скорот, кој ги користи следниве податоци: пол, возраст, вкупен холестерол, систолен крвен притисок и пушење. Развиен е низок и висок ризик скор во

зависност од земјата во која се применува. Р. Македонија се наоѓа во земји со висок ризик и го користи соодветниот графикон (Слика 5, електронски пристап на: www.escardio.org/EACPR).¹⁵⁸

Создаден е врз основа на 12 проспективни студии изведени во 11 земји, најчесто рандомизирани од општата популација, изведени во период од 1972-1991 година врз околу 120.000 мажи и 90.000 жени на возраст над 40 години. Ризик скорот го пресметува 10-годишниот ризик од кардиоваскуларна смртност и се наоѓа во препораките на Европското кардиолошко здружение за превенција од кардиоваскуларни заболувања.¹⁵⁸



Слика 5. Начин на пресметување на 10-годишен ризик од смрт во популација со висок кардиоваскуларен ризик (www.escardio.org/EACPR).¹⁵⁸

Физикален преглед и антропометриски мерења

Физикален преглед по системи беше изведен кај сите пациенти вклучени во студијата. Притоа беа забележани следниве знаци и изведени следниве мерења:

1. Присуство на знаци за срцева слабост: белодробни `ркалки, отоци на долните екстремитети.

2. Крвен притисок: мерење на систолен и дијастолен крвен притисок (mmHg) на обете раце во две последователни мерења, изведени во седечка позиција на пациентот со запишување на просечниот од обете мерења.

3. Пулс: мерење пулсот и одредување на срцевата фреквенција (удари/min).

4. Мерење на телесна тежина (kg) и висина (cm) со цел одредување на индексот на телесна маса (body mass index, BMI, kg/m²) и телесна површина (body surface area, BSA) според следниве формули:

$$BMI = \text{Weight (kg)} / \text{height}^2 \text{ (m}^2\text{)}$$

$$BSA(m^2) = \sqrt{\frac{\text{weight (kg)} \times \text{height (cm)}}{3600}}$$

5. Мерење на обем на струкот (cm), со цел да се определи постоење на абдоминална гојност (кај мажи > 94 cm и кај жени > 80 cm), со што ќе се утврди постоење на метаболен синдром според дефиницијата на Интернационалната Федерација за дијабетес (ИДФ) од 2005 година (Слика 6).¹⁵⁹

According to the new IDF definition, for a person to be defined as having the metabolic syndrome they must have:		
Central obesity (defined as waist circumference* with ethnicity specific values)		
plus any two of the following four factors:		
Raised triglycerides	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) or specific treatment for this lipid abnormality	
Reduced HDL cholesterol	< 40 mg/dL (1.03 mmol/L) in males < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in females or specific treatment for this lipid abnormality	
Raised blood pressure	systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mm Hg or treatment of previously diagnosed hypertension	
Raised fasting plasma glucose	(FPG) ≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L), or previously diagnosed type 2 diabetes If above 5.6 mmol/L or 100 mg/dL, OGTT is strongly recommended but is not necessary to define presence of the syndrome.	
Country/Ethnic group		Waist circumference
Europids* In the USA, the ATP III values (102 cm male; 88 cm female) are likely to continue to be used for clinical purposes	Male	≥ 94 cm
	Female	≥ 80 cm

Слика 6. Новата дефиниција на метаболен синдром.¹⁵⁹

Електрокардиографија

12-канален електрокардиограм (ЕКГ) беше правен 24 часа од ехокардиографското испитување, односно на денот на изведување на коронарниот стрес тест. Внимателно беа одредувани: ¹⁶⁰

- Срцев ритам (регуларен/нерегуларен)
- Срцева фреквенција (удари/min)
- Присуство на облик на напрегање (ДА/НЕ) како маркер на присутна ЛКХ
- Присуство на ST-сегмент и Т бран промени (ДА/НЕ)
- Широчина на QRS комплекс во mm (се мери најчирокиот во кој било одвод) како одраз на можна дисихронија
- Постојење на блокови на гранките на His-овиот сноп (ДА/НЕ)
- Нарушувања во ритамот (предвременни контракции) и/или во спроведувањето (забавено меѓукоморо спроведување, преткоморно-коморен блок од II степен).

Лабораториски анализи на крв

Кај пациентите беа земани основните хематолошки испитувања, со посебен осврт кон нивото на хемоглобин, со цел да се исклучи постоење на анемија. Беше испитан комплетен липиден профил (вкупен холестерол, триглицериди, LDL-холестерол, HDL-холестерол), после 24 часови невнесување на алкохол и 12 часови нејадење, со цел да се направи ризик стратификација по SCORE ризик скорот (Слика 4) и да се определи постоење на метаболен синдром. Се определуваа и деградациони продукти, за да се исклучат пациенти со бубрежна слабост.

Други лабораториски испитувања

Со цел да се утврди постоење на респираторни болести (ХОББ, астма, емфизем, белодробна фиброза) кои го нарушуваат дишењето и може да се одговорни за симптомот на диспнеа, кај одреден број на пациенти беше изведен

спирометриски тест за исклучување на белодробната етиологија на симптомите.

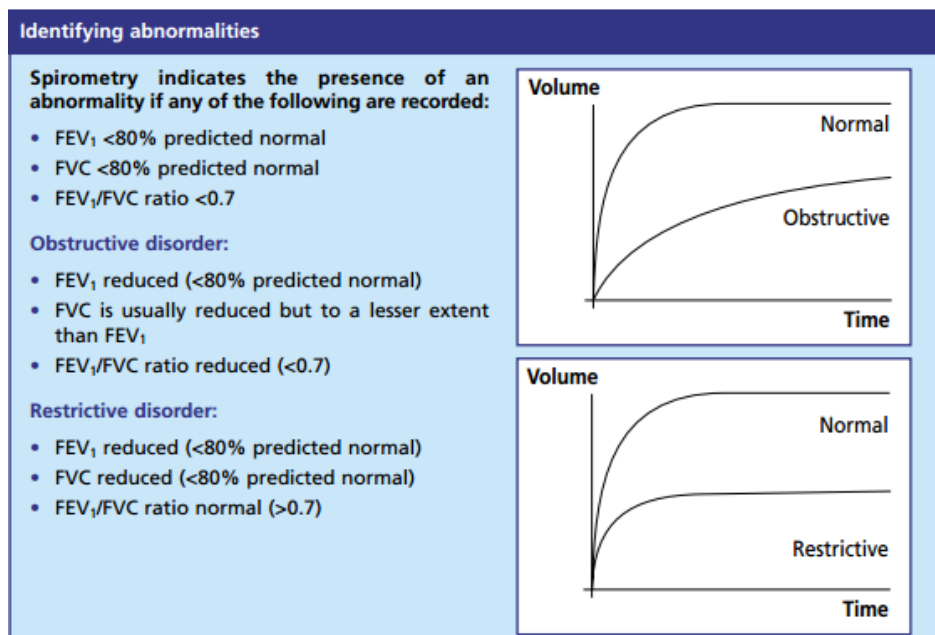
161

Притоа беа определувани (Слика 7):^{161, 162}

1. *Форсиран витален капацитет (FVC)*- максимално количество на воздух, кое може форсирано да се испушти по претходно максимално длабоко земен воздух. Помал од нормален FVC значи рестриктивно дишење.

2. *Форсиран експираторен волумен (FEV-1)*- количество на воздух кое се исфрла од белите дробови во првата секунда и е добар начин за мерење на изразеноста на проблемите со дишење. Низок FEV-1 значи значајна опструкција.

3. *Однос на експираторен волумен (FEV-1)и Форсиран витален капацитет (FVC)*



Слика 7. Исклучување на вредности од спирометриско тестирање.¹⁶²

Ехокардиографија

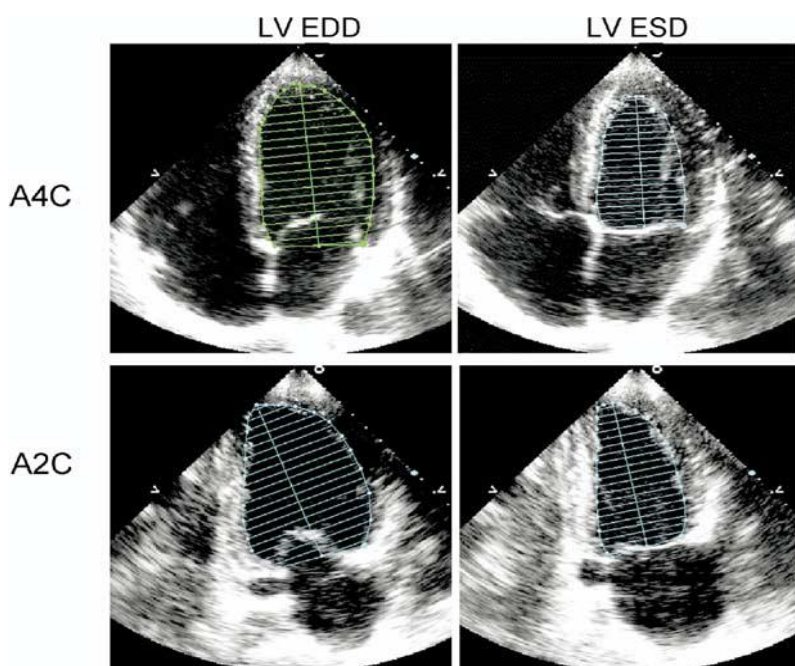
Сите пациенти беа подложени на конвенционална трансторакална ехокардиографија, користејќи комерцијално достапна опрема (GE, Vivid 7). За да се овозможи offline квантитативно оценување на ехокардиографските податоци, испитувањата беа снимани на компакт дискови или задржани во

дигиталната меморија на ехокардиографскиот апарат и потоа анализирани со користење на посебен софтвер (EchoPAC PC 08: GE Healthcare). За трансторакална ехокардиографија беше користен мултифреквентен трансдјусер.

Трансторакалните ехокардиографски (ТТЕ) испитувања и мерења беа изведувани, така што пациентот беше поставуван во лево-странична лежечка положба според препораките на Американското здружение за ехокардиографија (American Society of echocardiography, ASE).⁹⁷ Притоа беа испитувани следниве параметри:

Проценка на ЛК систолна функција. За проценка на ЛК функција беа мерени:

- ЛК крајно-дијастолни/крајно-систоли внатрешни димензии мерени во М-мод, изразени во mm ⁹⁷
- Дебелина на ѕидот (септален и заден) во систола и дијастола изразено во mm мерени во М-мод, изразени во mm ⁹⁷
- ЛК крајно-дијастолни/крајно-систоли волумени изразени во ml ⁹⁷
- Проценка на ЕФ (%) според препораките на ASE од апикален 4-шуплински пресек со користење на дверамнински метод на дискови (модифицирано Симпсоново правило), пресметано според формулата: $EDV - ESV / EDV \times 100$) дадено на Слика 8. ⁹⁷



Слика 8. Дводимензионално мерење на волмени со користење на дверамнински метод на дискови. ⁹⁷

- Проценка на ударен волумен според формулата: $UV = CSA \times VTI$ (cm)

102

- Мерење на ЛК маса- според препораките на ASE формулата за пресметување на ЛК маса се изведува од ЛК внатрешни димензии

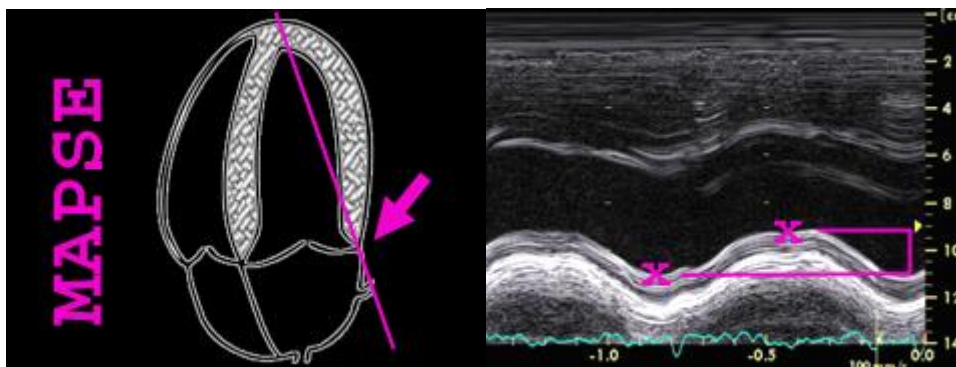
$$\text{ЛК маса} = 0.8 \times \{1.04[(LVIDd + PWTd + SWTd)^3 - (LVIDd)^3]\} + 0.6 \text{ g}$$

каде $PWTd + SWTd$ се дебелини на задниот ѕид и септумот во крајна дијастола, последователно.

- Оценувањето на ѕидните абнормални движења беше правено според препораките на ASE.¹⁰¹ Со цел да се востановат сегментациски стандарди кои ќе можат да се применат на сите типови записи, беше применуван 17-сегментен модел. Сиден абнормален скор индексот се изведуваше како збир од сите скорови поделени со бројот на визуелизираните сегменти.

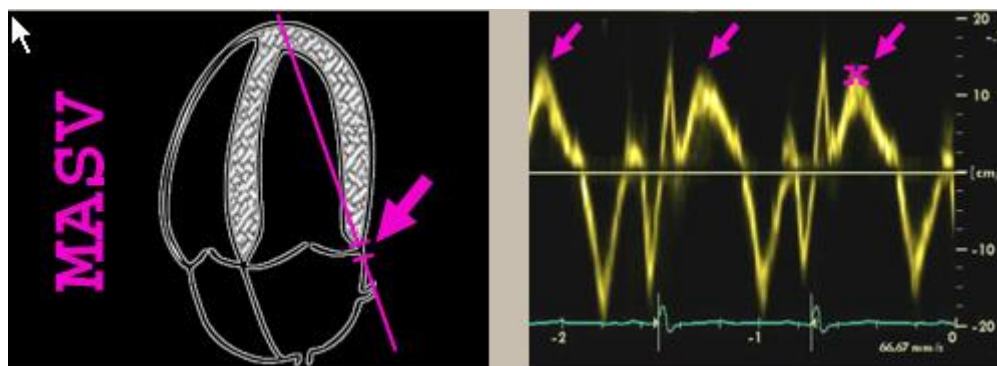
- Определување на присуство и/или изразеност на митрална регургитација

- Изместувањето на митралниот прстен (Mitral annular plane of systolic excursion, MAPSE) беше мерено во милиметри (mm) со М-мод ехокардиографија од четири различни точки (септална, латерална, долна и предна) во апикален четиришуплински и апикален двошуплински пресек (Слика 9). Притоа, покрај поединечни се пресметуваше и просечен MAPSE измерен во четири точки на ниво на митралниот прстен (нормална вредност 10 mm).^{97, 163}



Слика 9. Лево: MAPSE се оценува со М-мод во апикален четиришуплински пресек, поставувајќи го ултразвучниот бран на латералната точка од митралниот прстен. Десно: мерењето се прави од крајот на дијастолата до максимално раширување на систолата.¹⁶³

- Брзина на движење на митралниот прстен (Mitral annular plane of systolic velocity, MAPSV) беше мерена во cm/s со пулсен ткивен Доплер (TDI) од две точки (септална, латерална) во апикален четиришуплински пресек (Слика 10). Притоа, покрај поединечни се пресметуваше и просечен MAPSE измерен во две точки на ниво на митралниот прстен (нормална вредност 10 cm/s).^{97, 163}



Слика 10. **Лево:** пулсен TDI поставен на латералниот митрален прстен со цел проценка на систолна брзина. **Десно:** начинот на мерење на систолната брзина.¹⁶³

Проценка на лева преткомора (ЛП). За проценка на функцијата на ЛП се изведуваат следниве мерења:

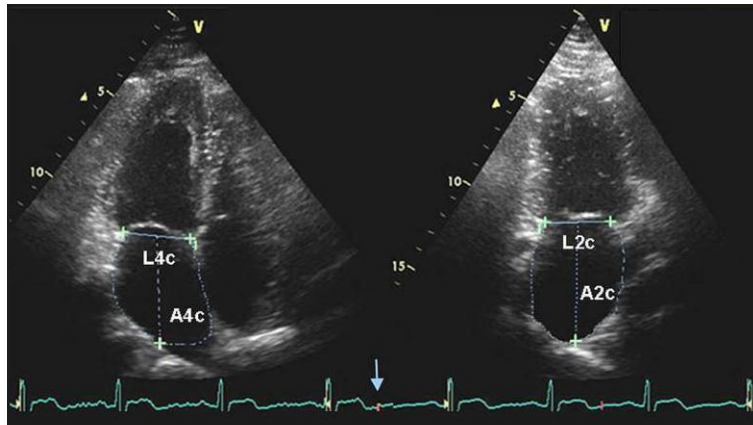
- Определување на димензијата на ЛП, измерена во надолжен парастерален пресек и изразена во mm и нејзина нормализација (индексирање) за површината на телото (BSA)
- Определување на волумен на ЛП (ml), кој беше изведен со помош на методот ара-должина (area-length) (Слика 11), со користење на апикален 4-шуплински и апикален 2-шуплински пресек во коморната крајна-систолна, според препораките на ASE. Пресметувањето на волуменот се изведува по следнава формула:^{12, 12, 164}

$$\text{ЛП волумен} = 0.85 \times 4\text{-ЛП ара} \times 2\text{-ЛП ара} / \text{должина}$$

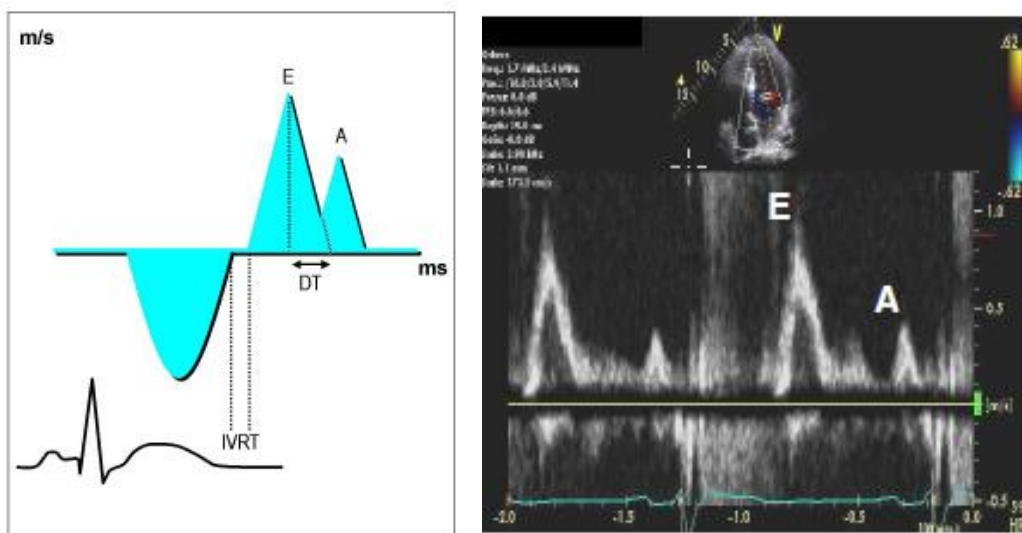
- Определување на ЛП-функција преку пресметување на процент на ЛП-ејекциона фракција (ЛПЕФ) по формулата: $\text{ЛПЕФ}\% = (\text{ЛП максимален волумен} - \text{ЛП минимален волумен}) / \text{ЛП максимален волумен} \times 100$.

Поради варијации на големината на телото, вообичаено се препорачува нормализација на големината на ЛП, волуменот на ЛП и ЛПЕФ со површината на телото.¹⁰²

Волуменот, нормализиран за површина на телото (волумен индекс) од 34 ml/m², се сметаше за гранична вредност за определување на постоење на зголемен ЛП притисок во контекст на можна СС-СЕФ.



Слика 11. Мерење на ЛП волумен со методот на area-должина.¹⁶⁵

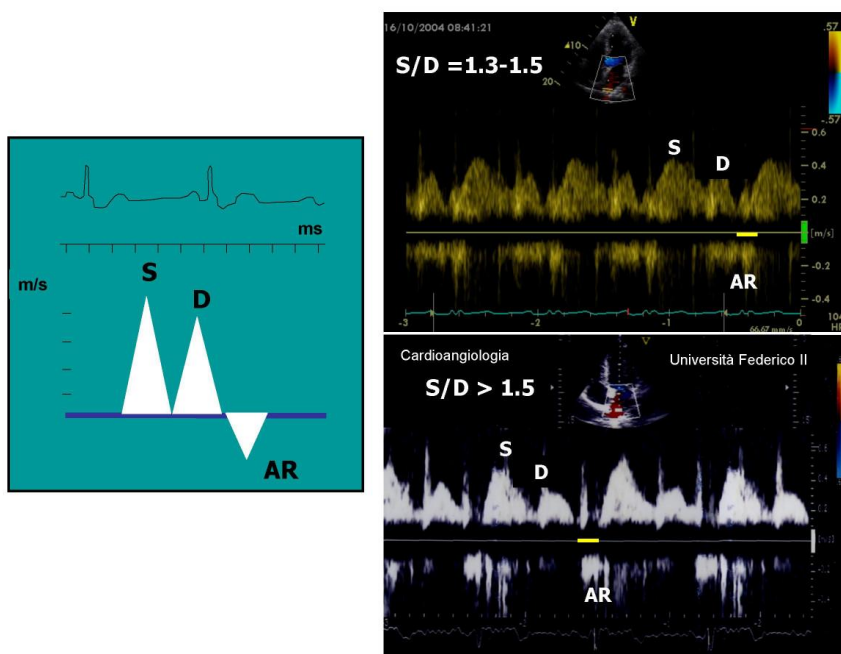


Слика 12. Графички приказ за начинот на мерење на трансмитрален проток.¹²

Проценка на брзините на трансмитралниот проток. Со цел да се добијат брзините на трансмитралниот проток, заради оценување на ЛК-полнење, се користеше пулсен Доплер во апикален 4-шуплински пресек (Слика 12). Брзините на записите од трансмитралниот пулсен Доплер беа земани од три последователни срцеви циклуси со цел да се добијат брзините на: рано полнење

(Е-бран), доцно дијастолно полнење (А-бран), времетраењето на доцното дијастолно полнење (траење на А-бран), Е/А односот, времето на забавување (deceleration time - DT) на брзината на раното полнење, времетраењето на изоволуметриската релаксација (IVRT) (Слика 11).^{12, 102}

Проценка на пулмонален венски проток. Проценката на пулмоналниот венски проток се изведуваше со поставување на примерокот на пулсен Доплер (PW Doppler) на > 0.5 cm од влезот најчесто на десната горна пулмонална вена, која е достапна за визуелизација во 4-шуплински пресек. Притоа се мереа 4 параметри: врвна систолна брзина на проток (S), врвна дијастолна брзина на проток (D), врвна брзина и траење на преткоморен реверзен проток (Ar) (Слика 13).



Слика 13. Лево е даден методот на мерењето на белодробниот венски проток. На десната слика се дадени нормален венски проток (горната слика) и пример на абнормална релаксација (долниот дел).¹²

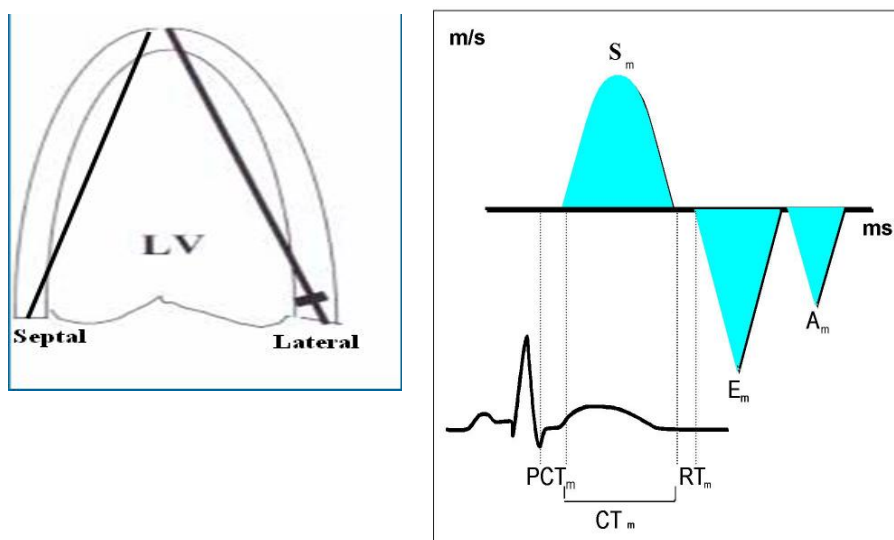
Како изведена мерка, се пресметуваше разликата меѓу траењето на А бранот на трансмитралниот проток и траењето на преткоморениот реверзен проток (Ar): A-Ar.

Мерење на брзина на пропација на проток со Color M-mode (flow propagation velocity). За мерење на пропација на протокот на крвта од митралните валвули кон врвот на срцето, се користеше методот на крива со помош на Color M-mode во 4-шуплински пресек.

Нормалната вредност на брзина на пропација на проток со Color M-mode (Vp) изнесува $> 50 \text{ cm/s}$ додека вредности од $< 45 \text{ cm/s}$ кај пациенти со > 30 години возраст одговараат на дијастолна дисфункција.^{12, 99}

Мерење на движење на митралниот прстен во дијастола со ткивен Доплер. Се користеше ткивен Доплер (tissue Doppler imaging-TDI) во 4-шуплински апикален пресек, за да се добијат брзини на движење на митралниот прстен. Примерок-волуменот се ставаше на местото или 1 cm повнатре од септалната и странична инсерција на митралната валвула и по потреба се приспособува, со цел да се одржи лонгитудиналната екскурзија на митралниот прстен во систола и дијастолна (Слика 14). Се препорачува мерењата да ги одразуваат просечните вредности од 3 последователни циклуси. Притоа, се мери движењето во систола (S'), рано дијастолната (E') и доцно дијастолната (A') брзина на движење на митралниот прстен (Слика 13). Се мери нивните вредности на ниво на страничниот и септален сид, како и просекот на обете мерења.^{12, 102}

Како изведени индекси на дијастолна дисфункција, се пресметуваше и односот E/e' за кој се смета дека корелира со ЛК притисок на полнење и средниот ЛП притисок.^{12, 98}



Слика 14. Начин на мерење на митралниот прстен во дијастола со ткивен Доплер.¹²

Мерење на Тау индекс. Мерењето на временскиот интервал од почетокот на QRS комплексот од електрокардиограмот и почетокот на раното дијастолно полнење, измерено на ниво на митралната валвула со пулсен Доплер (Е), како и временскиот интервал од почетокот на QRS комплексот од електрокардиограмот и почетокот на раното дијастолно полнење, измерено на ниво на митралната валвула со ткивен Доплер, се смета за корисен помошен маркер на проценката на ЛК притисок на полнење. Разликата на овие две времиња, позната како Тау индекс ($T_{E-e'}$) станува особено значајна во случаи кога E/e' односот е меѓу 8 и 15. Исто така, односот $IVRT/T_{E-e'} < 2$ има разумна точност во идентификување на пациенти со зголемен ЛК притисок на полнење.
12, 99, 108, 109

Дијастолен деформитет на ѕидот (diastolic wall strain, DWS). Последниве години воведен е како нов параметар кој се добива со М-мод мерење на дебелината на задниот ѕид (3S) во систола и дијастола, при што претставува однос меѓу разликата на дебелината на 3S во крајна систола и 3S крајна дијастола поделен со 3S во крајна систола.^{9, 119}

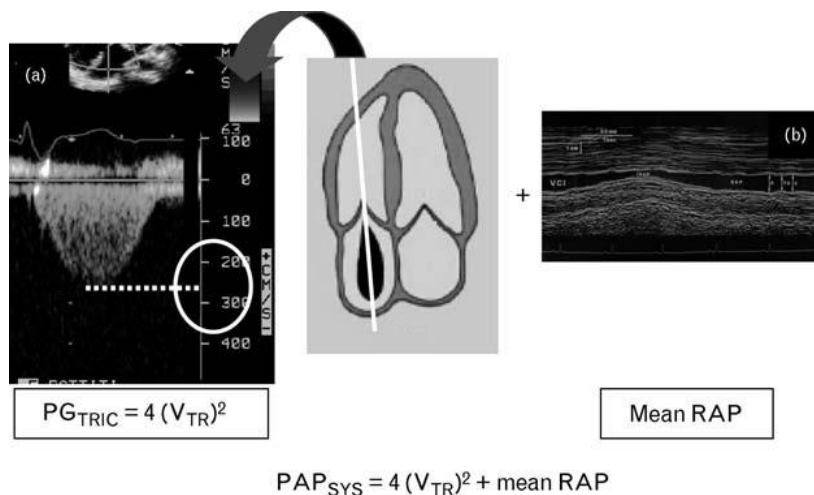
Десна преткомора, десна комора и пулмонален притисок. Во 4-шуплински пресек, според препораките на професионалните здруженија беа изведувани следниве мерења:¹⁶⁶

- Определување на притисокот во десна преткомора (ДП), преку утврдување на дијаметарот и колапсибилноста (после маневар на вшмркување) на долната шуплива вена (ДШП) (Слика 15). Вредностите се дадени на Табела 3.
168

- Присуството и изразеноста на трикуспидната регургитација, како параметар за добивање на пулмонален притисок (Слика 14).¹⁶⁸

Табела 3. Изведување на големината на притисокот во ДП преку дијаметарот на долната шуплива вена и нејзината колапсибилност.

	Нормален (0-5; 3 mmHg)	Среден (5-10; 8 mmHg)		Висок (15 mmHg)
Дијаметар на ДШП	< 2.1 cm	< 2.1 cm	> 2.1 cm	> 2.1 cm
Колапс со вшмркув.	> 50%	< 50%	> 50%	< 50%



Слика 15. Пресметување на систолен притисок во пулмоналната артерија врз основа на максималната брзина на млазот на трикуспидната регургитација и проценката на притисокот во ДП добиен врз определување на големината и колапсибилноста на ДШП.

168

Мерење на миокарден деформитет. Глобален и сегментен врвен систолен лонгитудинален миокарден деформитет беше проценуван од апикален дво-шуплински, четири-шуплински поглед и поглед по долга оска, со користење на компјутерска програма за следење на точки (speckle tracking software), согласно важечките упатства на професионалните здруженија.¹⁶⁹ Off-line анализата беше правена на сите дигитално запомнати слики, со користење на вообичаена компјутерска програма (EchoPAC PC 08: GE Healthcare). Сите слики беа снимани со поголема честота на кадри (>50 frames/s). Беше користен полу-автоматски миокарден систем за следење, со рачно разграничување на ендокардниот раб во крајна систола и со можност за рачно подесување на регионот од интерес. Само миокардните сегменти, кои се сметаа соодветни од автоматскиот систем и од операторот беа вклучувани во анализата. Затворањето на аортната валвула беше дефинирано како крајна систола. ЛК беше поделена на 17 сегменти и секој сегмент беше анализиран индивидуално, а се добиваше процент на деформитет за секој од трите апикални погледи и крајно како нивна просечна вредност.

Коронарен стрес тест

Коронарен стрес тест беше изведен кај сите пациенти кои беа способни, сакаа и немаа контраиндикации за оптоварување со употреба на движечка лента, по скалестиот протокол по Bruce, во рамки од максимум 30 дена од моментот на изведување на ехокардиографската студија. Сите пациенти беа

охрабрувани да го достигнат максималниот капацитет на оптоварување, кој нема да предизвика симптоми и/или влошување на кардиоваскуларниот статус.

Притоа беа следени следниве параметри:

1. Појава на симптоми (ангина пекторис, диспнеа, замор)
2. Капацитет на оптоварување кое претставува максимално количество на физички напор кој пациентот може да го издржи и е изразен како:¹⁷⁰

- Максимален метаболен еквивалент (METs)
- Траење на оптоварување изразено во минути
- Капацитет на оптоварување (%) кој се добиваше со користење на следнава равенка:

Капацитет на оптоварување = $\frac{\text{Достигнати METs}}{\text{Предвидени со возраст METs}} \times 100$

Предвидени со возраст METs X 100

3. Базален, максимален и промена од базален до максимален систолен крвен притисок (КПс базален, КПс максимален, ΔКПс)

4. Базален, максимален и промена од базален до максимален дијастолен крвен притисок (КПд базален, КПд максимален, ΔКПд)

5. Базална, максимална и промена од базална до максимална на срцевата фреквенција (фр базален, фр максимален, Δфр)

6. Резерва на опоравок на срцева фреквенција (HRR-heart rate reserve), која се пресметуваше како разлика меѓу максимално, достигнатата со оптоварување, срцева фреквенција и срцевата фреквенција добиена една минута по запирање на тредмил траката. Како абнормална резерва се сметаше, ако изнесуваше ≤ 18 удари/min.¹⁷¹

7. Одредување на постоење на хронотропна инкомпетенција (ХИ), која беше дефинирана како нарушен одговор на срцевата фреквенција (СФ) на оптоварување врз основа на два критериуми¹⁷²⁻¹⁷⁶: отсуство на достигнување на 85% од максимална со возраст предвидена СФ (%МаксПСФ) при што %МаксПСФ беше пресметувана како $220 - \text{возраст}$ (години); и поради можноста за збунувачки ефекти на возраста, физичката кондиција и СФ во мирување, хронотропниот одговор беше пресметуван како процент на резерва на СФ (%СФР) со користење на следнава формула: (СФ при максимално оптоварување-

СФ во мирување)/[(220 - возраст) – СФ во мирување)] каде %СФР од $\leq 80\%$ беше индикативна за постоење на ХИ.

Оптоварувањето беше прекинувано поради замор, диспнеа, градна болка, неможност на одење, достигнување на со возраст предвидена срцева фреквенција, хипертензивен одговор (систолен крвен притисок од > 250 и/или дијастолен крвен притисок од >115 mmHg) или опаѓање на систолен крвен притисок за > 10 mmHg, изразена аритмија, вклучително и преткоморно-коморен блок од втор или трет степен или изразена ST-сегмент денивелација. По достигнување на максималното оптоварување, тестот беше речиси веднаш прекинуван и мерењата по оптоварување беа изведувани во стоечка позиција на пациентот.

Статистичка анализа

Податоците беа анализирани со користење на SPSS компјутерскиот програм (верзија 15.0).

Категориските обележја беа претставувани во проценти, а континуираните со средна вредност \pm стандардна девијација (SD).

Споредбата меѓу две групи на континуирани параметри, беше правена со двосмерен t-тест и/или непараметрискиот Mann-Whitney U тест на рангови, а категоријските параметри со помош на Pearson Chi-square тест. Поврзаноста меѓу параметрите и нивната вредност беа испитувани со Spearman-овата корелација. Влијанието на одредени анализирани параметри беа одредувани со примена на повеќекратна логистичка регресиона анализа. Резултатите од регресионата анализа беа претставувани како веројатност/ризик (odds ratio), со 95% доверливост (CI), и веројатност приспособена за сите други измерени фактори на ризик.

За утврдување на сензитивноста (%), специфичноста (%) и глобалната точност (%) на применетите методи, односно за одредени нивни параметри беше употребена Receiver Operating Characteristic (ROC) анализа на криви.

За сите тестови, вредноста на $p < 0.05$ се сметаше за статистички значајна.

Резултати

I Базални карактеристики на испитуваната популација

Демографски, антропометриски, клинички податоци и физикачен преглед

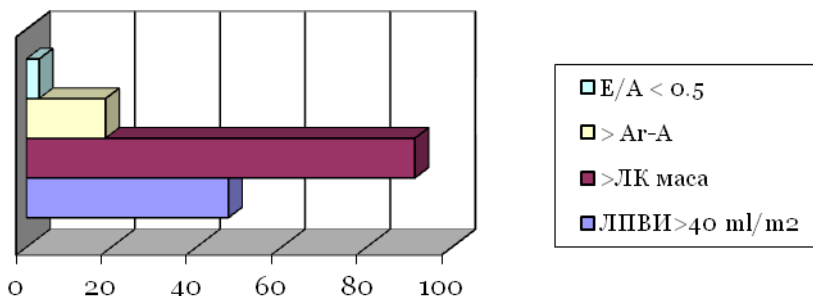
Критериумите за вклучување во студијата, односно исполнување на критериуми за постоење на срцева слабост со сочувана ЛКЕФ (СС-СЕФ), беа исполнети кај 183 пациенти. Сите 183 пациенти имаа симптоми на срцева слабост или интолеранција на напор, сочувана ЛК-ејекциона фракција ($> 55\%$) и различен степен на дијастолна дисфункција. Притоа, 43 имаа зголемен ЛК-притисок на полнење манифестиран со зголемена просечна вредност на E/E' односот (однос на врвната брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и врвната брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен) од > 15 , додека кај останатите, кај кои оваа вредност изнесуваше од 8-15, беа применети другите критериуми за уточнување на постоење на изразена дијастолна дисфункција. Така, 87 (47.5%) од нив имаа зголемен ЛП-волумен нормализиран за површина на телото од $> 40 \text{ ml/m}^2$; 167 (91.3%) имаа зголемена ЛК-маса, нормализирана за површина на телото ($>115.0 \text{ g/m}^2$ за мажи и $>95 \text{ g/m}^2$ за жени); 34 (18.6%) имаа зголемена разлика во траењето на реверзниот систолен преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење од $> 30 \text{ ms}$; и 6 пациенти (3%) имаа E/A однос < 0.5 (Графикон 1).

Пациентите беа на просечна возраст од 62.31 ± 10.0 години и доминираа оние од женски пол (111 жени, односно 60.7% и 72 мажи, односно 30.3%). Споредбата на возраста по пол покажа дека жените со СС-СЕФ се статистички значајно на повисока возраст од мажите ($p=0.001$, Табела 4).

Базалните карактеристики на 183 пациенти кои ги исполнија критериумите за влез во студијата дадени се на Табела 4.

Проценката на индексот на телесната маса (body mass index-ВМІ), покажа дека се работи за популација која влегува во оние со прекумерна телесна тежина (од $25.0\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$) и тој не се разликуваше кај пациентите поделени по пол

($n=304$). Од 183 испитаници, 159 пациенти (86.88%) имаа $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, односно 77 пациенти (42.08%) имаа $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$.



Графикон 1. Процентуална застапеност на дополнителните критериуми за определување на дијастолна дисфункција при постоење на E/E' однос меѓу 8-15.

Табела 4. Базални карактеристики на испитуваната популација.

Параметар	СС-СЕФ $n=183$
Возраст (години)	
Мажи	59.17 ± 10.9
Жени	64.35 ± 8.85
Пол: мажи/жени (%)	39.3/60.7
ВМI (kg/m²)	29.43±3.95
Обем на струк (cm)	
Мажи	104.51± 8.97
Жени	100.6± 8.94
КПс (mmHg)	135.09±25.12
КПд (mmHg)	81.98±15.47
Срцева фреквенција (удари/min)	72.67± 19.00
NYHA класа	1.52±0.5
Знаци на срцева слабост (%)	0
Лекови (%)	
АКЕИ	66.1
АРБ	21.9
ББ	52.5
ККБ	33.3
Диуретик	50.8
МРА	1.1
АСА	73.2
Статин	68.3

АКЕИ= ангиотензин конвертирачки ензим инхибитор; АРБ=ангиотензин рецептор блокатор; АСА= ацетил салицилна киселина; ББ=бета адренергичен блокатор; ВМI= body mass index (индекс на телесна маса); ККБ= калциум канал блокатор; КПс=систолен крвен притисок; КПд= дијастолен крвен притисок; МР= минералокортикоиден рецептор антагонист; NYHA= New York Heart Association.

Во однос на обемот на струкот, пак, како мерка на постоење на абдоминална гојност, резултатите покажаа дека во просек сите пациенти имаат зголемен обем, со тоа што кај жените тој обем значајно ги надминуваше граничните вредности, според дефиницијата на Интернационалната Федерација за дијабетес (ИДФ) ¹⁵⁹ од 2005 година (80 cm кај жени и 94 cm кај мажи).

Крвниот притисок, систолен и/или дијастолен, како и срцевата фреквенција, измерени за време на испитувањата, беа во нормални граници (Табела 4). Знаци за срцева слабост не постоеа кај ниту еден од пациентите кои беа предмет на нашето испитување.

Функционалната класификација по New York Heart Association (NYHA) (Табела 2), покажа дека пациентите припаѓаат на првата кон втората класификациона група (1.52 ± 0.5), што зборува дека се работеше преобладајќи за пациенти со делумно органичување на активностите, поради појава на гушење или замор при напор.

Во однос на лековите, пациентите најчесто примаа ангиотензин-конвертирачки ензим-инхибитор (121 пациент/66.1%), бета-адренергични блокатори (96 пациент/52.5%), диуретици (93 пациенти/50.8%), ацетил-салицилна киселина (134 пациенти/73.2%) и статини (125 пациент/68.3%). Четириесет пациенти (21.9%) примаа ангиотензин-рецептор блокатори, 61 пациенти (33.3%) калциум-канал блокатори, а само еден пациент (1.1%) примаше и минералокортикоиден рецептор-антагонист.

Ризик фактори и ризик стратификација

Ризик-факторите за кардиоваскуларни заболувања беа застапени во висок процент кај пациентите со СС-СЕФ (Табела 5). Застапеноста на бројот на ризик фактори даден е на Графикон 2. Најмногу од пациентите имаа по 3 ризик фактори (84 пациенти/45.9%), по два ризик фактори имаа 51 пациент (27.9%), четири имаа 37 пациенти (20.2%) а сите пет беа застапени кај 9 пациенти (4.9%). Само еден ризик фактор беше присутен само кај 2 од пациентите (1.1%). Дијабетес мелитус беше присутен кај 93 пациенти (50.8%), додека артериската

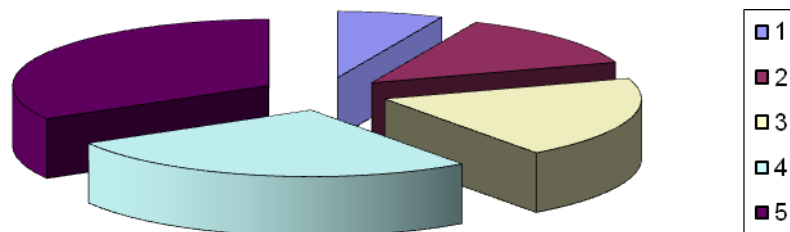
хипертензија и дислипидемијата беа присутни речиси кај сите пациенти (96.7%, 95.1%, последователно).

Ризик стратификацијата, направена со користење на SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) ризик скорот, покажа (Табела 5) дека пациентите имаа умерен 10-годишен ризик од кардиоваскуларна смртност.

Табела 5. Застапеност на ризик фактори и ризик скор кај испитуваната популација

Параметар	СС-СЕФ n= 183
Пушење (n/%)	46/25.1
Артериска хипертензија (n/%)	177/96.7
Дислипидемија (n/%)	174/95.1
Дијабетес мелитус (n/%)	93/50.8
Семејна анамнеза (n/%)	62/33.9
SCORE	4.98±3.72

СС-СЕФ=систолна слабост со сочувана ЛК ежекциона фракција; SCORE=Systematic COronary Risk Evaluation



Графикон 2. Застапеност на ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања по нивен број.

Стабилна коронарна артериска болест беше присутна кај 31 пациент (16.9%) со СС-СЕФ.

Електрокардиографија, анализи на крв и спирографија

Електрокардиографски левокоморната хипертрофија (ЛКХ), според волтажните критериуми, беше присутна кај 24 пациенти (13.1%), ST-T промени во контекст на облик на напрегање беа присутни кај 14 пациенти (13%),

продолжување на QRS комплексот од 0.12 s беше забележано кај 8 пациенти (4.4%), а БЛГ кај 2 пациенти (1.1%).

Испитувањето на крвта покажа просечно нормални вредности на хемоглобинот, липидниот профил покажа релативно добро регулирани вредности, а спирометриското тестирање покажа просечно уредни параметри кај сите испитани (околу 50%) пациенти (Табела 6).

Табела 6. Вредности на липиден профил и спирометрија кај испитуваната популација.

Параметар	СС-СЕФ n= 183
Хемоглобин (g/L)	142.69±12.84
Вкупен холестерол (mmol/L)	5.17±1.25
Триглицериди (mmol/L)	1.79±0.92
HDL-холестерол (mmol/L)	1.22±0.37
LDL-холестерол (mmol/L)	3.16±1.07
FVC (%)	92.13±16.46
FEV1 (%)	94.16±15.76
FEV1/FVC (%)	104.80±12.24

FVC= форсиран витален капацитет; FEV1= форсиран експираторен волумен;
СС-СЕФ=систолна слабост со сочувана ЛК ежекциона фракција.

Тргувајќи од дефиницијата на Интернационалната Федерација за дијабетес (ИДФ)¹⁵⁹ од 2005 година, метаболен синдром беше присутен кај 66 пациенти (36.1%).

Ехокардиографија

Конвенционална трансторакална 2-Д ехокардиографија користејќи комерцијално достапна опрема (GE, Vivid 7) според препораките на Американското здружение за ехокардиографија (American Society of echocardiography, ASE)⁹⁷ беше изведена кај сите 183 пациенти.

Проценка на ЛК систолна функција. Наодите од испитувањето на ЛК-систолна функција дадени се на Табела 7.

Резултатите покажаа дека пациентите со СС-СЕФ имаа нормални внатрешни димензии на левата комора, нормални ЛК-волумени и сочувана ЛКЕФ (Табела 7). Мерењето на дебелините на сидовите, покажа дека постои нивно здебелување, односно хипертрофија, која беше од концентричен тип што се потврди со мерење на релативната сидна дебелина (RWT), која покажа

вредности од ≥ 0.42 , што одеше во прилог на овој заклучок. Во прилог на ЛК-хипертрофија одеше и наодот на зголемени вредности на ЛК-маса, нормализирана за површина на телото, како кај жените, така и кај мажите.

Табела 7. Ехокардиографска проценка на ЛК систолна функција кај испитуваната популација.

Параметар	СС-СЕФ n= 183	Референтни вредности ⁹⁷
ЛККСд просек (mm)	48.96±5.65	
Мажи	51.04±5.89	42.0-59.0
Жени	47.61±5.07	39.0-53.0
ЛККДд просек (mm)	28.07±5.65	
Мажи	30.01±5.93	33.0
Жени	26.81±5.11	
МКПд просек (mm)	14.15±1.97	
Мажи	15.06±1.96	6.0-10.0
Жени	13.57±1.75	6.0-9.0
ЗСд просек (mm)	11.91±2.06	
Мажи	12.85±2.13	6.0-10.0
Жени	11.31±1.76	6.0-9.0
КДВ/BSA (ml/m²)	45.43±11.47	35.0-75.0
КСВ/BSA (ml/m²)	15.67±5.84	12.0-30.0
ЛКЕФ (%)	66.07±6.87	> 55
УВ (ml/удари)	73.15±19.68	60-100
СИ (L/min/m²)	7.31±1.95	2.5-4.0
ЛКИ маса (g/m²)		
Мажи	147.76±29.64	49.0-115.0
Жени	126.83±26.04	43.0-95.0
RWT	0.49±0.10	0.42
MAPSE просек (mm)	13.45±2.03	10.0
MAPSV (cm/s)		
На ниво на МКП	6.39±1.27	
На ниво на страничен сид	6.98±1.57	10.0
Просек од обата сида	6.69±1.18	
САД скор	1.03±0.09	1.0
Присутна МР (n/%)		
Лесна	77/42.1	нема
Умерена	2/1.1	

BSA= body surface area (површина на тело); ЗСд= заден сид во дијастола; САД= сидни абнормални движења; КДВ= крајно-дијастолен волумен; КСВ= крајно-систолен волумен; ЛК=лева комора; ЛКИ маса=левокоморна маса нормализирана за површината на телото; ЛККДд= левокоморна крајна димензија во дијастола; ЛККДс= левокоморна крајна димензија во систола; MAPSE (mitral annular plane of systolic excursion)= изместување на митралниот прстен; MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity)= брзина на движење на митралниот прстен во систола; МКПд= меѓукоморна преграда во дијастола; МР=митрална регургитација; RWT=relative wall thickness (однос на сидна дебелина); СС-СЕФ=систола слабост со сочувана ЛК ежекциона фракција; УВ= ударен волумен; СИ=cardiac index (срцев индекс).

Постоење на сочувана ЛК систолна функција се потврди и со вредностите на изместувањето на митралниот прстен (MAPSE), кои беа нормални во просек

со нормален ударен волумен и срцев индекс. Меѓутоа, проценката на брзината на движењето на митралниот прстен во систола со помош на ТД-визуелизација (MAPSV), покажа редукација на брзината, како на ниво на меѓукоморната преграда (МКП), така и на ниво на страничниот сид, што евентуално би одело во прилог на постоење на субклиничка систолна дисфункција.

Проценката на сидните абнормални движења, покажа лесно зголемување на скорот (Табела 7), во прилог на постоење на минимален испад во сегментната кинетика.

Лесна митрална регургитација беше присутна кај 42.1% од пациентите, односно умерена кај 2 пациенти или 1.1%, што битно не влијаеше на интерпретацијата на добиените резултати.

Проценка на лева преткомора (ЛП). Наодите од испитувањето на димензиите, волумените и функцијата на ЛП дадени се на Табела 8.

Табела 8. Ехокардиографска проценка на ЛП димензии, волумени и функција кај испитуваната популација.

Параметар	СС-СЕФ n= 183	Референтни вредности ⁹⁷
ЛП (mm)	40.86±4.40	
Маж	42.35±4.17	30.0-40.0
Жени	39.90±4.30	27.0-38.0
ЛПИ (mm/m ²)	21.33±2.57	15.0-23.0
ЛПВ (ml)	74.04±20.33	22.0-52.0
ЛПВИ (ml/m ²)	38.51±10.29	22.0-29.0
ЛПЕФ (%)	42.12±10.56	> 50 (45*)
ЛПЕФИ (%/m ²)	21.97±5.64	> 35

ЛП=лева преткомора; ЛПИ=левопреткоморна димензија нормализирана за површина на телото; ЛПВ=левопреткоморен волумен; ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површина на телото; ЛПЕФ= левопреткоморна ежекциона фракција; ЛПЕФИ= левопреткоморна ежекциона фракција нормализирана за површина на телото; СС-СЕФ=систола слабост со сочувана ЛК ежекциона фракција.
*Определено со ЗД ехокардиографија.

Резултатите покажаа, дека кај популацијата со СС-СЕФ внатрешната димензија на ЛП беше лесно зголемена, односно нормална, ако се нормализира за површина на телото. Но, истовремено, индексираниот ЛП-волумен беше над нормалната вредност и во просек влегуваше во групата на оние со умерена абнормалност (34-39 ml/m²). Од сите 183 пациенти, 87 (47.5%) имаа ЛПВИ над

40.0 ml/m², што претставува изразено абнормална вредност и е еден од условите за дијагноза на СС-СЕФ.

Проценката на ефикасноста на вкупното празнење на ЛП и нејзиниот придонес кон дијастолните перформанси, беше изведена со пресметување на ЛПЕФ и нејзината нормализирана за површина на телото вредност (Табела 8). Притоа, ЛПЕФ и ЛПЕФИ покажаа намалени вредности, во однос на референтните, што оди во прилог на намалена ЛП-дијастолна функција.

Проценка на ЛК дијастолна функција. Вредностите добиени од проценката на ЛК-дијастолна функција со употреба на пулсен, континуиран и ткивен доплер според препораките на професионалните здруженија ^{12, 102}, дадена е на Табела 9.

Сите параметри на брзините на трансмитралниот проток проценувани со пулсен и/или континуиран доплер (рано дијастолно полнење-Е бран, доцно дијастолно полнење- А бран, Е/А однос, време на забавување- DT на брзината на рано полнење и времетраењето на изоволуметриската релаксација-IVRT), покажаа вредности кои зборуваа за постоење на умерена дијастолна дисфункција од типот на псевдонормализација (Табела 9). Брзината на пропагацијата на протокот проценувана со Color M-mode (Vp), беше помала од нормалната (> 50 cm/s), што исто така оди во прилог на постоење на дијастолна дисфункција што се потврди и со високиот процент на позитивен одговор за време на Valsalva маневарот (изведен кај 70 пациенти, позитивен кај 60). Брзината на пропагацијата на протокот, проценувана со Color M-mode (Vp) е помала од нормалната (> 50 cm/s), што исто така оди во прилог на постоење на дијастолна дисфункција со зголемен ЛК-притисок на полнење. Е/Vp односот беше во граници на нормала, што условно отфрли можност за постоење на зголемен белодробен капиларен притисок. Проценката на пулмоналниот венски проток, покажаа вредности на параметрите, кои одат повеќе во прилог на нарушена дијастолна функција: односот меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена (S/D) беше во граници на нормала (1.3-1.5), врвната брзина на преткоморниот реверзен проток (Ar) одговараше на умерена дијастолна дисфункција (≥ 35 cm/s), а разликата во траењето на

реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцното дијастолно полнење беше подолго од нормалното ($Ar-A < 0$).

Табела 9. Ехокардиографска проценка на ЛК дијастолна функција кај испитуваната популација.

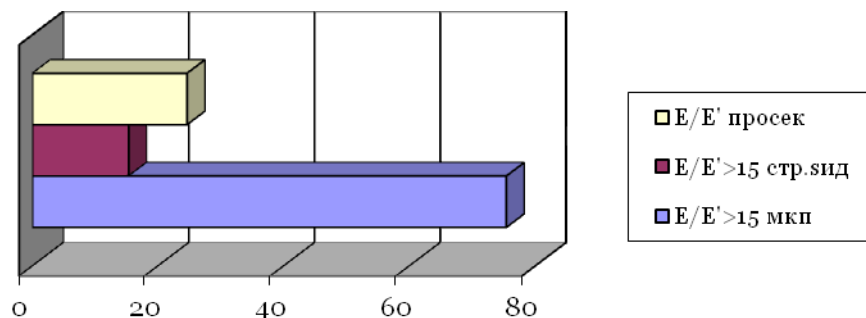
Параметар	СС-СЕФ n= 183
E (cm/s)	77.40±17.45
A (cm/s)	88.35±21.24
E/A однос	0.91±0.31
DT (ms)	205.85±50.60
IVRT (ms)	103.58±24.04
Valsalva + (%)	85.7
Vp (cm/s)	47.44±13.94
E/Vp	1.76±0.61
IVRT/E-e'	1.01±21.87
S/D	1.45±0.35
Ar (cm/s)	35.23±5.95
Ar-A (ms)	3.57±24.31
E' (cm/s)	
E's	5.40±1.29
E'l	6.96±1.67
E' просек	6.18±1.28
A' (cm/s)	
A's	9.36±2.19
A'l	9.66±2.51
A' просек	9.51±2.06
E/E'	
E/E's	14.89±4.27
E/E'l	11.74±4.39
E/E' просек	12.94±3.64
E/E's > 15 (n/%)	138/75.4
E/E'l > 15 (n/%)	28/15.3
E/E' просек > 15 (n/%)	45/24.6
DWS (mm)	0.30±0.19

A= брзина на трансмитралниот проток на доцно полнење; A'=брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен; Ar= брзина преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена; Ar-A= разлика во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење; Vp= брзината на пропагацијата на протокот проценувана со Color M-mode; DWS= diastolic wall strain (дијастолен сиден деформитет); DT= децелерационо време на трансмитралниот проток на рано полнење; E= брзина на трансмитралниот проток на рано полнење; E'= брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; E/E'= однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; IVRT=изоволуметриско релаксационо време; IVRT/E-e'=тау индекс; S/D= однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена; СС-СЕФ=систолна слабост со сочувана ЛК ежкциона фракција.

Од 183 пациенти, кај 34 пациенти оваа разлика беше поголема од 30 ms, што одеше во прилог на зголемен ЛК-крајно-дијастолен притисок. Натаму,

мерењето на брзината на движењето на митралниот прстен со ткивен Доплер во рана дијастола (E'), покажа нејзино намалување како на ниво на меѓукоморната преградата ($< 8 \text{ cm/s}$), така и на ниво на страничниот сид ($< 10 \text{ cm/s}$), односно намалување на нивната просечна вредност што одеше во прилог на зголемена ЛК-крутост и зголемен ЛК-притисок на полнење.

Исто така, изведените мерења претставени како E/E' однос, покажаа зголемени вредности (нормална е < 8) како на ниво на МКП, така и на ниво на страничниот сид, односно нивната просечна вредност, што одеше во прилог на зголемен ЛК-притисок на полнење. Вредности на $E/E' > 15$ беа присутни кај 138 пациенти (75.4%) на ниво на МКП и кај 28 пациенти (15.3%) на ниво на страничен сид, односно кај 45 пациенти (24.6%) беше присутна просечната вредност од > 15 (Табела 9, Графикон 3). Во прилог на присутен зголемен ЛК-притисок на полнење, одеше и намалената вредност на $IVRT/E-e'$ -тау индексот (< 2) (Табела 9).



Графикон 3. Процентуална застапеност на $E/E' > 15$ како одраз на зголемениот ЛК притисок на полнење.

И на крајот, индексот на дијастолен деформитет на сидот (diastolic wall strain), ¹¹⁹ беше понизок (0.30) од нормално очекуваниот (0.36-0.46) и ова оди во прилог на присуство на поизразена ЛК-дијастолна крутост.

Десна преткомора, десна комора и пулмонален притисок. Проценката на големината на десните кавитети и ДК-функција, манифестирана со проценка на регионалната функција (TAPSE, ДКs'), како и определување на големината на притисокот во десната преткомора и во пулмоналната артерија,

покажаа нормални средни вредности (Табела 10). Од 183 пациенти само 12 од нив (6.6%) имаа ПАПс ≥ 35 mmHg.

Табела 10. Ехокардиографска проценка на димензии, притисоци и функција на десните кавитети и пулмоналаната артерија кај испитуваната популација.

Параметар	СС-СЕФ n= 183	Референтни вредности ⁹⁷
ДП (mm)	34.83 \pm 4.57	< 44
ДК база (mm)	29.53 \pm 5.08	< 42
ТАРСЕ (mm)	21.14 \pm 3.48	> 16
ДКs' (cm/s)	13.83 \pm 3.35	>10
ДПп (mmHg)	3.16 \pm 0.84	0-5
ПАПс (mmHg)	14.79 \pm 9.99	< 35

ДП=десна преткомора; ДК=десна комора; ДКs'= врвна брзина на ниво на трикуспиден прстен одредена со пулсен доплер; ДПп= притисок во десна преткомора; ПАПс= притисок во пулмонална артерија во систола; СС-СЕФ=систолна слабост со сочувана ЛК ежекциона фракција.

Мерење на миокарден деформитет на ЛК. Големините на измерениот глобален и сегментен врвен систолен лонгитудинален деформитет на ЛК (ГЛС), со користење на компјутерска програма за следење на точки (speckle tracking software), согласно важечките упатства на професионалните здруженија¹⁶⁹, дадена е на Табела 11.

Табела 11. Ехокардиографска проценка на глобален и сегментен миокарден врвен систолен лонгитудинален деформитет кај испитуваната популација.

Параметар	СС-СЕФ n= 183
GLS-LAX (%)	-17.46 \pm 5.11
GLS-A4C (%)	-16.81 \pm 5.52
GLS-A2C (%)	-16.72 \pm 5.80
GLS-просек (%)	-16.68 \pm 6.11
GLS-просек од < -12% (n/%)	19 (10.4%)
Бр. сегменти со GLS < -12%	3.49 \pm 3.39

A4C = апикален четири-шуплински пресек; A2C= апикален две-шуплински пресек; GLS=global longitudinal strain (глобален лонгитудинален деформитет); LAX=апикален пресек по долга оска; СС-СЕФ=систолна слабост со сочувана ЛК ежекциона фракција.

Притоа, пациентите со СС-СЕФ имаа лесно редуцирани вредности на сегментниот и глобален систолен лонгитудинален деформитет (нормално $\geq -18\% \pm 2-3$). Значајна редукција од < -12% на глобалниот лонгитудинален деформитет, беше најдена кај 19 (10.4%) пациенти со СС-СЕФ. Во просек околу 3.5 сегменти беа со глобален лонгитудинален деформитет од < -12%.

Коронарен стрес тест

Коронарен стрес тест на движечка лента, беше изведен кај 171 пациент. Кај 12 пациенти тестот не беше изведен поради одбивање, неможност на одење, упатување на коронарна ангиографија, без правење на тест и/или присуство на блок на левата гранка на Хисовиот сноп на електрокардиограмот. Резултатите од тестот дадени се на Табела 12.

Резултатите од тестот покажаа дека кај 39.8% од пациентите со СС-СЕФ, се појавија симптоми за време на оптоварувањето, кои беа причина за негов прекин. Притоа, најчесто се работеше за симптоми на замор (33.9%). Кардиоваскуларниот капацитет манифестиран со достигнати МЕТс, траење на оптоварувањето и процентот на капацитетот на оптоварувањето беше релативно добар (околу 7.5 МЕТс, 6 минути и 106% капацитет, Табела 12). 31.6% (54 пациенти) од пациентите со СС-СЕФ, имаа нарушен капацитет на оптоварување манифестиран како достигнати < 7 МЕТс, односно 33.9% (58 пациенти) имаа достигнато < 100% процент на капацитет на оптоварување.

Резервата на опоравок на срцевата фреквенција една минута по прекин на тестот, беше релативно нормална за целата испитувана популација (24.31 ± 11.22), но абнормална резерва од ≤ 18 удари/минута беше забележана кај 35.1% (60 пациенти) од испитуваната популација.

Промената на крвниот притисок (систолен/дијастолен) беше во рамките на нормален одговор на оптоварување. Нарушување на ритам се појави кај 26.9% од пациентите и притоа најчесто се работеше за коморни предвремени контракции (15.8%), додека од нарушувања на спроведувањето, во сите 6 случаи се работеше за претходно постоење на блок на десната гранка на Хис-овиот сноп. ST-сегмент денивелација се појави кај 27 пациенти (15.8%).

За време на тестот хронотропна инкомпетенција (ХИ), дефинирана како отсуство на достигнување на 85% од максимална со возраст предвидена СФ (%МаксПСФ), при што %МаксПСФ беше пресметувана како 220-возраст (години), беше присутна кај 74 пациенти (43.3%), додека ХИ дефинирана како процент на резерва на СФ (%СФР) од $\leq 80\%$ беше забележана кај 116 пациенти (67.8%).

Табела 12. Резултати од тестот на оптоварување кај испитуваната популација.

Параметар	СС-СЕФ n= 171
Симптоми присутни (n/%)	68/39.8
Тип на симптоми (n/%)	
Замор	58/33.9
Диспнеа	3/1.8
Градна болка	10/5.8
МЕТс	7.45±1.80
Достигнати МЕТс	
< 7 (n/%)	54 (31.6)
≥ 7 (n/%)	117 (68.4)
Траење на тест (min)	5.76±1.95
Капацитет на оптоварување (%)	106.69±23.25
Капацитет на оптоварување	
< 100% (n/%)	58 (33.9)
> 100% (n/%)	113 (66.1)
Промена на СФ (удари/min)	54.59±15.89
%МакПСФ	87.56±10.71
%СФР	74.99±22.06
Резерва на опоравок на СФ	24.31±11.22
Резерва на опоравок на СФ	
≤ 18 (n/%)	60 (35.1)
> 18 (n/%)	118 (64.9)
ХИ според %МакПСФ (n/%)	74/43.3
ХИ според %СФР (n/%)	116/67.8
Промена на КПс (mmHg)	42.37±19.54
Промена на КПд (mmHg)	4.97±10.06
Нарушување на ритам (n/%)	46/26.9
ППК	15/8.8
КПК	27/15.8
КТ	2/1.2
ПФ	2/1.2
Нарушување на спроведување (n/%)	6/3.5
ST-T промени (n/%)	27/15.8

КПд=дијастолен крвен притисок; КПК= коморна предвремена контракција; КПс=систолен крвен притисок; КТ=коморна тахикардија; МЕТс= метаболен еквиваленти еднакви на количество на потрошен кислород во мирување еднакво на 3.5 O₂/kg/ min; ППК=преткоморна предвремена контракција; %МакПСФ=процент на максимална со возраст предвидена срцева фреквенца; ПФ= преткоморна фибрилација; СС-СЕФ=систолен слабост со сочувана ЛК ежекциона фракција; СФ=срцева фреквенција; %СФР=процент на резерва на срцева фреквенца; ХИ=хронотропна инкомпетенција.

II Поврзаност на симптомите, демографските карактеристики и клиничката ризик стратификација, во однос на маркерите на дијастолна дисфункција кај испитуваната популација

Со цел да се утврди дали постои и каква е поврзаноста на симптомите, демографските, клиничките, електрокардиографските карактеристики и

клиничката ризик-стратификација, направивме анализа на корелациите на сите овие параметри со ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција. Резултатите на корелациите, кои беа статистички значајни се прикажани на следниве табели (Табели 13-16).

Табела 13. Корелации на демографските карактеристики со маркерите на дијастолна дисфункција кај испитуваната популација.

Параметри	Возраст (години)	Пол
ЛП (mm)	-	$r=-0.276; p=0.0001$
ЛПИ (mm/m ²)	$r=0.387; p=0.0001$	$r=0.203; p=0.006$
ЛПВИ (ml/m ²)	$r=0.269; p=0.0001$	-
ЛПЕФ (%)	-	$r=0.227; p=0.002$
Е/А	$r=-0.262; p=0.0001$	$r=-0.183; p=0.013$
DT (cm/s)	$r=0.241; p=0.001$	-
А (cm/s)	$r=0.312; p=0.0001$	$r=0.295; p=0.0001$
Е' (cm/s)	$r=-0.241; p=0.001$	-
Е' просек (cm/s)	$r=-0.223; p=0.002$	-
Е/Е's	-	$r=0.248; p=0.001$
Е/Е'1	$r=-0.224; p=0.008$	-
Е/Е' просек	$r=0.200; p=0.018$	$r=0.203; p=0.006$
А's (cm/s)	$r=-0.208; p=0.005$	$r=-0.168; p=0.023$
DWS (mm)	$r=0.163; p=0.027$	-
ЛКИ маса (g/m ²)	-	$r=-0.336; p=0.0001$

А= врвна брзина на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење; А's= брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморна преграда; DWS= diastolic wall stress (дијастолен сиден деформитет); DT= децелерационо време на трансмитралниот проток на рано полнење; Е'= брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; Е/А = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; Е/Е'= однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; ЛК=лева комора; ЛКИ маса=левокоморна маса нормализирана за површината на телото; ЛП=лева преткомора; ЛПИ=левопреткоморна димензија нормализирана за површина на телото; ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површина на телото; ЛПЕФ= левопреткоморна ежкциона фракција нормализирана за површина на телото.

Демографски карактеристики и симптоми. Корелациите по Spearman, покажаа дека зголемената возраст кај пациентите со СС-СЕФ статистички значајно корелира со зголемената ЛП-димензија ($p=0.0001$) и ЛП-волумен ($p=0.0001$), нормализирани за површина на телото, како и со намалениот Е/А однос ($p=0.0001$), продолженото децелерационо време (DT) на трансмитралниот проток на рано полнење ($p=0.001$) и зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток на доцното дијастолно полнење ($p=0.0001$) (Табела 13). Натаму, зголемената возраст беше статистички значајно поврзана со намалената брзина на раното (Е') дијастолно движење на митралниот прстен

кон врвот на ЛК, на ниво на страничниот сид ($p=0.001$) и земено како просек од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) ($p=0.002$), со намалената брзина на доцното (А') дијастолно движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК, на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.005$), како и со зголемениот дијастолен сиден деформитет ($p=0.027$) (Табела 13).

Во однос на полот, пациентите со СС-СЕФ од машки пол беа статистички значајно поврзани со зголемената апсолутна димензија на ЛП ($p=0.0001$) и пониската ЛПЕФ, нормализирана за површината на телото ($p=0.002$), додека оние од женски пол беа значајно поврзани со зголемената димензија на ЛП, нормализирана за површина на телото ($p=0.006$) (Табела 13). Натаму, пациентите од женски пол беа, статистички значајно, поврзани со намалениот Е/А однос ($p=0.013$), зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток на доцното дијастолно полнење (А) ($p=0.0001$), зголемениот Е/Е' однос, како на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.001$), така и земен како просек од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) ($p=0.006$), односно со намалената брзина на доцното (А') дијастолно движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК, на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.023$) (Табела 13). Од друга страна, пациентите од машки пол со СС-СЕФ имаа почесто зголемени вредности на ЛК маса, нормализирана со површината на телото ($p=0.0001$).

Корелациите на ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција со изразеноста на симптомите артикулирани во NYHA класа, покажа значајна позитивна корелација само со врвната брзина на трансмитралниот проток на доцното полнење (А) ($r=0.189; p=0.011$).

Ризик фактори и ризик стратификација. Анализата на корелациите меѓу ризик факторите и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција, покажа отсуство на каква било корелација во однос на пушењето, артериската хипертензија и семејната предиспозиција. Од друга страна, дислипидемијата беше статистички значајно поврзана со намалената брзина на раното (Е') дијастолно движење на митралниот прстен, на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.024$), страничниот сид ($p=0.035$) и земениот просек од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) ($p=0.028$), со

намалената брзина на доцното (А') дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.028$), односно беше статистички значајно поврзана со зголемениот E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.002$), на страничниот сид ($p=0.008$) и земениот просек од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) ($p=0.0001$), како и со E/E' односот кој беше поголем од 15 на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.007$) (Табела 14).

Табела 14. Корелации на ризик факторите и ризик стратификација со маркерите на дијастолна дисфункција кај испитуваната популација.

Параметри	Дислип.	ДМ	ДМгод.	Бр.РФ	КАБ	SCORE
ЛП (mm)	-	-	-	-	$r=0.148$; $p=0.045$	$r=0.222$; $p=0.004$
ЛПИ (mm/m^2)	-	-	-	-	-	$r=0.222$; $p=0.004$
ЛПВИ (ml/m^2)	-	-	-	-	-	$r=0.191$; $p=0.014$
$E's$ (cm/s)	$r=-0.167$; $p=0.024$	-	$r=-0.188$; $p=0.011$	-	-	-
$E'l$ (cm/s)	$r=-0.156$; $p=0.035$	-	-	-	-	-
E' просек (cm/s)	$r=-0.162$; $p=0.028$	-	$r=-0.146$; $p=0.049$	-	-	-
As' (cm/s)	$r=-0.163$; $p=0.028$	-	-	-	-	-
$E/E' s$	$r=0.228$; $p=0.002$	-	$r=0.174$; $p=0.019$	-	-	-
$E/E's > 15$ (%)	$r=0.200$; $p=0.007$	-	$r=0.155$; $p=0.037$	$r=0.156$; $p=0.035$	-	-
$E/E' l$	$r=0.196$; $p=0.008$	-	-	-	-	-
E/E' просек	$r=0.258$; $p=0.0001$	-	-	$r=0.148$; $p=0.045$	-	-
Ag-A	-	-	-	-	$r=-0.162$; $p=0.029$	-
ЛКИ маса (g/m^2)	-	-	-	-	-	$r=0.189$; $p=0.014$
RWT	-	$r=0.153$; $p=0.038$	$r=0.173$; $p=0.019$	-	-	-

A= брзина на трансмитралниот проток на доцно полнење; As' = брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморна преграда; Ag= брзина на преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена; Ag-A=разлика во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење; E' = брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; E/E' = однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; КАБ=коронарна артериска болест; ЛК=лева комора; ЛКИ маса=левокоморна маса нормализирана за површината на телото; ЛП=лева преткомора; ЛПИ=левопреткоморна димензија нормализирана за површина на телото; ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површина на телото; RWT=relative wall thickness (однос на сидна дебелина).

Присуството на дијабетес мелитус (ДМ) беше значајно почесто поврзано со зголемениот однос на сидна дебелина (RWT) ($p=0.038$), што оди во прилог на почесто присуство на концентрична хипертрофија кај овие пациенти (Табела 14).

Меѓутоа, подолгото траење на ДМ беше статистички значајно поврзано со намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E') на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.011$) и земениот просек од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) ($p=0.049$), односно беше статистички значајно, поврзано со зголемениот E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.019$), како и со присуство на E/E' односот, кој беше поголем од 15 на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.037$) (Табела 14). Должината на ДМ беше значајно почесто поврзана и со зголемениот однос на сидната дебелина (RWT) ($p=0.019$), што оди во прилог на почесто присуство на концентрична хипертрофија кај овие пациенти (Табела 14).

Зголемениот број на ризик фактори, земен како апсолутна бројка беше статистички значајно поврзан со зголемениот E/E' однос земен како просек од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) ($p=0.035$), како и со присуство на E/E' однос кој беше поголем од 15 на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.035$) (Табела 14).

Присуството на коронарна артериска болест (КАБ), беше значајно поврзана со зголемената димензија на ЛП ($p=0.045$), а нејзиното отсуство беше значајно поврзано со продолженото траење на разликата во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење (A_r-A) ($p=0.029$) (Табела 14).

Ризик стратификацијата, направена со користење на SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) ризик скорот, покажа (Табела 14) дека пациентите со СС-СЕФ и зголемен 10-годишен ризик од кардиоваскуларна смртност беа значајно поврзани со зголемена димензија на ЛП ($p=0.004$), нејзината нормализирана за површината на телото вредност ($p=0.004$) и зголемениот нормализиран за површината на телото ЛП-волумен ($p=0.014$), како и со зголемената ЛК-маса, нормализирана за површината на телото ($p=0.014$).

Физички преглед и електрокардиографски карактеристики.

Во однос на физичкиот преглед, измерениот крвен притисок систолен/дијастолен, како и пулсот, не се покажаа статистички значајни и/или логични за објаснување корелации.

Во однос на електрокардиографските карактеристики, кои би значеле продолжено ЛК-оптоварување, како што се обликот на напрегање и/или волтажните критериуми за присуство на левокоморна хипертрофија (ЛКХ), анализата на корелациите, дадена на Табела 15, покажа дека присуството на обликот на напрегање е значајно поврзано со намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E'), на ниво на страничниот сид ($p=0.009$) и земениот просек од обата зида (меѓукоморна преграда и страничен сид) ($p=0.010$). ЛКХ беше статистички значајно поврзана со зголемениот E/E' однос, на ниво на страничниот сид ($p=0.045$) и со зголемената ЛК маса, нормализирана за површината на телото ($p=0.013$).

Табела 15. Корелации на електрокардиографските карактеристики со маркерите на дијастолна дисфункција кај испитуваната популација.

Параметри	Облик на напрегање	ЛКХ
E/A	-	$r=-0.150; p=0.043$
E'l (cm/s)	$r=-0.194; p=0.009$	
E' просек (cm/s)	$r=-0.189; p=0.010$	$r=-0.151; p=0.042$
A'l (cm/s)	-	$r=-0.237; p=0.001$
A' просек (cm/s)	-	$r=-0.209; p=0.005$
E/E's > 15 (%)	-	$r=0.150; p=0.043$
E/E' l	$r=0.149; p=0.045$	-
E/E' просек	$r=0.154; p=0.038$	-
Ag (cm/s)	-	$r=-0.201; p=0.006$
ЛКИ маса (g/m ²)	$r=0.183; p=0.013$	$r=0.263; p=0.0001$

A'= брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморна преграда (l=страничен сид); Ag= брзина преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена; E'= брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; E/E'= однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; ЛКИ маса=левокоморна маса нормализирана за површината на телото; ЛКХ= левокоморна хипертрофија.

Од друга страна, пак, постоењето на волтажните критериуми за ЛКХ, беа значајно поврзани со: 1) намален E/A однос на брзините на трансмитралниот проток во дијастола ($p=0.043$); 2) намалена брзина на раното дијастолно

движење на митралниот прстен (E'), земено како просек од обата зида (меѓукоморна преграда и страничен сид) ($p=0.042$); 3) намалена брзина на доцното дијастолно движење на митралниот прстен (A') на ниво на страничниот сид ($p=0.001$) и земено како просек од обата зида ($p=0.043$); 4) постоење на E/E' однос поголем од 15 на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.043$); 5) пониска брзина на преткоморниот реверзен проток, детектиран во белодробната вена (Ar) ($p=0.006$) и 6) зголемена ЛК-маса, нормализирана за површината на телото ($p=0.0001$).

Употребувани медикаменти. При анализата на поврзаноста на маркерите на дијастолна дисфункција и употребените медикаменти, од значење беше поврзаноста на поголемата честота на употребата на диуретици со намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E'), на ниво на меѓукоморната преграда ($r=-0.252$; $p=0.001$) и со земениот просек од обата зида (меѓукоморна преграда и страничен сид) ($r=-0.164$; $p=0.027$), како и со зголемениот E/E' однос, на ниво на меѓукоморната преграда ($r=0.184$; $p=0.013$). Исто така, употребата на аспирин беше значајно почесто поврзана со зголемената димензија на ЛП ($r=0.157$; $p=0.035$), со пониската брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E') на ниво на меѓукоморната преграда ($r=-0.219$; $p=0.003$), на страничниот сид ($r=-0.190$; $p=0.010$) и со земениот просек од обата зида (меѓукоморна преграда и страничен сид) ($r=-0.245$; $p=0.001$). Натаму, употребата на аспирин беше значајно почесто поврзана со зголемениот E/E' однос, на ниво на меѓукоморната преграда ($r=0.176$; $p=0.018$), со земениот просек од обата зида (меѓукоморна преграда и страничен сид) ($r=0.179$; $p=0.016$) и со зголемената ЛК маса, нормализирана за површина на телото ($r=0.180$; $p=0.015$).

III Поврзаност на големината и функцијата на левата преткомора со маркерите на дијастолна дисфункција кај испитуваната популација

Анализата на корелациите на големината и функцијата на ЛП со ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција дадени се на Табела 16.

Табела 16. Корелации на ЛП големини и функција со маркерите на дијастолна дисфункција кај испитуваната популација.

Параметри	ЛПИ (mm/m ²)	ЛПВИ (ml/m ²)	ЛПЕФИ (%/m ²)	A (cm/s)	A's (cm/s)	A'l (cm/s)	A'прос (cm/s)
E (cm/s)	-	-	-	-	r=-0.163; p=0.027	-	-
A (cm/s)	r=0.250; p=0.001	-	-	-	r=0.159; p=0.032	r=0.252; p=0.001	r=0.229; p=0.002
E/A	r=-0.156; p=0.035	-	-	-	r=-0.210; p=0.004	r=-0.272; p=0.0001	r=-0.257; p=0.0001
DT (ms)	-	-	-	r=0.253; p=0.001	-	-	-
E/Vp	-	-	-	-	r=-0.160; p=0.031	-	-
E's (cm/s)	r=-0.244; p=0.001	-	-	r=-0.213; p=0.004	-	-	-
E'l (cm/s)	r=-0.200; p=0.007	-	-	-	-	-	r=0.148; p=0.046
E' просек (cm/s)	r=-0.261; p=0.0001	-	-	r=-0.197; p=0.008	-	-	-
A's (cm/s)	-	-	r=0.155; p=0.036	-	-	-	-
A'l (cm/s)	-	-	r=0.173; p=0.019	-	-	-	-
A' пр. (cm/s)	-	-	r=0.182; p=0.014	-	-	-	-
E/E' s (cm/s)	r=0.248; p=0.001	-	-	r=0.297; p=0.001	r=-0.216; p=0.003	-	r=-0.149; p=0.045
E/E's > 15 (%)	r=0.177; p=0.017	-	-	r=0.189; p=0.010	r=-0.211; p=0.004	-	r=-0.178; p=0.016
E/E' l (cm/s)	r=0.178; p=0.016	-	-	r=0.228; p=0.002	r=-0.254; p=0.001	r=-0.197; p=0.007	r=-0.242; p=0.001
E/E'l > 15 (%)	r=0.148; p=0.016	-	-	r=0.254; p=0.001	-	-	-
E/E' просек (cm/s)	r=0.228; p=0.002	-	-	r=0.229; p=0.0001	r=-0.285; p=0.0001	r=-0.163; p=0.027	r=-0.236; p=0.001
E/E' просек > 15 (%)	-	-	-	r=0.306; p=0.0001	-	-	-
S/D	-	-	-	r=0.189; p=0.010	r=0.173; p=0.019	r=0.148; p=0.045	r=0.166; p=0.025
Ar (cm/s)	-	-	-	r=0.186; p=0.012	r=0.237; p=0.001	r=0.284; p=0.001	r=0.298; p=0.0001
Ar-A (ms)	-	-	-	r=-0.182; p=0.014	-	-	-
IVRT/E-e'	r=-0.151; p=0.041	r=-0.155; p=0.037	-	-	-	-	-
ЛКИ маса (g/m ²)	r=0.260; p=0.0001	r=0.219; p=0.003	-	-	-	r=-0.149; p=0.044	-

A= брзина на трансмитрален проток на доцно дијастолно полнење; A'= брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен; Ar= брзина на преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена; Ar-A= разлика во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење; Vp= брзината на пропагацијата на протокот проценувана со Color M-mode; DT= децелерационо време на трансмитралниот проток на рано полнење; E'= брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; E/E'= однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; IVRT/E-e'=тау индекс; ЛКИ маса=левокоморна маса нормализирана за површината на телото; ЛПИ=левопреткоморна димензија нормализирана за површина на телото; ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површина на телото; ЛПЕФИ=левопреткоморна ежекциона фракција нормализирана за површина на телото; S/D= однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена.

Притоа резултатите покажаа дека поголемата индексирана ЛП-големина (нормализирана за површината на телото), е значајно поврзана со: поголемата врвна брзина на трансмитралниот проток во доцна дијастола (A) ($p=0.001$); со намалениот E/A однос ($p=0.035$); со намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E'), на ниво на меѓукоморната преграда, страничниот сид и земениот просек од обата сида ($p=0.001$; $p=0.007$; $p=0.0001$; последователно); со зголемениот E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда, страничниот сид и обата сида земени заедно ($p=0.001$; $p=0.016$; $p=0.002$; последователно); како и со присуство на E/E' односот кој беше поголем од 15 на ниво на меѓукоморната преграда и страничниот сид ($p=0.017$; $p=0.016$; последователно); односно со намалениот IVRT/E-e'- тау индекс земен во просек ($p=0.041$); како и со зголемената индексирана ЛК маса ($p=0.0001$).

Анализата на трансмитралниот проток со пулсен Доплер и корелациите со ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција, покажа дека поголемата врвна брзина на трансмитралниот проток во доцна дијастола (A) е, статистички значајно, поврзана со: продолжувањето на децелерационото време (DT) ($p=0.001$); намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E') на ниво на меѓукоморната преграда и земениот просек од обата сида ($p=0.004$; $p=0.008$; последователно); зголемениот E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда, страничниот сид и обата сида земени заедно ($p=0.001$; $p=0.002$; $p=0.0001$; последователно); како и со присуство на E/E' односот кој беше поголем од 15 на ниво на меѓукоморната преграда, страничниот сид и обата сида земени заедно ($p=0.010$; $p=0.001$; $p=0.0001$; последователно); односно со зголемениот однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена (S/D) ($p=0.010$); зголемената брзина на преткоморниот реверзен проток детектиран во белодробната вена ($p=0.012$); како и со намалената разлика во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење (Ar-A) ($p=0.014$) (Табела 16).

Намалената брзина на доцното дијастолно движење на митралниот прстен (A') на ниво на страничен сид е значајно поврзана со: намалената

индексирана ЛПЕФ ($p=0.019$), намалената врвна брзина на трансмитралниот проток во доцна (A) дијастола ($p=0.001$), зголемениот E/A однос ($p=0.0001$), зголемениот E/E' однос на ниво на страничниот сид и обата сида земени заедно ($p=0.007$; $p=0.027$; последователно), односно со намалената врвна систолна брзина на протокот во белодробната вена (S) ($p=0.003$), намалениот однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена (S/D) ($p=0.045$), со намалената брзина на преткоморниот реверзен проток детектиран во белодробната вена (Ar) ($p=0.001$) (Табела 16).

Намалената брзина на доцното дијастолно движење на митралниот прстен (A') на ниво на просек од обата сида е значајно поврзана со: намалената индексирана ЛПЕФ ($p=0.014$), намалената врвна брзина на трансмитралниот проток во доцна дијастола (A) ($p=0.002$), зголемениот E/A однос ($p=0.0001$), со намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E') на ниво на страничен сид ($p=0.046$), зголемениот E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда, страничниот сид и обата сида земени заедно ($p=0.045$; $p=0.001$; $p=0.001$; последователно), како и со присуство на E/E' односот кој беше поголем од 15 на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.016$), односно со намалената врвна систолна брзина на протокот во белодробната вена (S) ($p=0.003$), намалениот однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена (S/D) ($p=0.045$) и со намалената брзина на преткоморниот реверзен проток детектиран во белодробната вена (Ar) ($p=0.0001$) (Табела 16).

IV Базални карактеристики и маркери на дијастолна функција кај пациентите стратифицирани во однос на изразеност на дијастолна дисфункција кај испитуваната популација

Со цел да утврдиме каква е изразеноста на симптомите, демографските и клинички карактеристики, клиничката ризик-стратификација и дијастолната функција, во зависност од изразеноста на дијастолната дисфункција кај пациентите со СС-СЕФ, направивме поделба на пациентите според големината на E/E' односот (<15 и ≥ 15) измерен на ниво на меѓукоморната преграда,

страничниот сид и/или просечната вредност од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) како одраз на големината на ЛК притисок на полнење. Статистички значајните резултати дадени се на Табелите 17-20.

Табела 17. Базални карактеристики и параметри на дијастолна функција кај испитуваната популација поделена според големината на E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда.

Параметри	E/E's <15 (n=103)	E/E's ≥15 (n=80)	P
Пол (м/ж) (%)	45.6/54.4	31.3/68.8	0.034
Дислипидемија (%)	91.3	100	0.005
ДМ траење (години)	1.79±4.31	3.27±5.80	0.049
Број на РФ	2.88±0.86	3.15±0.83	0.035
Диуретици (%)	44.6	60.0	0.028
ЛКХ (%)	8.7	19.0	0.036
ЛПИ (mm/m ²)	20.95±2.53	21.82±2.54	0.017
E (cm/s)	72.19±14.91	84.10±18.27	0.0001
A	85.42±17.85	92.13±24.55	0.034
E/Vp	1.61±0.49	1.94±0.69	0.0001
A'			
A's	9.77±2.13	8.84±2.17	0.004
A' просек	9.85±1.79	9.06±2.28	0.010

A= врвна брзина на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење; A'= брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен; ДМ=дијабетес мелитус; E= брзина на трансмитралниот проток на рано дијастолно полнење; E/Vp=однос меѓу брзина на трансмитрален проток на рано дијастолно полнење и брзина на пропација на трансмитралниот проток ; E/E'= однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; ЛКХ=левокоморна хипертрофија; ЛПИ=лева преткомора нормализирана за површина на телото.

Поделба според E/E' однос на ниво на меѓукоморна преграда.

Резултатите дадени на Табела 17 покажаа дека пациентите со E/E' однос од ≥ 15 на ниво на меѓукоморната преграда беа статистички значајно почесто од женски пол, со значајно зголемена честота на дислипидемија во анамнезата, со подолго траење на дијабетесот и со поголем број на ризик-фактори за кардиоваскуларни заболувања. Исто така, овие пациенти почесто имаа во терапијата диуретици и почесто на електрокардиограмот имаа знаци за постоење на ЛК хипертрофија.

Во однос на параметрите на дијастолна функција, пациентите со E/E' однос од ≥ 15 во однос на оние со E/E' однос од < 15 имаа статистички значајно поголема димензија на ЛП, нормализирана за површината на телото, поголема врвна брзина на трансмитралниот проток на рано (E) и доцно (A) дијастолно полнење, поголем E/Vp однос, помала брзина на доцно дијастолно движење на

митралниот прстен кон врвот на ЛК проценета со ТДИ (А'), како на ниво на меѓукоморната преграда, така и дадена како просек од обата сида (Табела 17).

Поделба според E/E' однос на ниво на страничен сид.

Резултатите дадени на Табела 18, покажаа дека пациентите со E/E' однос од ≥ 15 на ниво на страничниот сид беа статистички значајно на повисока возраст и со значајно почеста употреба на аспирин во терапијата.

Табела 18.Базални карактеристики и параметри на дијастолна функција кај испитуваната популација поделена според големината на E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда.

Параметри	$E/E' < 15$ (n=155)	$E/E' \geq 15$ (n=28)	P
Возраст (години)	61.55±9.93	66.50±9.56	0.016
АСА (%)	71.2	89.3	0.032
ЛПИ (mm/m ²)	20.95±2.53	21.82±2.54	0.046
ЛПВИ (ml/m ²)	37.89±9.86	41.90±12.00	0.058
E (cm/s)	74.87±15.07	91.39±22.74	0.0001
A	86.21±18.39	100.18±30.63	0.001
E/Vp	1.66±0.50	2.27±0.86	0.0001

A= врвна брзина на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење; АСА= аспирин; E= брзина на трансмитралниот проток на рано дијастолно полнење; E/Vp=однос меѓу брзина на трансмитрален проток на рано дијастолно полнење и брзина на пропација на трансмитралниот проток ; E/E' = однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; ЛПИ=лева преткомора нормализирана за површина на телото; ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површината на телото.

Во однос на параметрите на дијастолна функција, пациентите со E/E' однос од ≥ 15 во однос на оние со E/E' однос од < 15 имаа статистички значајно поголема димензија на ЛП, нормализирана за површината на телото, со гранична статистичка значајност, поголем ЛП-волумен, нормализиран за површината на телото, како и статистички значајно поголема врвна брзина на трансмитралниот проток на рано (E) и доцно (A) дијастолно полнење и поголем E/Vp однос (Табела 18).

Поделба според E/E' однос на ниво на обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) земени како просек.

Резултатите дадени на Табела 19, покажаа дека пациентите со E/E' однос од ≥ 15 на ниво на обата сида земени како просек имаа статистички значајно, само подолго траење на дијабетес.

Табела 19. Базални карактеристики и параметри на дијастолна функција кај испитуваната популација поделена според големината на E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда.

Параметри	$E/E' < 15$ (n=155)	$E/E' \geq 15$ (n=28)	P
ДМ (години)	1.99±4.35	3.78±6.67	0.039
ЛПИ (mm/m ²)	21.11±2.52	22.00±2.61	0.042
ЛПВИ (ml/m ²)	37.67±9.44	41.08±12.30	0.053
E (cm/s)	73.12±14.34	90.53±19.63	0.0001
A	84.82±17.21	99.18±28.02	0.0001
E/Vp	1.61±0.46	2.19±0.78	0.0001
A'			
A's	9.53±2.11	8.84±2.37	0.069
A' просек	9.65±1.87	9.05±2.49	0.089
S/D	1.47±0.35	1.35±0.32	0.041
ЛКМИ (g/m ²)	132.35±25.72	143.38±37.33	0.028

A= врвна брзина на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење; A'= брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен; E= брзина на трансмитралниот проток на рано дијастолно полнење; E/Vp=однос меѓу брзина на трансмитрален проток на рано дијастолно полнење и брзина на пропагација на трансмитралниот проток ; E/E'= однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; ЛКМИ= левокоморна маса нормализирана за површина на телото; ЛПИ=лева преткомора нормализирана за површина на телото; ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површината на телото; S/D= однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена.

Во однос на параметрите на дијастолна функција, пациентите со E/E' однос од ≥ 15 во однос на оние со E/E' однос од < 15 , имаа статистички значајно поголема димензија на ЛП, нормализирана за површината на телото, со гранична статистичка значајност, поголем ЛП волумен нормализиран за површината на телото, поголема врвна брзина на трансмитралниот проток на рано (E) и доцно (A) дијастолно полнење, поголем E/Vp однос и поголема ЛК маса, нормализирана за површината на телото (Табела 19). Брзината на движењето на доцното дијастолно движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК проценета со ТДИ (A'), како на ниво на меѓукоморната преграда, така и дадена како просек од обата сида, покажа статистички гранично помали вредности кај пациентите со E/E' однос од ≥ 15 во однос на оние со E/E' однос од < 15 .

Направивме и анализа на корелациите на E/E' односот генерално и оној од ≥ 15 на ниво на меѓукоморна преграда, страничниот сид и просекот земен од обете мерења, чии што резултати се дадени на Табела 20.

Табела 20. Корелации на E/E' односот со маркерите на дијастолна дисфункција кај испитуваната популација.

Параметри	$E/E's$ (cm/s)	$E/E's > 15$ (%)	$E/E'l$ (cm/s)	$E/E'l > 15$ (%)	E/E' просек	E/E' просек > 15 (%)
ЛПИ (mm/m ²)	r=0.248; p=0.001	r=0.177; p=0.017	r=0.178; p=0.016	-	r=0.228; p=0.002	-
E (cm/s)	r=0.421; p=0.0001	r=0.349; p=0.0001	r=0.488; p=0.0001	r=0.307; p=0.0001	r=0.525; p=0.0001	r=0.425; p=0.0001
A (cm/s)	r=0.297; p=0.0001	r=0.189; p=0.010	r=0.228; p=0.002	r=0.254; p=0.001	r=0.291; p=0.0001	r=0.306; p=0.001
E/A	-	-	r=0.164; p=0.027	-	-	-
E/Vp	r=0.327; p=0.0001	r=0.253; p=0.001	r=0.391; p=0.0001	r=0.316; p=0.0001	r=0.408; p=0.0001	r=0.363; p=0.0001
E's (cm/s)	r=-0.580; p=0.0001	r=-0.490; p=0.0001	-	r=-0.146; p=0.049	r=-0.313; p=0.0001	r=-0.257; p=0.001
E'l (cm/s)	-	-	r=-0.585; p=0.0001	r=-0.461; p=0.0001	r=-0.445; p=0.0001	r=-0.382; p=0.0001
E' просек (cm/s)	r=-0.373; p=0.0001	r=-0.327; p=0.0001	r=-0.399; p=0.0001	r=-0.383; p=0.0001	r=-0.443; p=0.0001	r=-0.362; p=0.0001
A's (cm/s)	r=-0.216; p=0.003	r=-0.211; p=0.004	r=-0.254; p=0.001	-	r=-0.285; p=0.001	-
A'l (cm/s)	-	-	r=-0.197; p=0.007	-	r=-0.163; p=0.027	-
A' просек (cm/s)	r=-0.149; p=0.045	r=-0.178; p=0.010	r=-0.242; p=0.001	-	r=-0.236; p=0.001	-

A= брзина на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење; A²= брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен; A_r= на брзина преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена; V_p= брзината на пропагацијата на протокот проценувана со Color M-mode; E²= брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; E/E²= однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; ЛПИ=левопреткоморна димензија нормализирана за површина на телото; ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површина на телото; ЛПЕФИ=левопреткоморна ежкциона фракција нормализирана за површина на телото.

При тоа, зголемениот E/E' однос, без оглед каде е мерен, покажа статистички значајна поврзаност: со поголемата димензија на ЛП, нормализирана за површината на телото; со поголемата врвна брзина на трансмитралниот проток на рано (E) и доцно (A) дијастолно полнење; со поголемиот E/V_p однос; со помалата брзина на рано (E²) и доцно дијастолно (A²) движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК. Корелациите на E/E' односот од ≥ 15 на ниво на меѓукоморна преграда, страничниот сид и просекот земен од обете мерења, покажа речиси идентични резултати (Табела 20), со исклучок на отсуството на корелација на E/E' односот од ≥ 15 измерен на ниво на страничниот сид и просекот од обете мерења со ЛП, нормализирана за

површина на телото димензија и доцно дијастолно (A') движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК.

Иако E/E' односот над 15 се смета како одраз на манифестна дијастолна дисфункција и услов за дијагноза на СС-СЕФ, сепак, доколку тој однос е меѓу 8 и 15, за присуство на дијастолна дисфункција се користат дополнителни параметри. Поради тоа направивиме корелација токму на тие параметри на дијастолна дисфункција со останатите, со цел да ја видиме нивната меѓузависност. Резултатите на оваа корелација дадени се на Табела 21.

Резултатите покажаа дека поголемиот E/A однос кој се среќава при умерена и изразена дијастолна дисфункција (псевдонормализација или рестриктивен тип) кај пациентите со СС-СЕФ, беше значајно поврзан со зголемената димензија на ЛП, нормализирана за површината на телото, со логично поголемата врвна брзина на трансмитралниот проток на рано (E) и помала врвна брзина на доцно (A) дијастолно полнење, со скратеното децелерационо време (DT) и време на изоволуметриска релаксација (IVRT), со помалата брзина на доцно дијастолно (A') движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК. Од друга страна, пак, помалата брзина на рано дијастолно (E') движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК, беше значајно поврзана со помалиот E/A однос, кој се среќава при нарушена релаксација (Табела 21).

Поголемиот E/Vp однос, како мерка за зголемен белодробен капиларен притисок (PCWP) беше статистички значајно поврзан со зголемената димензија на ЛП, нормализирана за површината на телото, со поголемата врвна брзина на трансмитралниот проток на рано дијастолно полнење (E), со поголемиот E/A однос, со помалата брзина на доцно дијастолно (A') движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК на ниво на меѓукоморната преграда и со намалениот земен како просек IVRT/E-e' -тау индекс (Табела 21).

Помалиот S/D однос, како одраз на поизразена дијастолна дисфункција, беше статистички значајно поврзан со поголемата врвна брзина на трансмитралниот проток на рано (E) и помала врвна брзина на доцно (A) дијастолно полнење, со поголем E/A однос и со помала брзина на доцно дијастолно (A') движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК.

Табела 21. Корелации на маркерите на дијастолна дисфункција меѓу себе кај испитуваната популација.

Параметри	E/A	E/Vp	S/D	Ar-A (ms)	IVRT/E-e'	DWS
ЛПИ (mm/m ²)	r=-0.156; p=0.035	-	-	-	r=-0.151; p=0.041	-
ЛПВИ (ml/m ²)	-	-	-	-	r=-0.155; p=0.037	-
E (cm/s)	r=0.631; p=0.0001	r=0.533; p=0.0001	r=-0.158; p=0.033	-	-	r=0.163; p=0.027
A (cm/s)	r=-0.626; p=0.0001	-	r=0.189; p=0.010	r=-0.182; p=0.014	-	-
E/A	-	r=0.298; p=0.0001	r=-0.257; p=0.0001	-	-	-
DT (ms)	r=-0.238; p=0.001	-	-	r=-0.283; p=0.0001	-	-
IVRT (ms)	r=-0.318; p=0.0001	-	-	-	-	-
E/Vp	r=0.298; p=0.0001	-	-	-	r=-0.230; p=0.002	-
E's (cm/s)	r=0.507; p=0.0001	-	-	-	-	-
E'l (cm/s)	r=0.388; p=0.0001	-	-	-	-	-
E' просек (cm/s)	r=0.508; p=0.0001	-	-	-	-	-
A's (cm/s)	r=-0.210; p=0.004	r=-0.160; p=0.031	r=0.173; p=0.019	-	-	-
A'l (cm/s)	r=-0.272; p=0.001	-	r=0.148; p=0.045	-	-	-
A' просек (cm/s)	r=-0.257; p=0.001	-	r=0.166; p=0.025	-	-	-
Ar-A (ms)	-	-	-	-	-	r=-0.155; p=0.037
ЛКИ маса (g/m ²)	-	-	-	-	r=-0.159; p=0.032	r=-0.178; p=0.016
DWS (mm)	-	-	-	r=-0.155; p=0.037	-	-

A= брзина на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење; A's= брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен (s-на ниво на меѓукоморна преграда;l-на ниво на страничен сид); Ag= брзина на преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена; Ar-A= разлика во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење; Vp= брзината на пропагацијата на протокот проценувана со Color M-mode; DWS= дијастолен сиден деформитет; DT= децелерационо време на трансмитралниот проток на рано полнење; E'= брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; E/E'= однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; IVRT=изоволуметриско релаксационо време; IVRT/E-e'=тау индекс; ЛКИ маса=левокоморна маса нормализирана за површината на телото; ЛПИ=левопреткоморна димензија нормализирана за површина на телото; ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површина на телото; ЛПЕФИ= левопреткоморна ежекциона фракција нормализирана за површина на телото; S/D= однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена.

Поголемата разлика во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење (Ar-A), што оди во прилог на манифестна дијастолна дисфункција, беше статистички значајно поврзано со помалата врвна брзина на

трансмитралниот проток на доцно (A) дијастолно полнење, со скратеното децелерационо време (DT) и со помалиот дијастолен сиден деформитет (diastolic wall strain, DWS).

Помалиот $IVRT/E-e'$ – тау индекс земен како просек од мерењето на двата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид), што е одраз на поголем ЛК-притисок на полнење и со тоа присутна дијастолна дисфункција, беше статистички значајно поврзан со зголемената ЛП-димензија и зголемениот ЛП-волумен, нормализирани за површината на телото, со зголемениот E/Vp однос и зголемената индексирани ЛК-маса.

И на крајот помалиот DWS беше статистички значајно поврзан со поголемата разлика A_2-A и со поголемата ЛК-индексирани маса.

V Појава и изразеност на систолна субклиничка дисфункција кај испитуваната популација

Со цел да утврдиме постоење на субклиничка систолна дисфункција и покрај сочуваната ЛКЕФ, како и евентуална нејзина изразеност, во зависност од изразеноста на дијастолната дисфункција кај пациентите со СС-СЕФ, направивме поделба на пациентите според големината на E/E' односот (<15 и ≥ 15) измерен на ниво на меѓукоморната преграда, страничниот сид и/или просечната вредност од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид), како одраз на големината на ЛК-притисокот на полнење и ги споредувавме параметрите на глобалната и регионална систолна функција. Резултатите се дадени на Табелите 22-24.

Резултатите покажаа дека пациентите со СС-СЕФ кои имаат однос $E/E' > 15$, што значи имаат зголемен ЛК притисок на полнење, како одраз на поизразена дијастолна дисфункција, имаат и знаци за субклиничка систолна дисфункција, што се гледа од статистички значајно поголемото намалување на изместувањето на митралниот прстен (MAPSE) и значајно помалата брзина на движењето на митралниот прстен во систола (MAPSV), без оглед дали се работи за ниво на меѓукоморна преграда, страничен сид или просечната вредност од обата сида (Табели 22-24).

Табела 22. Проценка на ЛК глобална и регионална систолна функција кај испитуваната популација поделена според големината на Е/Е' односот на ниво на меѓукоморната преграда.

Параметри	Е/Е's < 15 (n=103)	Е/Е's ≥15 (n=80)	р
MAPSE просек	13.78±1.84	13.01±2.18	0.010
MAPSV (cm/s)			
На ниво на МКП	6.71±1.24	5.99±1.18	0.0001
На ниво на страничен сид	7.28±1.54	6.59±1.53	0.003
Просечна вредност	6.99±1.13	6.28±1.13	0.0001
ЛККДд (mm)	49.09±5.71	48.80±5.59	0.734
ЛККДс (mm)	28.36±5.67	27.70±5.64	0.435
МКПд (mm)	13.90±1.81	14.48±2.12	0.051
МКПс (mm)	18.57±3.03	19.81±2.93	0.006
3Sд (mm)	11.83±2.02	12.01±2.10	0.564
3Sc (mm)	17.10±2.87	17.59±3.28	0.283
КДВ (ml)	92.29±26.55	82.44±23.25	0.009
КДВ/BSA (ml/m²)	47.27±11.34	43.05±11.26	0.013
КСВ (ml)	31.60±13.68	28.85±10.53	0.139
КСВ/BSA (ml/m²)	16.12±6.19	15.07±5.34	0.229
ЛКЕФ (%)	66.30±7.04	65.76±6.65	0.602
УВ (ml/удари)	70.47±18.51	76.59±20.69	0.037
CI (L/min/m²)	7.05±1.81	7.63±2.07	0.046
САД скор	1.03±0.08	1.03±0.09	0.933
GLS-LAX (%)	-17.85±5.57	-16.97±4.43	0.032
GLS-A4C (%)	-17.28±5.60	-16.19±5.37	0.061
GLS-A2C (%)	-16.95±6.68	-16.42±4.43	0.093
GLS-просек (%)	-17.32±6.02	-15.87±6.17	0.024
GLS-просек од < -12% (%)	4.9	17.7	0.005
Бр. сегменти со GLS < -12%	2.74±2.84	4.46±3.79	0.001

A4C = апикален четири-шуплински пресек; A2C= апикален две-шуплински пресек; BSA= body surface area (површина на тело); GLS=global longitudinal strain (глобален лонгитудинален деформитет); 3Sд= заден сид во дијастола; 3Sc=заден сид во систола; САД= сидни абнормални движења; КДВ= крајно-дијастолен волумен; КСВ= крајно-систолен волумен; LAX=апикален пресек по долга оска; ЛККДд= левокоморна крајна димензија во дијастола; ЛККДс= левокоморна крајна димензија во систола; MAPSE (mitral annular plane of systolic excursion)= изместување на митралниот прстен; MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity)= брзина на движење на митралниот прстен во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; МКПс= меѓукоморна преграда во систола; УВ= ударен волумен; CI=cardiac index (срцев индекс).

Во однос на проценката на ЛК систолен лонгитудинален деформитет, резултатите исто така покажаа статистички значајно присуство на ЛК дисфункција, кое се манифестира со поизразен деформитет, особено кога станува збор за меѓукоморната преграда (Табели 22-24). Ова беше потврдено и со наодот на значајно поголемо присуство на систолен лонгитудинален деформитет од < -12%, односно со зголемениот број на миокардни сегменти со систолен лонгитудинален деформитет од < -12% (Табели 22-24). Ваквите

результати се од особено значење, со оглед на тоа што пациентите со СС-СЕФ и зголемен ЛК-притисок на полнење, манифестиран со однос $E/E' > 15$, покажаа значајно намалени ЛК-внатрешни димензии, зголемени дебелини на сидовите и зголемен ударен волумен и срцев индекс (Табели 22-24).

Табела 23. Проценка на ЛК глобална и регионална систолна функција кај испитуваната популација поделена според големината на E/E' односот на ниво на страничниот сид.

Параметри	$E/E' < 15$ (n=155)	$E/E' \geq 15$ (n=28)	p
MAPSE просек	13.60±2.04	12.60±1.76	0.017
MAPSV (cm/s)			
На ниво на МКП	6.49±1.26	5.86±1.14	0.014
На ниво на страничен сид	7.08±1.56	6.43±1.55	0.044
Просечна вредност	6.78±1.17	6.14±1.11	0.008
ЛККСд (mm)	49.21±5.68	47.57±5.31	0.177
ЛККДд (mm)	28.34±5.63	26.57±5.62	0.077
МКПд (mm)	14.01±1.83	14.96±2.45	0.069
МКПс (mm)	18.97±3.16	19.93±2.10	0.029
ЗСд (mm)	11.95±2.00	11.71±2.32	0.362
ЗСс (mm)	17.33±3.10	17.21±2.85	0.958
КДВ (ml)	89.49±26.35	79.65±18.96	0.027
КДВ/BSA (ml/m ²)	45.82±11.74	43.26±9.70	0.182
КСВ (ml)	30.84±12.81	27.96±10.00	0.257
КСВ/BSA (ml/m ²)	15.76±5.93	15.15±5.35	0.595
ЛКЕФ (%)	66.11±6.93	65.83±6.55	0.633
УВ (ml/удари)	73.01±19.28	73.85±22.08	0.694
СИ (L/min/m ²)	7.23±1.85	7.69±2.39	0.487
САД скор	1.03±0.09	1.02±0.07	0.788
GLS-LAX (%)	-17.70±5.21	-16.12±4.37	0.056
GLS-A4C (%)	-16.86±5.70	-16.50±4.39	0.434
GLS-A2C (%)	-16.80±5.95	-16.24±4.96	0.393
GLS-просек (%)	-16.90±6.08	-15.51±6.28	0.185
GLS-просек од < -12% (%)	7.8	25	0.006
Бр. сегменти со GLS < -12%	3.19±3.20	5.14±3.91	0.008

A4C = апикален четири-шуплински пресек; A2C= апикален две-шуплински пресек; BSA= body surface area (површина на тело); GLS=global longitudinal strain (глобален лонгитудинален деформитет); ЗСд= заден сид во дијастола; ЗСс=заден сид во систола; САД= сидни абнормални движења; КДВ= крајно-дијастолен волумен; КСВ= крајно-систолен волумен; LAX=апикален пресек по долга оска; ЛККДд= левокоморна крајна димензија во дијастола; ЛККДс= левокоморна крајна димензија во систола; MAPSE (mitral annular plane of systolic excursion)= изместување на митралниот прстен; MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity)= брзина на движење на митралниот прстен во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; МКПс= меѓукоморна преграда во систола; УВ= ударен волумен; СИ=cardiac index (срцев индекс).

Табела 24. Проценка на ЛК глобална и регионална систолна функција кај испитуваната популација поделена според големината на Е/Е' односот земен како просек од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид).

Параметри	Е/Е'просек < 15 (n=138)	Е/Е'просек ≥15 (n=45)	р
MAPSE просек	13.63±2.03	12.87±1.90	0.031
MAPSV (cm/s)			
На ниво на МКП	6.54±1.27	5.96±1.20	0.007
На ниво на страничен сид	7.13±1.54	6.51±1.57	0.046
Просечна вредност	6.83±1.14	6.23±1.18	0.009
ЛККДд (mm)	49.10±5.51	48.53±6.05	0.626
ЛККДс (mm)	28.38±5.47	27.11±6.13	0.086
МКПд (mm)	13.87±1.72	15.02±2.40	0.005
МКПс (mm)	18.68±2.97	20.44±2.88	0.0001
ЗСд (mm)	11.91±1.99	11.93±2.26	0.791
ЗСс (mm)	17.20±3.12	17.64±2.86	0.276
КДВ (ml)	89.09±26.90	84.58±20.81	0.244
КДВ/BSA (ml/m²)	45.66±11.96	44.69±9.86	0.586
КСВ (ml)	30.98±13.28	28.63±9.35	0.407
КСВ/BSA (ml/m²)	15.85±6.16	15.11±4.72	0.656
ЛКЕФ (%)	65.86±7.13	66.69±6.00	0.657
УВ (ml/удари)	72.13±18.87	76.23±21.88	0.348
CI (L/min/m²)	7.17±1.85	7.71±2.17	0.176
САД скор	1.03±0.09	1.01±0.06	0.407
GLS-LAX (%)	-17.69±5.20	-16.74±4.81	0.129
GLS-A4C (%)	-16.86±5.90	-16.63±4.14	0.358
GLS-A2C (%)	-16.86±6.09	-16.28±4.82	0.268
GLS-просек (%)	-16.89±6.26	-16.05±5.64	0.192
GLS-просек од < -12% (%)	6.6	22.2	0.003
Бр. сегменти со GLS < -12%	3.04±3.06	4.89±3.96	0.004

A4C = апикален четири-шуплински пресек; A2C= апикален две-шуплински пресек; BSA= body surface area (површина на тело); GLS=global longitudinal strain (глобален лонгитудинален деформитет); ЗСд= заден сид во дијастола; ЗСс=задан сид во систола; САД= сидни абнормални движења; КДВ= крајно-дијастолен волумен; КСВ= крајно-систолен волумен; LAX=апикален пресек по долга оска; ЛККДд= левокоморна крајна димензија во дијастола; ЛККДс= левокоморна крајна димензија во систола; MAPSE (mitral annular plane of systolic excursion)= изместување на митралниот прстен; MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity)= брзина на движење на митралниот прстен во систола; МКПд=меѓукоморна преграда во дијастола; МКПс= меѓукоморна преграда во систола; УВ= ударен волумен; CI=cardiac index (срцев индекс).

Земајќи го сето претходно најдено во предвид, направивме анализа на корелациите на просечната вредност на лонгитудиналниот GLS деформитет, присуството на намалениот систолен лонгитудинален деформитет од < -12% и просечната големина на брзина на движењето на митралниот прстен во систола (MAPSV), со антропометриските, клиничките и електрокардиографските карактеристики, ризик факторите, како и со маркерите на дијастолната

дисфункција. Резултатите само за статистички значајните корелации дадени се на Табела 25.

Во однос на демографските карактеристики, ризик факторите и електрокардиографските промени, резултатите покажаа (Табела 25) дека поголема редукција на просечен GLS деформитет е статистички значајно поврзана со: поголемиот индекс на телесна маса и поголемиот обем на струк, активното пушење, дијабетес мелитус и поголемата должина на нејзиното траење, поголемиот број на ризик фактори, како и со присутниот облик на напрегање на електрокардиограмот. Од друга страна, пак, тешкиот степен на редукција на ЛК просечен GLS (<-12%), во прилог на субклиничка ЛК систолна дисфункција кај пациентите со СС-СЕФ е статистички значајно поврзан со: помалата возраст, поголемиот индекс на телесна маса, поголемиот обем на струк, активното пушење, поголемиот број на ризик фактори, поизразените симптоми, како и со присуството на обликот на напрегање, исполнетите волтажни критериуми за ЛКХ на електрокардиограмот и продолжувањето на QRS комплексот. Корелацијата на брзината на движењето на митралниот прстен во систола (MAPSV), како просечната вредност од обата сида покажа дека намалената брзина е значајно почесто поврзана со женскиот пол и постоењето на дислипидемија.

Во однос на ехокардиографските параметри, резултатите покажаа (Табела 25) дека поголемата редукција на просечниот GLS деформитет е статистички значајно поврзана со: помалата врвна брзина на трансмитралниот проток на рано дијастолно полнење (E); со помалиот E/A однос; помалата брзина на рано (E') и доцно (A') дијастолно движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК на сите нивоа на мерење; зголемениот E/E' однос, односно зголемено присуството на E/E' однос од ≥ 15 исто така на сите три нивоа на мерење. Од друга страна, пак, тешкиот степен на редукција на ЛК-просечен GLS (<-12%) е статистички значајно поврзан со: помалата ЛП ејекциона фракција; помалата брзина на доцно (A') дијастолно движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК, на сите нивоа на мерење; зголемениот E/E' однос, односно зголемено присуството на E/E' однос од ≥ 15 исто така на сите три нивоа на мерење; како и со поголемата

индексирана ЛК маса. Намалената брзина на движењето на митралниот прстен во систола (MAPSV) како одраз на субклиничка систолна дисфункција беше статистички значајно поврзана со: намалената ЛП ејекциона фракција; помалата брзина на рано (E') и доцно (A') дијастолно движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК, на сите нивоа на мерење; со зголемениот E/E' однос, односно зголемено присуството на E/E' однос од ≥ 15 , исто така на сите три нивоа на мерење.

Табела 26. Корелации на демографските, електрокардиографските карактеристики, ризик факторите и маркерите на дијастолна дисфункција со бројот на сегменти со ЛК деформитет од $< -12\%$.

Параметри	Бр. сегменти со GLS $< -12\%$
ВМИ (kg/m²)	$r=0.167; p=0.024$
Обем на струк (cm)	$r=0.203; p=0.006$
ДМ (%)	$r=0.171; p=0.021$
ДМ траење (год)	$r=0.170; p=0.022$
NYHA класа	$r=0.165; p=0.026$
Облик на напрегање (%)	$r=0.171; p=0.022$
ЛКX (%)	$r=0.210; p=0.004$
E/A	$r=-0.192; p=0.009$
E's (cm/s)	$r=-0.360; p=0.0001$
E'l (cm/s)	$r=-0.385; p=0.0001$
E'просек (cm/s)	$r=-0.420; p=0.0001$
E/E's	$r=0.244; p=0.001$
E/E's > 15 (%)	$r=0.240; p=0.001$
E/E'l	$r=0.273; p=0.0001$
E/E'l > 15 (%)	$r=0.196; p=0.008$
E/E' просек	$r=0.291; p=0.0001$
E/E' просек > 15 (%)	$r=0.216; p=0.0001$

ВМИ= body mass index (индекс на телесна маса); ДМ=дијабетес мелитус; E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; E' = брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; E/E' = однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; GLS= global longitudinal strain (глобален лонгитудинален деформитет); ЛКX= левокоморна хипертрофија; NYHA=New York Heart Association.

Натаму, направивме и анализа на корелации на бројот на миокардни сегменти со систолен лонгитудинален деформитет од $< -12\%$, со веќе споменатите во претходниот текст параметри, и притоа резултатите покажаа (Табела 26) дека поголемиот број на миокардни сегменти со тежок деформитет е статистички значајно поврзан со: поголемиот индекс на телесна маса и

поголемиот обем на струк; присуството на дијабетес мелитус и неговото подолго траење; изразеноста на клиничките симптоми; присуството на обликот на напрегање и исполнетите волтажни критериуми за ЛКХ на електрокардиограмот; како и со намалената брзина на движењето на митралниот прстен во рана дијастола кон врвот на ЛК (Е'), односно зголемениот Е/Е' однос на кое било ниво.

VI Поврзаност на функционалните карактеристики и капацитетот на оптоварување со базалните карактеристики кај испитуваната популација

Со цел да ја утврдиме поврзаноста на параметрите, кои го дефинираат капацитетот на оптоварување со симптомите, демографските и клинички карактеристики, како и ризик-стратификацијата, кај испитуваната популација, која броеше вкупно 171 пациент, направивме корелациона анализа по Spearman, чии што статистички значајни резултати се дадени на Табелите 27 и 28.

Резултатите покажаа дека пациентите со повисока возраст, очекувано, имаа статистички позначајно почесто симптоми за време на оптоварувањето, достигнуваа значајно помалку MET-си, оптоварувањето им траеше значајно покусо, имаа помала промена на систолниот крвен притисок, но имаа поголем процент на капацитетот на оптоварување (Табели 27 и 28).

Пациентите од женски пол имаа значајно почесто симптоми за време на оптоварувањето, достигнуваа значајно помалку MET-си, оптоварувањето им траеше значајно покусо, но за разлика од оние од машки пол, имаа значајно поретко ST-T промени за време на оптоварувањето (Табели 27 и 28).

Пациентите, пак, со повисок индекс на телесна маса и обем на струкот, достигнуваа значајно помалку MET-си, оптоварувањето им траеше значајно покусо и достигнуваа помал процент на капацитет на оптоварување (Табела 27). Оние со повисок индекс на телесна маса, имаа и значајно почесто нарушувања на ритам за време на оптоварувањето (Табела 28).

Во однос на ризик факторите, резултатите покажаа дека симптоми за време на оптоварување, значајно почесто се јавуваат кај пациентите со дијабетес мелитус, како и кај оние со негово подолго траење. Достигнување на помалку

МЕТ-си и пократко траење на оптоварувањето, беше значајно почесто кај пациентите со артериска хипертензија и дијабетес мелитус, односно кај оние со негово подолго траење (Табела 27). Пушењето, пак, беше значајно почесто присутно кај пациентите со понизок капацитет на оптоварување, кој беше значајно понизок и кај оние со поголем број на ризик фактори (Табела 27). Подолгото траење на дијабетес мелитус беше значајно почесто поврзано и со појавата на ST-T сегмент промени за време на тестот (Табела 28).

Табела 27. Корелации на параметрите на кардиоваскуларниот капацитет за време на оптоварување и демографските, клиничките карактеристики, ризик факторите и ризик стратификацијата кај испитуваната популација.

Параметри	Симптом	МЕТс	Минути	Капацитет%
Возраст (год)	r=0.166; p=0.030	r=-0.379; p=0.0001	r=-0.368; p=0.0001	r=0.373; p=0.0001
Пол (%)	r=0.294; p=0.0001	r=-0.375; p=0.0001	r=-0.373; p=0.0001	-
ВМІ (kg/m ²)	-	r=-0.198; p=0.009	r=-0.203; p=0.008	r=-0.287; p=0.0001
Обем на струк (cm)	-	r=-0.181; p=0.018	r=-0.190; p=0.013	r=-0.334; p=0.0001
Пушење (%)	-	-	-	r=-0.222; p=0.004
Хипертензија (%)	-	r=-0.182; p=0.017	r=-0.1838; p=0.017	-
ДМ (%)	r=0.153; p=0.046	r=-0.222; p=0.004	r=-0.225; p=0.003	-
ДМ траење (год)	-	r=-0.247; p=0.001	r=-0.251; p=0.001	-
Број на РФ	-	-	-	r=-0.208; p=0.006
НУНА класа	r=0.373; p=0.0001	r=-0.373; p=0.0001	r=-0.381; p=0.0001	r=-0.195; p=0.011
Метаболен синдром (%)	-	r=-0.292; p=0.0001	r=-0.287; p=0.0001	r=-0.265; p=0.0001
Облик на напрегање (%)	r=0.173; p=0.024	-	-	r=-0.162; p=0.034

ВМІ=body mass index (индекс на телесна маса); ДМ=дијабетес мелитус; МЕТс= метаболни еквиваленти; НУНА= New York Heart Association; РФ=ризик фактори.

Пациентите со повисока функционална класа по НУНА, имаа значајно почесто симптоми за време на оптоварувањето, достигнуваа значајно помалку МЕТ-си, оптоварувањето им траеше значајно покусо, имаа помала промена на систолниот крвен притисок и имаа понизок процент на капацитетот на оптоварување (Табели 27 и 28).

Табела 28. Корелации на параметрите на кардиоваскуларниот капацитет за време на оптоварување и демографските, клиничките карактеристики, ризик факторите и ризик стратификацијата кај испитуваната популација.

Параметри	ΔКПс	ΔКПд	Нарушен ритам	ST-T промени
Возраст (год)	r=-0.170; p=0.026	-	-	
Пол (%)	-	-	-	r=-0.238; p=0.002
ВМІ (kg/m ²)	-	-	r=-0.157; p=0.041	-
ДМ траење (год)	-	-	-	r=0.157; p=0.040
КАБ анамнеза (%)	-	r=0.169; p=0.027	-	r=0.213; p=0.005
NYHA класа	r=-0.154; p=0.044	-	-	-
SCORE (%)	-	-	r=0.170; p=0.033	r=0.244; p=0.002
Облик на напрегање (%)	-	-	-	r=0.239; p=0.002

BMI=body mass index (индекс на телесна маса); ДМ=дијабетес мелитус; КАБ=коронарна артериска болест; КПс= промена на систолен крвен притисок; КПд= промена на дијастолен крвен притисок; NYHA= New York Heart Association; SCORE=Systematic COronary Risk Evaluation.

Натаму, пациентите со присутна стабилна КАБ во анамнезата, имаа значајно почесто поголема промена на дијастолниот крвен притисок за време на оптоварувањето и се разбира значајно почесто ST-T сегмент промени (Табела 28).

Оние, пак, со повисок SCORE-ризик имаа значајно почесто нарушувања на ритамот и ST-T сегмент промени за време на оптоварувањето (Табела 28).

Пациентите кои ги исполнуваа критериумите за постоење на метаболен синдром, достигнуваа значајно помалку MET-си за време на оптоварувањето кое исто така им траеше значајно покусо, а имаа и помал процент на капацитетот на оптоварување (Табела 27).

Во однос на електрокардиографските критериуми за постоење на притисочно оптоварување (облик на напрегање), резултатите покажаа дека симптомите за време на оптоварување, помалиот процент на капацитетот на оптоварување и ST-T сегмент промените, беа значајно почесто присутни кај оние со облик на напрегање на електрокардиограмот (Табели 27 и 28).

И на крај, во однос на лековите, не постоеше статистички значајна корелација во однос на ниту еден параметар на капацитетот на оптоварувањето.

VII Поврзаност на функционалните карактеристики и капацитетот на оптоварување со маркерите на дијастолна и систолна дисфункција кај испитуваната популација

Со цел да ја утврдиме поврзаноста на параметрите, кои го дефинираат капацитетот на оптоварување со маркерите на дијастолна и/или систолна дисфункција кај испитуваната популација, која броеше вкупно 171 пациент, направивме корелациона анализа по Spearman, чии што статистички значајни резултати се дадени на Табелите 29 и 30.

Поврзаност на функционалните карактеристики и капацитетот на оптоварување со маркерите на дијастолна дисфункција (Табела 29). Резултатите покажаа отсуство на каква било статистички значајна поврзаност на појавата на симптоми за време на оптоварување со кој било маркер на дијастолна дисфункција.

Натаму, помалку достигнатите MET-си, и покусото траење на оптоварувањето, беа статистички значајно поврзани со намалениот E/A однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење, со редуцираната брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда (E's) и на просекот од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) (E'просек), со зголемениот E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда (E/E's) и на просекот од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) (E/E'просек), како и со односот E/E' кој е > 15 на истите нивоа. Од друга страна, пак, подолгото траење на оптоварувањето беше статистички значајно поврзано со зголемената ЛК маса, нормализирана за површината на телото. Процентот на капацитетот на оптоварување, од своја страна беше статистички значајно поврзан само со внатрешната димензија на ЛП, нормализирана за површината на телото, со тоа што зголемената димензија беше статистички значајно поврзана и со повисокиот капацитет на оптоварување.

Во однос на промената на крвниот притисок (КП), помалата промена на систолниот КП, беше статистички значајно поврзана со поголема внатрешната димензија на ЛП, нормализирана за површината на телото, а поголемата промена на дијастолниот КП, беше статистички значајно поврзана со подолгото траење на изоволуметриското време на релаксација.

Табела 29. Корелации на параметрите на кардиоваскуларниот капацитет за време на оптоварување и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција кај испитуваната популација.

Парамет.	МЕТс	Мин.	Капац.	ΔКПс	ΔКПд	Ритам	ST-T
ЛПИ (mm/m ²)	-	-	г=0.175; р=0.022	г=-0.154; р=0.044	-	-	-
ЛПВИ (ml/m ²)	-	-	-	-	-	г=0.223; р=0.003	-
Е/А	г=0.237; р=0.002	г=0.224; р=0.003	-	-	-	-	-
IVRT (ms)	-	-	-	-	г=0.232; р=0.002	-	-
Е's (cm/s)	г=0.176; р=0.021	г=0.167; р=0.029	-	-	-	-	-
Е'p (cm/s)	г=0.156; р=0.041	г=0.161; р=0.036	-	-	-	-	-
Е/Е's	г=-0.209; р=0.006	г=-0.221; р=0.004	-	-	-	-	-
Е/Е' s > 15 (%)	г=-0.155; р=0.043	г=-0.170; р=0.007	-	-	-	-	-
Е/Е' просек	г=-0.171; р=0.025	г=-0.183; р=0.016	-	-	-	-	-
Е/Е' просек > 15 (%)	г=-0.161; р=0.035	г=-0.185; р=0.016	-	-	-	-	-
ЛКМИ (g/m ²)	-	г=0.153; р=0.045	-	-	-	г=0.184; р=0.016	г=0.226; р=0.003
Ar-A (ms)	-	-	-	г=0.156; р=0.041	-	-	-

Ar-A= разлика во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење; Е/А = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење; Е' = брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; Е/Е' = однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; IVRT= изоволуметрско време на релаксација; Капац.=процент на капацитет на оптоварување; ЛКМИ=левокоморна маса нормализирана за површина на телото; ЛПИ=левопреткоморна димензија нормализирана за површина на телото; ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површина на телото; МЕТс= метаболни единици; Мин= минути на траење на оптоварување.

Почеста појава на нарушување на ритам за време на оптоварувањето, беше статистички значајно поврзана со зголемен волумен на ЛП и зголемена ЛК-маса, нормализирани за површината на телото. ST-T промени статистички

значајно почесто се јавуваа кај пациентите со зголемена ЛК-маса, нормализирани за површината на телото.

Поврзаност на функционалните карактеристики и капацитетот на оптоварување со маркерите на систолна дисфункција (Табела 30). Резултатите покажаа дека појавата на симптоми за време на оптоварувањето е статистички значајно поврзана со намалената брзина на движење на митралниот прстен (MAPSV) на ниво на меѓукоморна преграда. Од друга страна, пак, намаленото достигнување на METc и покусот траење на оптоварувањето, како и намалениот процент на капацитетот на оптоварување беа статистички значајно поврзани со зголемениот број на миокардни сегменти со тежок систолен лонгитудинален деформитет од < -12%. Исто така, намалениот процент на капацитетот на оптоварување, беше значајно поврзан и со помалиот глобален систолен лонгитудинален деформитет, регистриран во апикален четиришуплински пресек.

Табела 30. Корелации на параметрите на кардиоваскуларниот капацитет за време на оптоварување и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција кај испитуваната популација.

Парамет.	Симптоми	METc	Мин.	Капац.
MAPSVs (cm/s)	$r=-0.175$; $p=0.022$	-	-	-
GLS-A4C (%)	-	-	-	$r=-0.171$; $p=0.026$
Бр. сегменти со GLS < -12%	-	$r=-0.205$; $p=0.007$	$r=-0.191$; $p=0.012$	$r=-0.163$; $p=0.034$

MAPSVs (mitral annular plane of systolic velocity)= брзина на движење на митралниот прстен во систола на ниво на меѓукоморна преграда; METc=миокардни еквиваленти; GLS=global longitudinal strain (глобален лонгитудинален деформитет).

VIII Базални и ехокардиографски карактеристики, како и функционални карактеристики за време на оптоварување кај пациентите стратифицирани во однос на капацитетот на оптоварување

Со цел да утврдиме дали постои разлика во базалните и ехокардиографски карактеристики, како и функционалните карактеристики кај пациентите со СС-СЕФ во зависност од капацитетот на оптоварување, најпрво ги

споредуваеме поделени на оние со редуциран капацитет, манифестиран како достигнување на < 7 METс, кои беа 54 на број, односно на оние со ≥ 7 METс, кои беа 117. Резултатите на статистички значајните споредби дадени се на Табела 31.

Табела 31. Споредба на базални и ехокардиографски карактеристики, како и функционални карактеристики за време на оптоварување кај пациентите стратифицирани во однос на капацитетот на оптоварување изразен во достигнати METс

Парамет.	< 7 METс (n=54)	≥ 7 METс (n=117)	p
Возраст (години)	65.09 \pm 9.76	60.70 \pm 9.73	0.007
Пол (м/ж%)	25.9/74.1	46.2/53.8	0.009
BMI (kg/m ²)	31.01 \pm 4.43	28.80 \pm 3.50	0.007
Обем на струк (cm)	105.38 \pm 9.83	100.68 \pm 8.53	0.002
NYHA класа	1.76 \pm 0.43	1.41 \pm 0.49	0.0001
DM (%)	63%	44.4	0.018
Метаболен синдром (%)	51.9	29.6	0.004
MAPSVI (cm/s)	6.63 \pm 1.58	7.17 \pm 1.53	0.025
GLS-LAX (%)	-16.49 \pm 5.95	-18.13 \pm 4.69	0.045
Бр. сегменти со GLS < -12%	4.43 \pm 3.95	2.89 \pm 2.76	0.020
Симптоми на тест (%)	58.8	41.2	0.0001
METс	5.39 \pm 0.88	8.39 \pm 1.23	0.0001
Капацитет на оптоварување (%)	86.22 \pm 22.04	116.14 \pm 16.88	0.0001
Траење на оптоварување (min)	3.39 \pm 0.93	6.85 \pm 1.17	0.0001
Δ СФ (удари/min)	48.09 \pm 17.95	57.59 \pm 13.92	0.0001
Δ КПс (mmHg)	37.41 \pm 20.91	44.66 \pm 18.52	0.024

BMI=body mass index (индекс на телесна маса); DM=дијабетес мелитус; GLS=global longitudinal strain (глобален лонгитудинален деформитет); Δ КПс= промена на систолен крвен притисок; LAX= апикален пресек по долга оиска; MAPSVI (mitral annular plane of systolic velocity)= брзина на движење на митралниот прстен во систола на ниво на страничен сид; METс=миокардни еквиваленти; NYHA=New York Heart Association; Δ СФ=промена на срцева фреквенција.

Резултатите покажаа дека статистички значајно пониско ниво на оптоварување, манифестирано како достигнување од < 7 METс имаа пациентите со СС-СЕФ, кои беа на повисока возраст, од женски пол, со зголемен индекс на телесна маса и обем на струк, со постоење на дијабетес мелитус и метаболен синдром, а беа и во повисока NYHA класа.

Што се однесува до дијастолната функција, резултатите покажаа дека ниеден параметар на дијастолна дисфункција статистички значајно не се разликуваше меѓу пациентите со достигнато помало или поголемо од 7 METс оптоварување. Од друга страна, пак, пациентите кои покажаа редуциран капацитет на оптоварување манифестиран со достигнати < 7 METс покажаа

присуство на субклиничка систолна дисфункција, манифестирана како статистички значајно редуцирана брзина на движење на митралниот прстен на ниво на страничниот ѕид, значајно намален глобален ЛК-лонгитудинален деформитет во апикален пресек по долга оска, односно значајно зголемен број на сегменти со глобален ЛК-лонгитудинален деформитет од $< 12\%$ (Табела 31).

Во однос на функционалните карактеристики за време на оптоварување, пациентите со редуциран капацитет на оптоварување манифестиран со достигнати < 7 METс, покажаа статистички значајно почесто присуство на симптоми при тестот, имаа помал процент на капацитет на оптоварување, покусо траење на тестот и помала промена на срцевата фреквенција и систолниот КП (Табела 31).

Меѓутоа, сакајќи да добиеме пореална проценка на капацитетот на оптоварување и постоењето на евентуални разлики во базалните и ехокардиографски карактеристики кај пациентите со СС-СЕФ, употребивме т.н. процент на оптоварување кој го зема предвид односот на достигнати METс и предвидените согласно возраста и полот. Притоа пациентите ги поделивме на оние со достигнат процент на капацитет на оптоварување од $< 100\%$ ($n=58$) и оние со $\geq 100\%$ ($n=113$). Резултатите од статистички значајните споредби, дадени се на Табела 32.

Пациентите со СС-СЕФ, кои достигнуваа капацитет на оптоварување од $< 100\%$, статистички значајно беа на помлада возраст, со зголемен индекс на телесна маса и обем на струк, активни пушачи, со почесто присутен метаболен синдром, а беа и во повисока NYHA класа.

Во однос на параметрите на дијастолна дисфункција, пациентите со помала димензија нормализирана за површина на телото, односно со зголемена дебелина на задниот ѕид во дијастола (3Sд), имаа статистички значајно понизок капацитет на оптоварување, но истовремено статистички значајно понизок капацитет на оптоварување имаа и оние со поизразена дијастолна дисфункција манифестирана како зголемен ЛК притисок на полнење (E/E' однос > 15 на ниво на меѓукоморна преграда). Парадоксално, пациентите со понизок капацитет на оптоварување имаа повисок $IVRT/E-e'$ -тау индекс.

Табела 32. Споредба на базалните и ехокардиографски карактеристики, како и функционални карактеристики за време на оптоварување кај пациентите стратифицирани во однос на процентот на капацитетот на оптоварување.

Парамет.	< 100% (n=58)	≥ 100% (n=113)	p
Возраст (години)	58.45±10.52	63.96±9.10	0.0001
ВМИ (kg/m ²)	31.36±4.34	28.54±3.36	0.0001
Обем на струк (cm)	106.16±9.94	100.12±8.11	0.0001
Број на РФ	3.17±0.86	2.90±0.79	0.042
Пушење (%)	34.5	19.5	0.026
Метаболен синдром (%)	50.0	29.7	0.0008
NYHA класа	1.76±0.43	1.41±0.49	0.0001
ЛПИ (mm/m ²)	20.57±2.48	21.62±2.44	0.010
E/E's > 15 (%)	51.7	37.2	0.049
IVRT/ E-e'	7.12±32.34	-1.38±13.85	0.018
3Sд	12.47±2.10	11.60±3.18	0.009
GLS-LAX (%)	-16.06±6.85	-18.42±3.82	0.004
GLS-A4 (%)	-15.38±6.60	-17.64±4.80	0.012
GLS-A2	-15.57±6.61	-17.35±5.31	0.060
GLS-просек (%)	-15.36±7.19	-17.46±5.55	0.036
GLS-просек од < -12% (%)	19	3.6	0.001
Бр. сегменти со GLS < -12%	4.40±4.16	2.85±2.53	0.003
Симптоми на тест (%)	48.5	51.5	0.001
METс	6.04±1.50	8.17±1.48	0.0001
Капацитет на оптоварување (%)	80.24±14.34	120.27±12.93	0.0001
Траење на оптоварување (min)	4.19±1.75	6.56±1.50	0.0001
Δ СФ (удари/min)	48.72±13.64	57.60±16.16	0.0001
ΔКПс (mmHg)	37.41±20.91	44.66±18.52	0.024

A4C = апикален четири-шуплински пресек; A2C= апикален две-шуплински пресек; BMI=body mass index (индекс на телесна маса); GLS=global longitudinal strain (глобален лонгитудинален деформитет); E/E'= однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; 3Sд= заден сид во дијастола; IVRT/E-e'=тау индекс; ΔКПс= промена на систолен крвен притисок; LAX= апикален пресек по долга оска; ЛПИ=левопреткоморна димензија нормализирана за површина на телото; METс=миокардни еквиваленти; NYHA=New York Heart Association; Δ СФ=промена на срцева фреквенција.

Од друга страна, пак, пациентите кои покажаа редуциран капацитет на оптоварување од < 100%, покажаа присуство на субклиничка систолна дисфункција, манифестирана како статистички значајно помал глобален ЛК-лонгитудинален деформитет во апикален пресек по долга оска, четиришуплински пресек и глобален деформитет земен како просек од три пресеци со гранична значајност на оној во апикален двошуплински пресек. Натаму, редуциран капацитет на оптоварување од < 100%, покажаа и оние пациенти со СС-СЕФ, кои имаа тежок степен на глобален деформитет од < 12%,

како и оние со значајно поголем број на сегменти со глобален ЛК-лонгитудинален деформитет од < 12% (Табела 32).

Во однос на функционалните карактеристики за време на оптоварување, пациентите со редуциран капацитет на оптоварување од < 100%, покажаа дека статистички значајно поретко имаа симптоми при тестирањето, достигнуваа помалку METс, имаа помал процент на капацитет на оптоварување, покусо траење на тестот и помала промена на срцевата фреквенција и систолниот КП (Табела 32). Тие со гранична статистичка значајност ($p=0.061$), имаа почесто хронотропна инкомпетенција манифестирана како процент на резерва на срцева фреквенција (%СФР) од $\leq 80\%$.

IX Одговор на срцева фреквенција на оптоварување, хронотропна инкомпетенција и абнормален опоравок на срцева фреквенција

Хронотропна инкомпетенција дефинирана според достигнување на максимална со возраст предвидена СФ. Хронотропна инкомпетенција (ХИ), дефинирана како отсуство на достигнување на 85% од максимална со возраст предвидена СФ (%МаксПСФ), ¹⁷²⁻¹⁷⁶ беше најдена кај 74 (43.3%) од испитуваната популација. Направивме споредба меѓу пациентите со СС-СЕФ, со и без ХИ и статистички значајните резултати од споредбата на двете групи, во однос на клиничките и ехокардиографските карактеристики, односно резултатите од тестот на оптоварување дадени се на Табела 33. Споредбата на двете групи пациенти не покажа статистички значајни разлики во однос на демографските и клинички карактеристики, освен за возраста која беше значајно пониска ($p=0.044$) и употребата на ББ, кои беа значајно почесто присутни ($p=0.012$) кај пациентите со ХИ, во однос на оние без ХИ. Ова се потврди и со постоење на значајни корелации меѓу ХИ претставена преку %МаксПСФ и помалата возраст ($r=-0.155$; $p=0.043$), како и со употребата на ББ ($r=0.154$; $p=0.045$). Направената постепена линеарна регресиона анализа, во која како коваријанти влегоа возраста, полот, пушењето и бета-адренергичните блокатори, покажа дека како независни предиктори за ХИ, манифестирана како отсуство на достигнување на 85% од максимална со

возраст предвидена СФ (%МаксПСФ), се појавија присуството на бета-адренергични блокатори, кои за 4.8 пати го зголемуваат ризикот од појава на ХИ (95%CI(-7.960)-(-1.631);p=0.003) и пониската возраст кој е одговорен за 0.2 пати зголемен ризик од ХИ (95%CI 0.035-0.355;p=0.017).

Пациентите, поделени според присуство/отсуство на ХИ, претставена преку %МаксПСФ, имаа статистички значајно пониска брзина на пропагацијата на протокот, проценувана со Color M-mode (Vp), помала брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда (E's) и статистички значајно помала брзина на преткоморниот реверзен проток детектиран во белодробна вена (Aa), кои се параметри што одат во прилог на поизразена дијастолна дисфункција. Овие резултатите беа потврдени и со постоење на статистички значајни корелации меѓу ХИ, претставена преку %МаксПСФ и помалата Vp брзина (r=-0.151; p=0.050), помалата E's брзина (r=-0.195; p=0.011) и помалата Aa брзина (r=-0.162; p=0.034). Во однос на параметрите на систолната функција, резултатите покажаа постоење на статистички значајна разлика само во однос на крајно-систолниот волумен и неговата нормализирана вредност за површина на телото кои беа значајно помали кај пациентите со присутна ХИ (Табела 33).

Пациентите со ХИ за време на оптоварување, покажаа статистички значајно помал капацитет на оптоварување, манифестиран со помалку достигнати METs-и и со значајно почесто достигнат капацитет на оптоварување од < 100% (Табела 33), што се потврди и со статистички значајни негативни корелации (r=-0.163, p=0.034; r=-0.172, p=0.024, последователно). Иако траењето на тестот беше во просек покусо кај оние со ХИ, сепак, статистички значајна разлика не постоеше. Што е очекувано, пациентите со ХИ имаа статистички значајно достигнато пониска максимална СФ, помал пораст на СФ, помала СФ една минута по оптоварувањето и помала промена на систолниот крвен притисок (Табела 33). Во постепената регресиона линеарна анализа, ниеден параметар кој го определува капацитетот на оптоварување не се покажа како значаен предиктор за постоење на ХИ.

Табела 33. Базални, ехокардиографски и функционални карактеристики за време на оптоварување на пациентите поделени според присуство/отсуство на хронотропна инкомпетенција (ХИ) дефинирана како %МакСПСФ од < 85%.

Параметри	Присутна ХИ (n=74)	Отсутна ХИ (n=97)	Р
Возраст (години)	60.55± 9.96	63.26±9.78	0.044
ББ (%)	51.1	48.9	0.012
Vp	46.13± 14.31	49.34±13.54	0.050
E' s (cm/s)	5.14±1.17	5.64±1.33	0.011
Ar (cm/s)	34.46±6.03	35.94±5.93	0.034
КСВ (ml)	33.32±14.45	28.63±10.36	0.050
КСВИ (ml/m ²)	16.66±6.11	14.74±5.21	0.028
МЕТс	102.09 ±25.58	110.21 ±20.75	0.010
Капацитет на оптов. < 100 (%)	55.2	44.8	0.019
СФ макс. (удари/min)	123.70 ±12.09	149.12 ±12.81	0.0001
Δ СФ (удари/min)	46.04± 12.12	61.11±15.35	0.0001
СФ 1 мин по опт. (удари/min)	100.66±13.53	123.85±17.06	0.0001
ΔКПс (mmHg)	37.84±18.83	45.82±19.45	0.010

Ar= брзина преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена; ББ= бета блокатори; Vp= брзината на пропагацијата на протокот проценувана со Color M-mode; E's= брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда; КПс= систолен крвен притисок; КСВ= крајно-систолен волумен; КСВИ= крајно-систолен волумен нормализиран за површината на телото; МЕТс= метаболни еквиваленти; СФ макс.= максимално достигната срцева фреквенција; ХИ=хронотропна инкомпетенција.

Хронотропна инкомпетенција дефинирана како процент на резерва на СФ. Хронотропна инкомпетенција (ХИ) дефинирана како процент на резерва на СФ (%СФР), каде %СФР од ≤ 80% беше индикативна за постоење на ХИ, ¹⁷²⁻¹⁷⁶ беше најдена кај 116 (67.8%) од испитуваната популација. Направивме споредба меѓу пациентите со СС-СЕФ, со и без ХИ и статистички значајните резултати од споредбата на двете групи во однос на клиничките и ехокардиографските карактеристики, односно резултатите од тестот на оптоварување дадени се на Табела 34.

Споредбата на двете групи пациенти, не покажа статистички значајни разлики во однос на демографските и клинички карактеристики, освен за пулсот во мирување, кој беше значајно понизок (p=0.048) и употребата на ББ, која беше значајно почесто присутна (p=0.032) кај пациентите со ХИ, во однос на оние без ХИ. Направената постепена линеарна регресиона анализа, во која како коваријанти влегоа возраста, полот, пушењето и бета-адренергичните блокатори, покажа дека како независни предиктори за ХИ, манифестирана како

процент на резерва на СФ (%СФР) се појавија присуството на бета-адренергични блокатори, кои за 8.3 пати го зголемуваат ризикот од појава на ХИ (95%CI(-14.874)-(-1.721); $p=0.003$) и пониската возраст, која е одговорна за 0.36 пати зголемен ризик од ХИ (95%CI 0.026-0.691; $p=0.035$).

Табела 34. Базални, ехокардиографски и функционални карактеристики за време на оптоварување на пациентите поделени според присуство/отсуство на хронотропна инкомпетенција (ХИ) дефинирана како %СФР од $\leq 80\%$.

Параметри	Присутна ХИ (n=116)	Отсутна ХИ (n=55)	p
ББ (%)	75	25	0.032
Пулс во мир (удари/min)	74.41± 9.66	78.45±10.89	0.048
E' s (cm/s)	5.28±1.27	5.72±1.28	0.035
E' просек (cm/s)	6.08±1.20	6.52±1.29	0.026
E/ E' s (cm/s)	15.29±4.66	13.84±2.98	0.037
E/ E' просек > 15 (%)	82.1	17.9	0.022
MAPSVs (cm/s)	6.29±1.17	6.73±1.34	0.032
КДВИ (ml/m ²)	46.52± 11.62	42.46±1.17	0.029
СФ макс. (удари/min)	129.41 ±13.47	156.49 ±9.92	0.0001
Δ СФ (удари/min)	48.63± 12.95	67.16±14.13	0.0001
СФ 1 мин по опт. (удари/min)	106.04±15.83	130.20±15.66	0.0001
ΔКПд (mmHg)	4.00±9.15	7.02±11.56	0.033

Ag= брзина преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена; ББ= бета блокатори; Vr= брзината на пропагацијата на протокот проценувана со Color M-mode; E's= брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда; КПд= дијастолен крвен притисок; КСВ= крајно-систолен волумен; КСВИ= крајно-систолен волумен нормализиран за површината на телото; MAPSVs (mitral annular plane of systolic velocity)= брзина на движење на митралниот прстен во систола на ниво на меѓукоморна преграда;METс= метаболни еквиваленти; СФ макс.= максимално достигната срцева фреквенција; ХИ=хронотропна инкомпетенција.

Во однос на ехокардиографските карактеристики, пациентите со ХИ, претставена преку %СФР, имаа статистички значајно помала брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда (E's) и просечна вредност од обата сида (E' просек), имаа повисоки вредности на E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда и значајно почесто просечен, од обата сида E/E' однос > 15, параметри кои одат во прилог на зголемен ЛК-притисок на полнење (Табела 34). Резултатите беа потврдени и со постоење на статистички значајни корелација меѓу ХИ, претставена преку %СФР и помалата брзина на E's ($r=-0.162$; $p=0.034$), помалата брзина на E' просек ($r=-0.171$;

$p=0.026$) и почестото присуство на однос $E/E' > 15$ ($r=0.165$; $p=0.031$). Во однос на параметрите на систолната функција, резултатите покажаа постоење на статистички значајна разлика само во однос на брзина на движење на митралниот прстен во систола на ниво на меѓукоморна преграда и крајно-дијастолниот волумен нормализиран за површина на телото, кои беа статистички значајно помали кај пациентите со присутна ХИ (Табела 34).

Пациентите со ХИ за време на оптоварување, не покажаа статистички значајни разлики ниту во однос на траењето на оптоварувањето, ниту, пак, во однос на капацитетот на оптоварување. Но, линеарната постепена регресиона анализа, сепак, покажа дека како независен предиктор за ХИ се појави намалениот кардиоваскуларен процент (95%CI 0.009-0.293; $p=0.038$) кој за 0.2 пати го зголемува ризикот од постоење на ХИ. Како што беше очекувано, пациентите со ХИ имаа статистички значајно достигнато пониска максимална СФ, помал пораст на СФ, помала СФ една минута по оптоварувањето и помала промена на дијастолниот крвен притисок (Табела 34).

Промена на срцева фреквенција за време на оптоварување.
Изведовме и корелациона анализа по Spearman со цел да го утврдиме постоењето на статистички значајни корелации меѓу промената на срцевата фреквенција (Δ СФ) за време на оптоварување и базалните и ехокардиографски карактеристики. Резултатите дадени на Табела 35 покажаа дека помалата Δ СФ за време на оптоварување беше статистички значајно почеста кај пациентите со СС-СЕФ кои беа на повисока возраст, со понизок пулс во мирување, со присутен и со подолго траење дијабетес мелитус, со повисока NYHA класа и зголемен SCORE-ризик скор, како и со присутен облик на напрегање на електрокардиограмот.

Во однос на ехокардиографските карактеристики, помалата Δ СФ беше, статистички значајно, поврзана со помала брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда ($E's$), страничниот сид ($E'l$) и со нивната просечна вредност (E' просек), како и со повисоките вредности на E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда (Табела 33). Во однос на систолната ЛК-функција, помалата Δ СФ беше значајно

поврзана само со просечното (како просек од четири точки-сида) помало изместување на митралниот прстен (MAPSE просек, Табела 35).

Табела 35. Значајни корелации на промената на СФ (Δ СФ) за време на оптоварување со базалните и ехокардиографски карактеристики.

Параметри	Δ СФ (Удари/min)
Возраст (години)	$r=-0.154$; $p=0.044$
Пулс (удари/min)	$r=-0.260$; $p=0.001$
ДМ (%)	$r=-0.151$; $p=0.049$
ДМ траење (години)	$r=-0.215$; $p=0.005$
NYHA класа	$r=-0.206$; $p=0.007$
SCORE ризик скор	$r=-0.159$; $p=0.044$
Облик на напрегање	$r=-0.233$; $p=0.002$
E's (cm/s)	$r=0.282$; $p=0.0001$
E'l (cm/s)	$r=0.210$; $p=0.006$
E'просек (cm/s)	$r=0.275$; $p=0.0001$
E/E' s	$r=-0.175$; $p=0.023$
MAPSE просек (mm)	$r=0.173$; $p=0.0023$

ДМ=дијабетес мелитус; E' = брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморна преграда; E/E' = однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; MAPSE= MAPSE (mitral annular plane of systolic excursion)= изместување на митралниот прстен; NYHA= New York Heart Association; s=меѓукоморна преграда; Δ СФ=просмена на срцева фреквенција; SCORE= Coronary Risk Evaluation ризик скор.

Резерва на опоравок на срцева фреквенција (HRR-heart rate reserve). Резервата на опоравок на срцевата фреквенција (РОСФ) која се пресметуваше како разлика меѓу максималната, со оптоварување достигнатата срцева фреквенција (СФ) и СФ добиена една минута по запирање на тредмил траката се сметаше за абнормална, ако изнесуваше ≤ 18 удари/min.¹⁷¹ Од вкупно 171 пациент, кој беше оптоварен на тредмил траката, кај 60 (35.1%) постоеше абнормална РОСФ. Со цел да утврдиме дали постојат разлики во базалните и ехокардиографски карактеристики, како и функционалните карактеристики за време на оптоварување, пациентите ги поделивме на две групи, во зависност од РОСФ. Резултатите од споредбите на двете групи дадени се на Табела 36.

Пациентите со абнормална РОСФ, во однос на базалните карактеристики имаа статистички значајно само поголем SCORE-ризик скор, додека во однос на ехокардиографските карактеристики, иако брзината на рано дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда (E's=5.22±1.39 *vs.* 5.54±1.21, $p=0.113$) и просечната вредност од обата сида

(E'просек=6.17±1.29 *vs.* 6.25±1.22, p=0.566) беа пониски кај пациентите со абнормална РОСФ, статистички значајна разлика со оние со уредна РОСФ не постоеше. Иако E/E' односот во групата со абнормална РОСФ беше поголем, сепак постоеше гранична разлика меѓу двете групи само во однос на E/E' односот на ниво на меѓукоморна преграда (Табела 36). Во однос на систолната ЛК-функција, постоеше статистички гранична разлика меѓу двете групи со и без абнормален РОСФ само во однос на глобалниот деформитет во апикален четиришуплински пресек, кој беше понизок (Табела 36), додека во останатите пресеци и просечната вредност земена од трите пресеци, беа речиси идентични во обете групи. Пациентите со абнормална РОСФ имаа статистички значајно помала промена на срцева фреквенција и промена на систолниот крвен притисок за време на оптоварување (Табела 36).

Табела 36. Базални, ехокардиографски и функционални карактеристики за време на оптоварување на пациентите поделени според присуство/отсуство на абнормална резерва на опоравок на срцевата фреквенција (РОСФ) за време на оптоварување.

Параметри	РОСФ ≤ 18 (n=60)	РОСФ >18 (n=111)	P
SCORE ризик скор	5.85±3.70	4.52±3.72	0.033
E/ E' s (cm/s)	15.59±5.43	14.40±3.38	0.080
GLS-A4 (%)	-15.81±6.44	-17.45±4.96	0.066
Δ СФ (удари/min)	48.07± 16.56	58.12±14.39	0.0001
ΔКПд (mmHg)	34.17±18.96	46.80±18.46	0.0001

GLS=global longitudinal strain (глобален лонгитудинален деформитет); E/E'= однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен; РОСФ= Резервата на опоравок на срцевата фреквенција.

Х Определување на маркери на дијастолна дисфункција како предиктори на изразеноста на симптомите, ризик скорот за кардиоваскуларни заболувања, изразеноста на дијастолната дисфункција и капацитетот на оптоварување кај пациенти со сочувана ЛКЕФ

Маркери на дијастолна дисфункција како независни предиктори на клиничките симптоми кај испитуваната популација

Мултипната линеарна регресиона анализа на маркерите на дијастолна дисфункција, како независни варијабли и NYHA класификацијата, како зависна варијабла, која ја отсликува изразеноста на клиничката експресија на болеста, покажа дека како значајни независни маркери на дијастолна дисфункција, кои детерминираат поизразени симптоми кај пациентите со СС-СЕФ се јавуваат: зголемениот $IVRT/E-e'$ -тау индекс и присуството на зголемен E/E' однос од ≥ 15 , земен како просек од обата сида (Табела 37).

Притоа, за секоја единица зголемување на $IVRT/E-e'$ -тау индексот, доаѓа до зголемување на NYHA класата за 0.004 единици (95%CI 0.000-0.007) ($p=0.026$) и за секоја единица зголемување на присуството на зголемен E/E' однос од ≥ 15 , доаѓа до зголемување на NYHA класата за 0.170 (95%CI 0.002-0.339) ($p=0.048$) (Табела 37).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.968, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно, одговорни се за 21.4% на промена на NYHA класата.

Табела 37. Повеќекратна постепена регресиона анализа на NYHA класата како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни предиктивни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	1,513	,037		40,850	,000	1,440	1,586
	IVRTTauProsek	,004	,002	,156	2,112	,036	,000	,007
2	(Constant)	1,471	,042		34,762	,000	1,388	1,555
	IVRTTauProsek	,004	,002	,165	2,249	,026	,000	,007
	p=>15	,170	,086	,146	1,991	,048	,002	,339

a. Dependent Variable: NYHA

Маркери на дијастолна дисфункција како независни предиктори на ризик скорот за кардиоваскуларни заболувања кај испитуваната популација

Ризик скорот SCORE, како предиктор на 10-годишен ризик од кардиоваскуларна смртност, кој кај пациентите со СС-СЕФ генерално беше умерен (околу 5%), беше земен како зависна варијабла во мултипната постепена линеарна регресиона анализа, каде маркерите на дијастолна дисфункција се појавија како независни варијабли. Резултатите дадени на Табела 38 и Графикон 4, покажаа дека ЛК-масата, нормализирана за површината на телото (LV mass index), ЛП-волуменот, нормализиран за површината на телото (LP/BSA) и просечната брзина земена од двата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) на рано-дијастолното движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК (Е'просек), се јавуваат како независни предиктори на поголемиот SCORE ризик-скор.

Притоа, за секој gr/m^2 зголемување на ЛК-масата, нормализирана за површината на телото, доаѓа до зголемување на SCORE ризик-скорот за 0.024 % (95%CI 0.005-0.043) ($p=0.005$); за секој ml/m^2 зголемување на волуменот на ЛП, доаѓа до зголемување на SCORE ризик-скорот за 0.062 % (95%CI 0.008-0.116) ($p=0.026$) и за секој cm/s намалување на брзината на Е', земен како просек од обата сида, доаѓа до зголемување на SCORE ризик-скорот за 0.477 % (95%CI -0.910- (-0.043) ($p=0.031$) (Табела 38, Графикон 4).

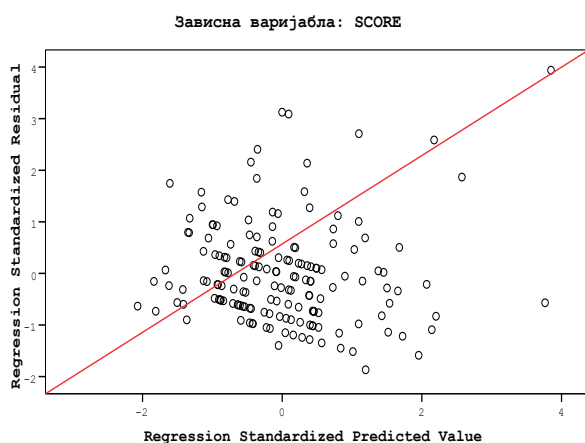
Проценката на предиктивната вредност на варијаблите, вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.98, што

потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно одговорни се за 38.7% на промена на SCORE ризик-скорот.

Табела 38. Повеќекратна постепена регресиона анализа на SCORE ризик-скорот, како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција, како независни предиктивни варијабли.

		Coefficients ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	,515	1,303		,395	,693	-2,057	3,088
	LVmassindex	,033	,009	,266	3,521	,001	,015	,052
2	(Constant)	-1,122	1,461		-,768	,444	-4,006	1,763
	LVmassindex	,027	,010	,214	2,759	,006	,008	,046
3	LAVImax	,065	,028	,183	2,355	,020	,011	,120
	(Constant)	2,332	2,148		1,085	,279	-1,911	6,574
	LVmassindex	,024	,010	,193	2,490	,014	,005	,043
	LAVImax	,062	,027	,173	2,249	,026	,008	,116
	eProsek	-,477	,219	-,162	-2,172	,031	-,910	-,043

a. Dependent Variable: SCORE



Графикон 4. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на SCORE ризик скорот како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни варијабли.

Маркери на дијастолна дисфункција како независни предиктори на изразеноста на дијастолната дисфункција

ЛП големина, волумен и функција. Знаејќи дека нарушувањата на ЛП-големината, волумен и функција, се одраз на хронична и поизразена дијастолна дисфункција, сакавме тоа да го потврдиме, со определување на параметри на дијастолната дисфункција, кои би биле предиктивни за појава на

зголемување на индексираниот ЛП-големина и индексираниот ЛП-волумен, како и за намалување на индексираниот ЛПЕФ. Затоа направивме мултипла постепена линеарна регресиона анализа, во која најпрво ја поставивме индексираниот ЛП-големина како зависна варијабла, а сите маркери на дијастолна дисфункција како независни предиктори. Притоа, анализата покажа дека како независни предиктори за поголема индексираниот ЛП-големина (LP/BSA), како маркер на изразеност на дијастолна дисфункција се појавија: зголемената индексираниот ЛК-маса (LVmass index), поголемата врвна брзина на трансмитралниот проток на доцно полнење (A), намалениот IVRT/ E_e -тау индекс и намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен, земена како просек од обата сида (E') (Табела 39, Графикон 5).

Притоа, за секој g/m^2 зголемување на LVmass index, доаѓа до зголемување на LP/BSA за 0.017 mm/m^2 (95%CI $0.005-0.030$) ($p=0.005$), за секој cm/s зголемување на A доаѓа до зголемување на LP/BSA за 0.027 mm/m^2 (95%CI $0.010-0.043$) ($p=0.002$), за секоја единица намалување на на IVRT/ E_e -тау индексот, доаѓа до зголемување на LP/BSA за 0.019 mm/m^2 (95%CI $-0.035-(-0.003)$) ($p=0.022$), и за секој cm/s намалување на брзината E' земена како просек, доаѓа до зголемување на LP/BSA за 0.390 mm/m^2 (95%CI $-0.670-(-0.110)$) ($p=0.007$) (Табела 39, Графикон 5).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.795, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно се одговорни за 43.7% на промена на индексираниот ЛП-големина

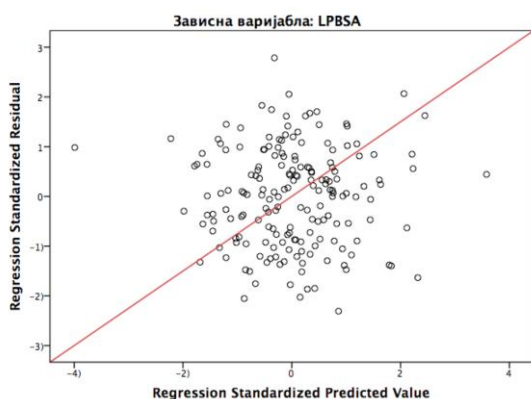
Интересно е да се спомене дека и E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда, до последното ниво во статистичкиот модел фигурирал како независна варијабла (Табела 39), дури заедно со него земени сите варијабли заедно биле одговорни за 44.9% на промената на индексираниот ЛП-големина (Табела 40).

Табела 39. Повеќекратна постепена регресиона анализа на индексирана ЛП големина како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	18,875	,671		28,121	,000	17,551	20,200
	Eseptal	,164	,043	,273	3,797	,000	,079	,250
2	(Constant)	16,405	,997		16,449	,000	14,437	18,373
	Eseptal	,145	,043	,241	3,408	,001	,061	,229
	LVmassindex	,020	,006	,232	3,280	,001	,008	,033
3	(Constant)	14,770	1,135		13,014	,000	12,530	17,010
	Eseptal	,107	,044	,178	2,453	,015	,021	,194
	LVmassindex	,020	,006	,233	3,357	,001	,008	,033
	A	,025	,009	,205	2,840	,005	,008	,042
4	(Constant)	15,037	1,133		13,271	,000	12,801	17,273
	Eseptal	,107	,043	,178	2,469	,015	,021	,193
	LVmassindex	,019	,006	,212	3,046	,003	,007	,031
	A	,025	,009	,205	2,867	,005	,008	,042
	IVRTTauProsek	-,016)	,008	-,138)	-2,010)	,046	-,032)	,000
5	(Constant)	17,786	1,787		9,951	,000	14,258	21,313
	Eseptal	,073	,046	,121	1,571	,118	-,019)	,164
	LVmassindex	,017	,006	,191	2,733	,007	,005	,029
	A	,023	,009	,194	2,723	,007	,006	,040
	IVRTTauProsek	-,018)	,008	-,154)	-2,241)	,026	-,034)	-,002)
	eProsek	-,301)	,152	-,150)	-1,978)	,050	-,601)	-,001)
6	(Constant)	19,045	1,604		11,875	,000	15,880	22,210
	LVmassindex	,017	,006	,198	2,827	,005	,005	,030
	A	,027	,008	,222	3,204	,002	,010	,043
	IVRTTauProsek	-,019)	,008	-,159)	-2,306)	,022	-,035)	-,003)
	eProsek	-,390)	,142	-,194)	-2,753)	,007	-,670)	-,110)

a. Dependent Variable: LPBSA



Графикон 5. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на индексираната ЛП големина како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни варијабли.

Натаму, во мултиплата постепена линеарна регресиона анализа, го поставивме максималниот индексиран ЛП-волумен (LAVImax) како зависна варијабла, а сите маркери на дијастолна дисфункција како независни предиктори. Анализата покажа дека како независни предиктори за поголем LAVI, како маркер на изразеност и хроничитет на дијастолна дисфункција се

појавија: зголемената индексирана ЛК-маса (LVmass index) и зголемениот E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда (Табела 41, Графикон 6).

Табела 40. Промена на влијанието на независните варијабли врз зависната во регресиониот модел.

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics					Durbin-Watson
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	
1	,273 ^a	,075	,069	2,48804	,075	14,418	1	179	,000	
2	,357 ^b	,127	,117	2,42288	,053	10,757	1	178	,001	
3	,407 ^c	,165	,151	2,37617	,038	8,067	1	177	,005	
4	,429 ^d	,184	,166	2,35602	,019	4,040	1	176	,046	
5	,449 ^e	,202	,179	2,33677	,018	3,912	1	175	,050	
6	,437 ^f	,191	,172	2,34649	-,011	2,467	1	175	,118	1,795

a. Predictors: (Constant), Eeseptal

b. Predictors: (Constant), Eeseptal, LVmassindex

c. Predictors: (Constant), Eeseptal, LVmassindex, A

d. Predictors: (Constant), Eeseptal, LVmassindex, A, IVRTTauProsek

e. Predictors: (Constant), Eeseptal, LVmassindex, A, IVRTTauProsek, eProsek

f. Predictors: (Constant), LVmassindex, A, IVRTTauProsek, eProsek

g. Dependent Variable: LPBSA

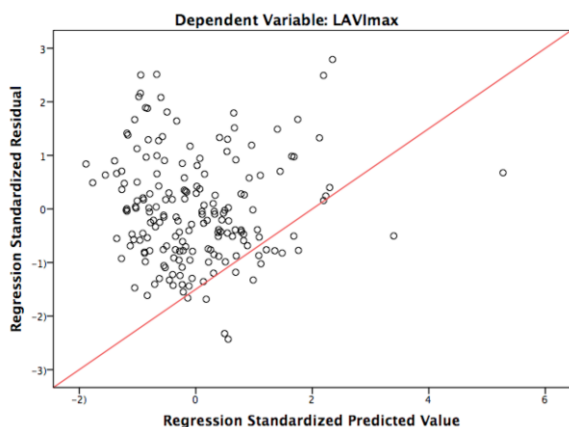
Притоа, за секој g/m² зголемување на LVmass index доаѓа до зголемување на LAVImax за 0.083 ml/m² (95%CI 0.034-0.133) (p=0.001) и за секоја единица зголемување на E/E' односот доаѓа до зголемување на LAVImax за 0.529 ml/m² (95%CI 0.194-0.865) (p=0.002) (Табела 41, Графикон 6).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-овиот тест, покажа вредност од 1.851, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно, одговорни се за 34.7% на промена на индексираниот ЛП-волумен.

Табела 41. Повеќекратна постепена регресиона анализа на индексираниот ЛП волумен како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	25,901	3,489		7,423	,000	19,016	32,786
	LVmassindex	,094	,025	,269	3,735	,000	,044	,144
2	(Constant)	19,452	3,988		4,878	,000	11,583	27,322
	LVmassindex	,083	,025	,238	3,357	,001	,034	,133
	Eeseptal	,529	,170	,221	3,112	,002	,194	,865

a. Dependent Variable: LAVImax



Графикон 6. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на индексираниот ЛП волумен како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни варијабли.

И на крај мултиплата постепена линеарна регресиона анализа, кога индексираниот ЛПЕФ ја ставивме како зависна варијабла, покажа дека како независен предиктор се појави само движењето на митралниот прстен во доцна дијастола (A'), при што за секој cm/s намалување на движењето, доаѓа до намалување на ЛПЕФ за 0.565 % (95%CI 0.169-0.960) (p=0.005).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.898, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори, а двете заедно беа одговорни за 20.8% на промената на индексираниот ЛПЕФ.

ЛК-индексирана маса. Сакајќи да ја видиме меѓусебната причинско-последична поврзаност на дијастолната дисфункција со индексираниот ЛК-маса, направивме мултипла постепена линеарна регресиона анализа, во која индексираниот ЛК-маса ја поставивме како зависна варијабла, а сите маркери на дијастолна дисфункција, како независни предиктори. Притоа, анализата покажа дека како независни предиктори за поголема индексираниот ЛК-маса се појавија: зголемените максимален индексираниот ЛП-волумен (LAVImax) и максималната индексираниот големина на ЛП (LP/BSA), намалениот дијастолен сиден деформитет (DWS) и намалената брзина на движење на митралниот прстен во доцна дијастола (A') (Табела 42, Графикон 7).

Табела 42. Повеќекратна постепена регресиона анализа на индексираниот ЛК маса како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

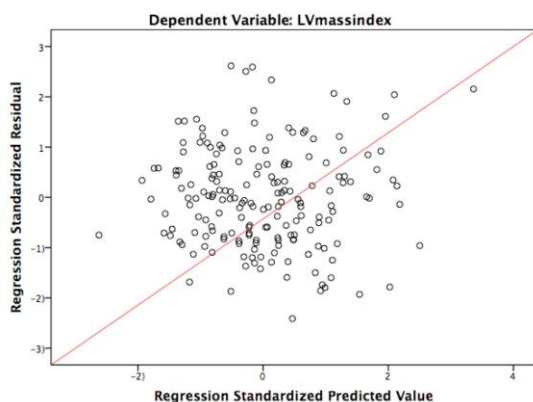
Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	105,612	8,218		12,852	,000	89,397	121,828
	LAVImax	,768	,206	,269	3,735	,000	,362	1,173
2	(Constant)	117,461	9,062		12,962	,000	99,578	135,344
	LAVImax	,856	,204	,300	4,196	,000	,453	1,258
	DWstrain	-50,500)	17,673	-,204)	-2,858)	,005	-85,376)	-15,625)
3	(Constant)	141,702	12,059		11,751	,000	117,904	165,499
	LAVImax	,874	,200	,306	4,376	,000	,480	1,268
	DWstrain	-56,143)	17,402	-,227)	-3,226)	,001	-90,485)	-21,801)
	aLateral	-2,408)	,812	-,206)	-2,967)	,003	-4,010)	-,807)
4	(Constant)	105,428	19,534		5,397	,000	66,876	143,979
	LAVImax	,685	,213	,240	3,217	,002	,265	1,106
	DWstrain	-55,374)	17,189	-,224)	-3,222)	,002	-89,296)	-21,452)
	aLateral	-2,269)	,804	-,194)	-2,823)	,005	-3,856)	-,683)
	LPBSA	1,969	,840	,173	2,343	,020	,310	3,627

a. Dependent Variable: LVmassindex

Притоа, за секој mm/m² зголемување на LP/BSA, доаѓа до зголемување на индексираниот ЛК-маса за 1.969 g/m² (95%CI 0.310-3.627) (p=0.020), за секој ml/m² зголемување на LAVI, доаѓа до зголемување на индексираниот ЛК-маса за 0.685 g/m² (95%CI 0.265-1.106) (p=0.002), за секој mm намалување на дијастолниот сиден деформитет, доаѓа до зголемување на индексираниот ЛК-маса за 55.374 g/m² (95%CI -89.296-(-21.452) (p=0.002) и за секој cm/s намалување на A', доаѓа до зголемување на индексираниот ЛК-маса за 2.269 g/m² (95%CI -3.856- (-0.683) (p=0.005), (Табела 42, Графикон 7).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите, вклучени во моделот, направена со Dubin-Watson-ов, тест покажа вредност од 2.128, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори, а сите заедно беа одговорни за 42.5% од промената на индексираниот ЛК-маса.



Графикон 7. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на индексираниот ЛП волумен како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни варијабли.

E/E' однос. Со цел да се утврди кои параметри на дијастолна дисфункција би биле предиктивни за нејзината изразеност, која ја артикулиравме во ниво на E/E' односот, како одраз на зголемен ЛК-притисок на полнење и еден од условите за дефинирање на дијастолна дисфункција, односно постоење на СС-СЕФ, направивме мултипла постепена линеарна регресиона анализа во која E/E' односот на ниво на меѓукоморна преграда, страничниот сид и нивната просечна вредност, ги поставивме како зависна варијабла, а сите други варијабли на дијастолна функција, како независни варијабли.

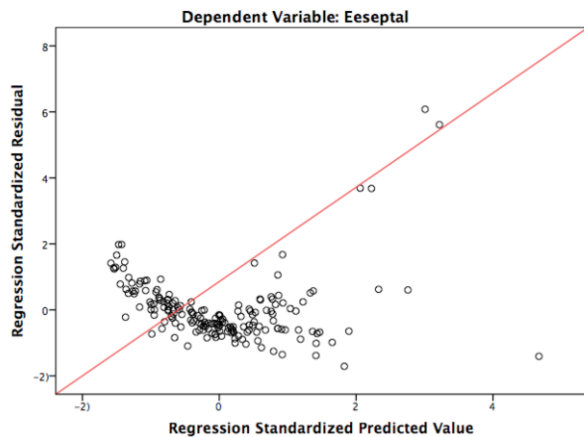
E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда. Притоа, анализата покажа дека како значајни независни предиктори за поголема изразеност на дијастолна дисфункција, изразена како зголемен E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда (E/E's) се појавија: намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда (E'), зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток во рана дијастола (E) и зголемениот ЛП-волумен, нормализиран за површината на телото (LAVImax) (Табела 43, Графикон 8).

Притоа, за секој cm/s намалување на брзината E' на ниво на меѓукоморната преграда, доаѓа до зголемување E/E' односот за 2.976 единици (95%CI -3.121- (-2.831) (p=0.0001), за секој cm/s зголемување на брзина E на трансмитралниот проток, доаѓа до зголемување на E/E' односот за 0.210 единици (95%CI 0.199-0.221) (p=0.0001) и за секој ml/m² зголемување на LAVImax, доаѓа до зголемување на E/E' односот за 0.077 единици (95%CI 0.038-0.116) (p=0.0001), за секоја единица зголемување на E/A односот на трансмитралниот проток, доаѓа до зголемување на E/E' односот за 0.023 единици (95%CI 0.007-0.040) (p=0.007)(Табела 43, Графикон 8).

Табела 43. Повеќекратна постепена регресиона анализа на E/E' односот на ниво на меѓукоморна преграда како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

		Coefficients ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	24,734	1,139		21,710	,000	22,485	26,982
	eSeptal	-1,818)	,205	-,552)	-8,865)	,000	-2,223)	-1,413)
2	(Constant)	14,701	,454		32,415	,000	13,806	15,596
	eSeptal	-3,012)	,074	-,915)	-40,834)	,000	-3,157)	-2,866)
	E	,213	,005	,868	38,718	,000	,202	,223
3	(Constant)	13,809	,552		25,020	,000	12,720	14,898
	eSeptal	-2,976)	,074	-,904)	-40,424)	,000	-3,121)	-2,831)
	E	,210	,005	,857	38,328	,000	,199	,221
	LAVImax	,023	,009	,056	2,738	,007	,007	,040

a. Dependent Variable: Eeseptal



Графикон 8. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни варијабли.

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.768, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно, одговорни се за дури 96.4% на промената на E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда.

E/E' однос на ниво на страничен сид. Примената на мултипла линеарна постепена регресиона анализа, покажа дека како независни значајни предиктори за поголема изразеност на дијастолната дисфункција, изразена како зголемен E/E' однос на ниво на страничен сид ($E/E'1$) се појавија: намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на

меѓукоморната преграда (E'), зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток во рана дијастола (E), намалениот дијастолен сиден деформитет (DWS), зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток во доцна дијастола (A) и зголемениот однос на врвната брзина на трансмитралниот проток во рана дијастола и брзината на пропагацијата на протокот, проценувана со Color M-mode (E/Vp) (Табела 44, Графикон 9).

Притоа, за секој cm/s намалување на брзината E' , доаѓа до зголемување на E/E' односот за 2.118 единици (95%CI -2.253-(-1.983) ($p=0.0001$), за секој cm/s зголемување на брзината E , доаѓа до зголемување на E/E' односот за 0.202 единици (95%CI 0.187-0.217) ($p=0.0001$), за секоја единица намалување на дијастолен сиден деформитет, доаѓа до зголемување на E/E' односот за 3.655 единици (95%CI -5.456-(1.855) ($p=0.0001$), за секој cm/s зголемување на брзината A , доаѓа до зголемување на E/E' односот за 0.013 единици (95%CI 0.003-0.023) ($p=0.012$), и за секоја единица зголемување на E/Vp односот, доаѓа до зголемување E/E' односот за 0.491 единици (95%CI -0.902-(-0.081) ($p=0.019$) (Табела 44, Графикон 9).

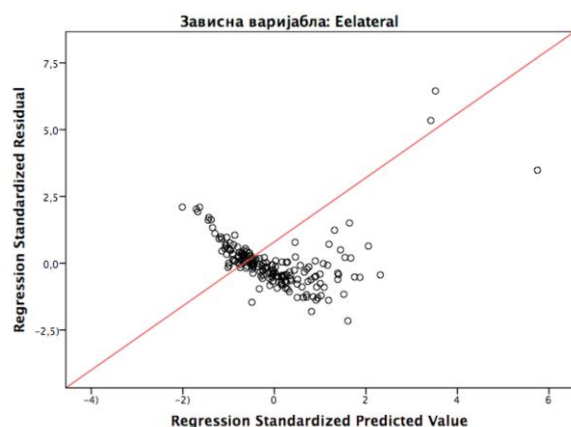
Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.815, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно се одговорни за 94.8% на промена на E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда.

Табела 44. Повеќекратна постепена регресиона анализа на Е/Е' односот на ниво на страничен сид како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	22,710	1,138		19,964	,000	20,466	24,955
	eLateral	-1,574)	,159	-,594)	-9,912)	,000	-1,888)	-1,261)
2	(Constant)	11,753	,620		18,948	,000	10,529	12,977
	eLateral	-2,131)	,071	-,804)	-30,185)	,000	-2,271)	-1,992)
	E	,191	,007	,757	28,421	,000	,178	,205
3	(Constant)	12,502	,634		19,708	,000	11,250	13,754
	eLateral	-2,131)	,068	-,804)	-31,198)	,000	-2,266)	-1,996)
	E	,195	,007	,772	29,592	,000	,182	,208
	DWstrain	-3,408)	,936	-,091)	-3,641)	,000	-5,255)	-1,561)
4	(Constant)	11,325	,766		14,785	,000	9,813	12,836
	eLateral	-2,095)	,069	-,791)	-30,577)	,000	-2,231)	-1,960)
	E	,192	,007	,760	29,206	,000	,179	,205
	DWstrain	-3,616)	,924	-,097)	-3,914)	,000	-5,440)	-1,793)
	A	,014	,005	,067	2,648	,009	,004	,024
5	(Constant)	11,642	,768		15,157	,000	10,126	13,158
	eLateral	-2,118)	,068	-,799)	-31,000)	,000	-2,253)	-1,983)
	E	,202	,008	,800	26,074	,000	,187	,217
	DWstrain	-3,655)	,912	-,098)	-4,007)	,000	-5,456)	-1,855)
	A	,013	,005	,063	2,542	,012	,003	,023
	EVp	-,491)	,208	-,068)	-2,362)	,019	-,902)	-,081)

a. Dependent Variable: Eelateral



Графикон 9. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на Е/Е' односот на ниво на страничен сид како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни варијабли.

Е/Е' однос земен како просек од обата суда. Примената на мултипла линеарна постепена регресиона анализа покажа дека како независни значајни предиктори за поголема изразеност на дијастолна дисфункција, изразена како зголемен Е/Е' однос земен како просек од обата суда (меѓукоморна преграда и страничен сид) (Е/Е'просек) се појавија: зголемената

врвна брзина на трансмитралниот проток во рана дијастола (E), намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен како просек од обата сида (E'просек), намалениот дијастолен деформитет (DWS), зголемениот индексирани ЛП-волумен (LAVImax) и зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток во доцна дијастола (A) (Табела 45 и Графикон 10).

Притоа, резултатите покажаа (Табела 45, Графикон 10), дека за секој cm/s зголемување на брзината E, доаѓа до зголемување на E/E' односот за 0.188 единици (95%CI 0.180-0.197) (p=0.0001), за секој cm/s намалување на брзината E'-просек, доаѓа до зголемување на E/E' односот за 2.320 единици (95%CI -2.435- (-2.205) (p=0.0001), за секоја единица намалување на дијастолниот сиден деформитет, доаѓа до зголемување на E/E' односот за 1.840 единици (95%CI -2.959-(0.720) (p=0.001), за секој ml/m² зголемување на LAVImax, доаѓа до зголемување на E/E' односот за 0.018 единици (95%CI 0.004-0.031) (p=0.009) и за секој cm/s зголемување на брзината A, доаѓа до зголемување на E/E' односот за 0.007 единици (95%CI 0.001-0.014) (p=0.030).

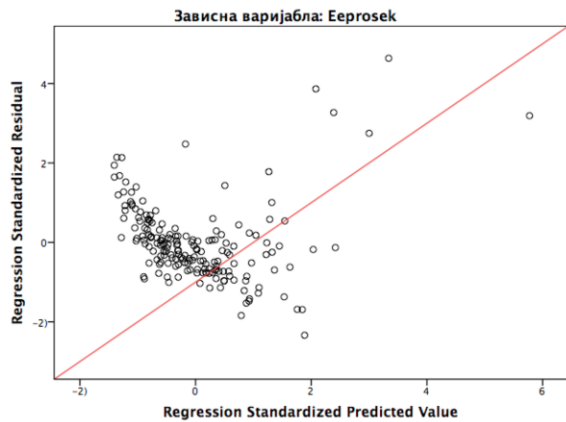
Табела 45. Повеќекратна постепена регресиона анализа на E/E' односот земен како просек од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	3,506	1,007		3,482	,001	1,519	5,492
E	,122	,013	,582	9,607	,000	,097	,147
2 (Constant)	12,956	,387		33,459	,000	12,192	13,720
E	,191	,004	,911	44,647	,000	,182	,199
eProsek	-2,387)	,058	-,840)	-41,187)	,000	-2,502)	-2,273)
3 (Constant)	13,277	,400		33,161	,000	12,487	14,068
E	,192	,004	,918	45,303	,000	,184	,200
eProsek	-2,385)	,057	-,839)	-41,795)	,000	-2,497)	-2,272)
DWstrain	-1,511)	,578	-,049)	-2,614)	,010	-2,651)	-,370)
4 (Constant)	12,546	,465		26,980	,000	11,628	13,463
E	,190	,004	,908	45,176	,000	,182	,198
eProsek	-2,351)	,057	-,828)	-41,244)	,000	-2,464)	-2,239)
DWstrain	-1,748)	,572	-,057)	-3,058)	,003	-2,876)	-,620)
LAVImax	,020	,007	,055	2,928	,004	,006	,022
5 (Constant)	11,961	,532		22,494	,000	10,912	13,011
E	,188	,004	,900	44,320	,000	,180	,197
eProsek	-2,320)	,058	-,816)	-39,819)	,000	-2,435)	-2,205)
DWstrain	-1,840)	,567	-,060)	-3,244)	,001	-2,959)	-,720)
LAVImax	,018	,007	,050	2,648	,009	,004	,031
A	,007	,003	,042	2,192	,030	,001	,014

a. Dependent Variable: Eeprosek

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот, направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.756, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно, одговорни се за 97.1 % на промена на E/E' односот земен како просек од обата сида.



Графикон 10. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на E/E' односот земен како просек од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни варијабли.

E/A однос. Примената на мултипла линеарна постепена регресиона анализа, покажа дека како независни значајни предиктори за поголема изразеност на дијастолна дисфункција, изразена како зголемен однос на трансмитралниот проток во рана и доцна дијастола (E/A) се појавија: намалената врвна брзина на трансмитралниот проток во доцна дијастола (A), зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток во рана дијастола (E) и намалениот однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена (S/D)(Табела 46).

Притоа, резултатите покажаа (Табела 46) дека за секој cm/s намалување на брзината A, доаѓа до зголемување на E/A односот за 0.010 единици (95%CI - 0.011-(-0.009) (p=0.0001), за секој cm/s зголемување на брзината E, доаѓа до зголемување на E/A односот за 0.012 единици (95%CI -0.134-(-0.012) (p=0.019).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 2.003 што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно, одговорни се за 90.0 % на промена на E/A односот.

Табела 46. Повеќекратна постепена регресиона анализа на Е/А односот како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	1,716	,079		21,609	,000	1,560	1,873
	A	-,009	,001	-,612	-10,351	,000	-,011	-,007
2	(Constant)	,906	,061		14,944	,000	,787	1,026
	A	-,010	,000	-,700	-20,879	,000	-,011	-,009
	E	,012	,001	,661	19,721	,000	,011	,013
3	(Constant)	1,004	,073		13,812	,000	,861	1,147
	A	-,010	,001	-,680	-19,936	,000	-,011	-,009
	E	,012	,001	,649	19,360	,000	,011	,013
	S/D	-,073	,031	-,081	-2,368	,019	-,134	-,012

a. Dependent Variable: E/A

S/D однос. Примената на мултипла линеарна постепена регресиона анализа, покажа дека како независни значајни предиктори за поголема изразеност на дијастолна дисфункција, изразена како намален однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена (S/D), се појавија: зголемениот однос на трансмитралниот проток во рана и доцна дијастола (E/A) и намалената брзина на движење на митралниот прстен во рана дијастола земена како просек од обата сида (E'просек) (Табела 47).

Табела 47. Повеќекратна постепена регресиона анализа на S/D односот како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	1,763	,076		23,210	,000	1,613	1,912
	E/A	-,343	,078	-,311	-4,381	,000	-,498	-,189
2	(Constant)	1,569	,123		12,748	,000	1,326	1,812
	E/A	-,414	,086	-,376	-4,844	,000	-,583	-,246
	eProsek	,042	,021	,154	1,989	,048	,000	,083

a. Dependent Variable: S/D

Притоа, резултатите покажаа (Табела 47), дека за секоја единица зголемување на E/A односот, доаѓа до намалување на S/D односот за 0.414 единици (95%CI -0.583-(-0.246) (p=0.0001) и за секој cm/s намалување на E'просек, доаѓа до намалување на S/D односот за 0.042 единици (95%CI 0.000-0.083) (p=0.048).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.923 што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори, но земени варијаблите заедно се одговорни за 34.1 % на промена на S/D односот.

Ar-A. Примената на мултипла линеарна постепена регресиона анализа покажа, дека како независен значаен предиктор за поголема изразеност на дијастолна дисфункција, изразена како поголема разлика во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење (Ar-A) се појави намалената врвна брзина на трансмитралниот проток во доцна дијастола (A)(Табела 48).

Притоа, резултатите покажаа (Табела 48), дека за секој cm/s намалување на брзината A, доаѓа до продолжување на разликата Ar-A за 0.186 единици (95%CI -0.352-(-0.020) (p=0.028).

Табела 48. Повеќекратна постепена регресиона анализа на Ar-A како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients ^a								
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B		
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	
1	(Constant)	20,078	7,631		2,631	,009	5,020	35,136
	A	-,186)	,084	-,163)	-2,210)	,028	-,352)	-,020)

a. Dependent Variable: ArA

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.791, што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор, но варијаблата е одговорна само за 16.3 % на промената на разликата Ar-A.

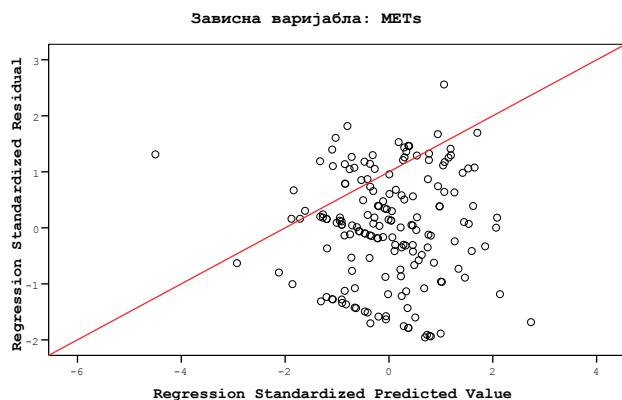
Маркери на дијастолна дисфункција како независни предиктори на капацитетот на оптоварување

Капацитет на оптоварување манифестиран со достигнати METс. За утврдување на ехокардиографски параметри на дијастолна дисфункција, како независни предиктори за функционална онеспособеност манифестирана како намален капацитет на оптоварување, изведовме мултипла постепена линеарна регресиона анализа во која како зависна варијабла го ставивме бројот на достигнати METс за време на оптоварување, а маркерите на дијастолната дисфункција ги внесовме како независни варијабли. Резултатите покажаа (Табела 49, Графикон 11), дека како независни предиктори за намалениот капацитет на оптоварување манифестиран во намален број на достигнати METс се јавија: E/A односот, E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда и ЛК-масата нормализирана за површината на телото.

Табела 49. Повеќекратна постепена регресиона анализа на бројот на достигнати METс за време на оптоварување како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	8,861	,495		17,903	,000	7,884	9,838
	Eseptal	-,095	,032	-,223	-2,960	,004	-,158	-,032
2	(Constant)	8,014	,606		13,214	,000	6,816	9,211
	Eseptal	-,102	,032	-,241	-3,221	,002	-,165	-,040
3	E/A	1,043	,443	,176	2,355	,020	,169	1,918
	(Constant)	6,645	,831		7,993	,000	5,004	8,287
	Eseptal	-,113	,032	-,265	-3,562	,000	-,175	-,050
	E/A	1,104	,438	,186	2,522	,013	,240	1,968
3	LVmassindex	,011	,005	,176	2,370	,019	,002	,020

a. Dependent Variable: METs



Графикон 11. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на бројот на достигнати METс како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни варијабли.

Притоа, за секоја единица намалување на Е/А односот на трансмитралниот проток, доаѓа до намалување на бројот на достигнати МЕТс за 1.104 единици (95%CI 0.240-1.968) ($p=0.013$), за секоја единица зголемување на Е/Е' односот на ниво на меѓукоморната преграда, како манифестација на зголемениот ЛК-притисок на полнење, доаѓа до намалување на бројот на достигнати МЕТс за 0.113 единици (95%CI -0.175- (-0.050) ($p=0.0001$) и за секој g/m^2 зголемување на ЛК-маса, доаѓа до зголемување на бројот на достигнати МЕТс за 0.011 единици (95%CI 0.002- 0.020) ($p=0.019$).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 2.147, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно, одговорни се за 33.3% на промена на дотигнати МЕТс.

Капацитет на оптоварување манифестиран со траење на тестот во минути. За утврдување на ехокардиографски параметри на дијастолна дисфункција како независни предиктори за функционална онеспособеност, манифестирана како намалено траење на оптоварувањето изразено во минути, изведовме мултипла постепена линеарна регресиона анализа, во која како зависна варијабла ги ставивме достигнатите минути за време на оптоварувањето, а маркерите на дијастолната дисфункција ги внесовме како независни варијабли. Резултатите покажаа (Табела 50, Графикон 12), идентично како и за достигнатите МЕТс, дека како независни предиктори за намаленото траење на оптоварувањето манифестирано во намален број на достигнати минути, се јавија Е/А односот, Е/Е' односот на ниво на меѓукоморна преграда и ЛК-масата нормализирана за површината на телото.

Притоа, за секоја единица намалување на Е/А односот на трансмитралниот проток, доаѓа до намалување на бројот на достигнати минути за 1.138 (95%CI 0.198-2.078) ($p=0.018$), за секоја единица зголемување на Е/Е' односот на ниво на меѓукоморна преграда, како манифестација на зголемениот ЛК-притисок на полнење, доаѓа до намалување на бројот на достигнати минути за 0.121 (95%CI -0.189- (-0.053) ($p=0.001$) и за секој g/m^2 зголемување на ЛК-

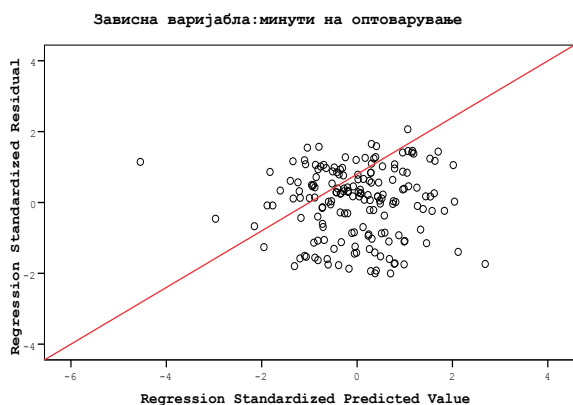
маса, доаѓа до зголемување на бројот на достигнати минути за 0.011 (95%CI 0.001- 0.021) ($p=0.027$).

Табела 50. Повеќекратна постепена регресиона анализа на траењето на оптоварувањето во минути како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	7,282	,537		13,566	,000	6,222	8,342
	Eseptal	-,102	,035	-,222	-2,946	,004	-,171	-,034
2	(Constant)	6,408	,659		9,727	,000	5,108	7,709
	Eseptal	-,110	,035	-,239	-3,190	,002	-,178	-,042
	E/A	1,076	,481	,168	2,237	,027	,126	2,026
3	(Constant)	5,006	,905		5,533	,000	3,219	6,792
	Eseptal	-,121	,034	-,262	-3,506	,001	-,189	-,053
	E/A	1,138	,476	,177	2,390	,018	,198	2,078
	LVmassindex	,011	,005	,166	2,232	,027	,001	,021

a. Dependent Variable: минути



Графикон 12. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на бројот на достигнати минути за време на оптоварување како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни варијабли.

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 2.235, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно, одговорни се за 32.4% на промена на траењето на тестот во минути.

Маркери на дијастолна дисфункција како предиктори на хронотропен одговор на оптоварување

Хронотропен одговор претставен со %МаксПСФ.

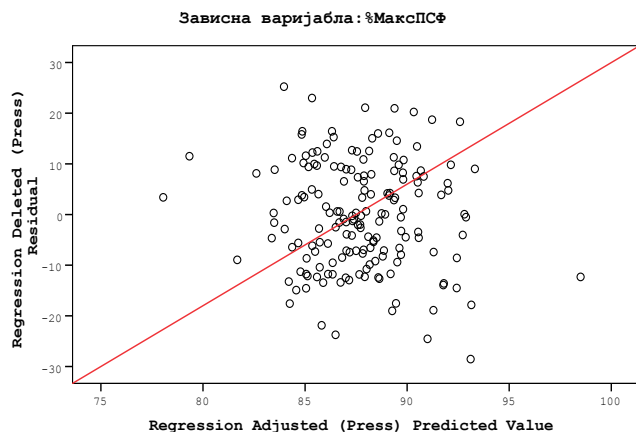
Повеќекратната постепена регресиона анализа, во која како зависна варијабла беше внесен процентот на со возраст предвидена срцева фреквенција (%МаксПСФ) и параметрите на дијастолна дисфункција, како независни варијабли, покажа (Табела 51, Графикон 13) дека за секоја единица пораст на односот E/A, доаѓа до намалување на %МаксПСФ за 6.264 % (95%CI(-12.024)-(-0.505); p=0.033), односно за секоја единица (cm/s) опаѓање на вредноста на E' на ниво на меѓукоморна преграда, доаѓа до намалување на %МаксПСФ за 2.303 % (95%CI:0.942-3.664; p=0.001).

Табела 51. Повеќекратна постепена регресиона анализа на процент на максимална со возраст предвидена срцева фреквенца (%МаксПСФ) како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients ^a								
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	78,689	3,501		22,479	,000	71,778	85,600
	eSeptal	1,659	,627	,200	2,644	,009	,420	2,897
2	(Constant)	80,946	3,619		22,365	,000	73,801	88,092
	eSeptal	2,303	,689	,278	3,341	,001	,942	3,664
	E/A	-6,264	2,917	-,179	-2,148	,033	-12,024	-,505

a. Dependent Variable: DeltaFrPercent

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 2.034, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно, одговорни се за 25.7% на промена на %МаксПСФ.



Графикон 13. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на процентот на максимална со возраст предвидена срцева фреквенца како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни варијабли.

Имајќи го ова предвид, направивме постепенa бинарна логистичка регресиона анализа, со отсуството на достигнување на 85% од максимална со возраст предвидена СФ (%МаксПСФ), како одраз на хронотропна инкомпетенција, како зависна варијабла и параметрите на дијастолна дисфункција како независни варијабли, при што резултатите покажаа дека ризикот од појава на ХИ е 0.726 пати поголем доколку брзината на E' septal е помала (OR=0.726; 95%CI 0.563-0.936;p=0.013) (Табела 52).

Табела 52. Бинарна логистичка регресиона анализа на ХИ претставена со %МаксПСФ < 85% како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни предиктивни варијабли.

		Variables in the Equation						95.0% C.I. for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step	eSeptal	-.320	.129	6,122	1	.013	.726	.563	.936
1	Constant	1,426	.709	4,047	1	.044	4,161		

a. Variable(s) entered on step 1: eSeptal.

Точноста на овој модел да предвиди присуство на ХИ, дефинирана како %МаксПСФ < 85% (со предиктивна веројатност од 0.5 или поголема) е 57.4%. Проверката на моделот е направена со Hosmer&Lemeshow тест, кој покажа вредност на последната стапка на моделот од 0.935, што зборува за голема соодветност на моделот.

Хронотропен одговор претставен со %СФР. Повеќекратната постепенa регресиона анализа, во која како зависна варијабла беше внесен процентот на резерва на срцевата фреквенција (%СФР) и параметрите на дијастолна дисфункција како независни варијабли, покажа (Табела 53, Графикон 14) дека со секоја единица пораст на односот E/A на трансмитралниот проток, доаѓа до намалување на %СФР за 12.798 % (95%CI(-24.620)-(-0.975); p=0.034), односно со секоја единица (cm/s) опаѓање на брзината на E' на ниво на меѓукоморна преграда, доаѓа до намалување на %СФР за 4.858 % (95%CI 2.0642-7.652; p=0.001).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблиите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 2.019, што

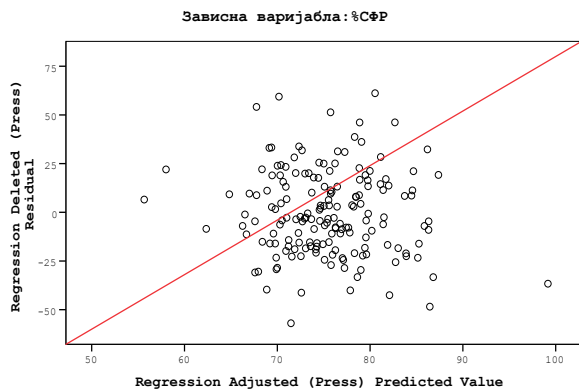
потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно, одговорни се за 26.3% на промена на %СФР.

Табела 53. Повеќекратна постепена регресиона анализа на процентот на резерва на срцевата фреквенција (%СФР) како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	56,145	7,185		7,814	,000	41,959	70,330
	eSeptal	8,511	1,200	,200	2,750	,007	,000	6,000
2	(Constant)	60,756	7,430		8,177	,000	46,086	75,425
	eSeptal	4,858	1,415	,286	3,432	,001	2,064	7,652
	E/A	-12,798	5,988	-,178	-2,137	,034	-24,620	-,975

a. Dependent Variable: HRR%



Графикон 14. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на процентот на резерва на срцевата фреквенција како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни варијабли.

Натаму, направивме постепена бинарна логистичка регресиона анализа со процент на резерва на СФ (%СФР) од $\leq 80\%$, како одраз на хронотропна инкомпетенција како зависна варијабла и параметрите на дијастолна дисфункција како независни варијабли, при што резултатите покажаа дека ризикот од појава на ХИ, дефинирана со %СФР $< 80\%$ (Табела 54) е 1.107 пати поголем доколку односот Е/Е' на ниво на меѓукоморна преграда е поголем (OR=1.107; 95%CI 1.006-1.219;p=0.038).

Точноста на овој модел да предвиди присуство на ХИ, дефинирана како %СФР $< 80\%$ (со предиктивна веројатност од 0.5 или поголема) е 67.5%. Проверката на моделот е направена со Hosmer&Lemeshow тест, кој покажа

вредност на последната стапка на моделот од 0.350, што зборува за соодветност на моделот.

Табела 54. Бинарна логистичка регресиона анализа на ХИ претставена со %СФР < 80% како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни предиктивни варијабли.

Variables in the Equation									
Step	Eeseptal	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
1	Constant	-.748	.715	1,093	1	.296	.473	1,006	1,219

a. Variable(s) entered on step 1: Eeseptal.

Маркери на дијастолна дисфункција како предиктори на резерва на опоравок на срцева фреквенција

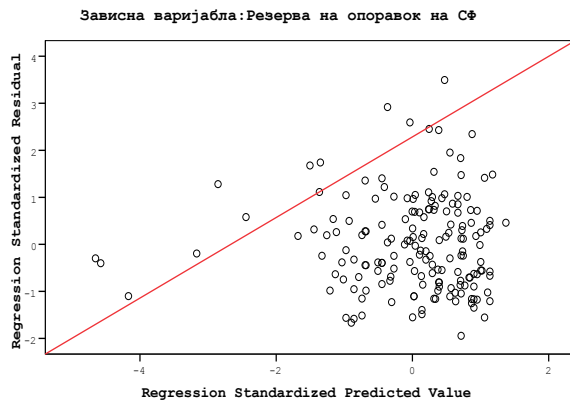
Со цел да утврдиме дали постојат и кои се независни предиктори на резервата на опоравокот на срцевата фреквенција (РОСФ) меѓу параметрите на дијастолна дисфункција, направивме постепена линеарна регресиона анализа во која РОСФ се постави како зависна варијабла, а маркерите на дијастолна дисфункција како независни варијабли. Притоа, резултатите дадени на Табела 55 и Графикон 15 покажаа дека како независен предиктор на РОСФ се јавува односот Е/Е' на ниво на меѓукоморната преграда, при што за секоја единица зголемување на односот Е/Е' на ниво на меѓукоморната преграда доаѓа до намалување на РОСФ за 0.451 удари/min (95%CI(-0.849)-(-0.054); p=0.026).

Табела 55. Повеќекратна постепена регресиона анализа на резервата на опоравокот на срцевата фреквенција (РОСФ) како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients ^a								
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	30,943	3,109		9,954	,000	24,806	37,081
	Eeseptal	-.451	,201	-.171	-2,240	,026	-.849	-.054

a. Dependent Variable: FrRezOpor

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.939, што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор. Самата варијабла е одговорна за 17.1% на промена на %СФР.



Графикон 15. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на процентот на резервата на опоравок на СФ како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на дијастолна дисфункција како независни варијабли.

Анализата на РОСФ дадена како присуство на помалку или повеќе од 18, како гранична вредност на нејзина абнормалност во бинарната логистичка регресиона анализа, покажа отсуство предиктивна вредност на кој било маркер на дијастолна дисфункција.

IX Определување на маркери на субклиничка систолна дисфункција како предиктори на изразеноста на симптомите, ризик скорот за кардиоваскуларни заболувања, изразеноста на дијастолната дисфункција и капацитетот на оптоварување кај пациенти со сочувана ЛКЕФ

Маркерите на систолна дисфункција како: вредности на изместување на митралниот прстен-MAPSE, проценка на брзината на движење на митралниот прстен во систола со помош на ТД визуелизација-MAPSV, проценка глобален врвен систолен лонгитудинален деформитет на ЛК (GLS) во три пресеци и земен како просек, бројот на сегменти со глобален ЛК лонгитудинален деформитет од $< 12\%$ (број на GLS $< 12\%$) и присуство на глобален лонгитудинален деформитет од $< 12\%$, во мултиплата линеарна постепена регресиона анализа беа

поставувани како независни варијабли со одредени варијабли кои влегуваа во анализата како зависни.

Маркери на систолна дисфункција како независни предиктори на клиничките симптоми кај испитуваната популација

Анализата на маркерите на систолна дисфункција, како независни предиктори на клиничките симптоми артикулирани во NYHA класификација, покажа (Табела 56) дека како независен предиктор за изразеноста на NYHA се јавува глобалниот GLS, така што за секој процент пораст на GLS, доаѓа до зголемување на NYHA класата за 0.016 единици (95%CI 0.003 - 0.029) (p=0.014).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите, вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.955, што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор, но самата варијабла е одговорна за само 18.2% на промената на NYHA класата.

Табела 56. Повеќекратна постепена регресиона анализа на NYHA класата како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	1,802	,118		15,317	,000	1,570	2,034
StrainLVglob	,016	,007	,182	2,478	,014	,003	,029

a. Dependent Variable: NYHA

Маркери на систолна дисфункција како независни предиктори на ризик скорот за кардиоваскуларни заболувања кај испитуваната популација

Мултиплата линеарна регресиона анализа на маркерите на систолна дисфункција како независни варијабли и SCORE-ризик скорот, кој претставува предиктор на 10-годишен ризик од кардиоваскуларна смртност, поставен во анализата како зависна варијабла, не покажаа постоење на каква било

меѓузависност што произлегуваше и со претходно добиеното отсуство на каква било нивна корелација.

Маркери на систолна дисфункција како независни предиктори на изразеноста на дијастолната дисфункција

***E/E'* однос на ниво на меѓукоморна преграда.** Со цел да се утврди кои параметри на систолна дисфункција би биле предиктивни за изразеноста на дијастолната дисфункција, направивме мултипла постепена линеарна регресиона анализа во која *E/E'* односот на ниво на меѓукоморна преграда (*E/E's*) го поставивме како зависна варијабла, а параметрите на систолна дисфункција како независни. Резултатите дадени на Табела 57 и Графикон 16, покажаа дека како значајна независни предиктори за поголемиот *E/E's* однос се јавија: намаленото изместување на митралниот прстен, земено како просек од четирите зида (MAPSE), помалата брзината на движење на митралниот прстен во систола на ниво на меѓукоморна преграда (sSeptal), поголемиот број на сегменти со глобален ЛК-лонгитудинален деформитет од < 12% (број на GLS < 12%) и намален (полош) лонгитудинален деформитет на ЛК (GLS) во надолжниот апикален тришуплински пресек (StrainLVLaх).

Притоа, резултатите покажаа дека за секој mm намалување на MAPSE земен како просек од четирите зида, доаѓа до зголемување на *E/E's* односот за 0.431 единици (95%CI -0.762- (-0.100) ($p=0.011$), за секој cm/s намалување на sSeptal, доаѓа до зголемување на *E/E's* односот за 0.730 единици (95%CI -1.202- (-0.259) ($p=0.003$), за секоја единица пораст на број на GLS < 12%, доаѓа до зголемување на *E/E's* односот за 0.443 единици (95%CI 0.209 - 0.676) ($p=0.0001$) и за секој процент намалување (позитивизација) на StrainLVLaх, доаѓа до зголемување на *E/E's* односот за 0.250 единици (95%CI -0.404- (-0.096) ($p=0.002$).

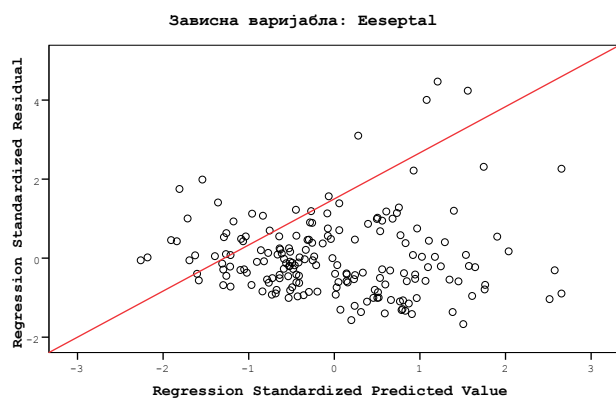
Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.834, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени заедно, сите три предиктивни варијабли се одговорни за 44.8% на промената на *E/E'* односот на ниво на меѓукоморната преграда.

Табела 57. Повеќекратна постепена регресиона анализа на E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	23,329	2,036		11,460	,000	19,312	27,346
	MAPSEprosek	-,627)	,150	-,298)	-4,190)	,000	-,923)	-,332)
2	(Constant)	26,129	2,210		11,825	,000	21,769	30,489
	MAPSEprosek	-,490)	,154	-,233)	-3,181)	,002	-,794)	-,186)
	sSeptal	-,729)	,248	-,215)	-2,941)	,004	-1,217)	-,240)
3	(Constant)	23,134	2,571		8,998	,000	18,061	28,208
	MAPSEprosek	-,329)	,169	-,156)	-1,946)	,053	-,662)	,005
	sSeptal	-,717)	,245	-,212)	-2,925)	,004	-1,201)	-,233)
	Broj segmenti so AFI =<12%	,216	,097	,171	2,213	,028	,023	,408
4	(Constant)	19,437	2,758		7,047	,000	13,994	24,880
	MAPSEprosek	-,431)	,168	-,205)	-2,571)	,011	-,762)	-,100)
	sSeptal	-,730)	,239	-,216)	-3,056)	,003	-1,202)	-,259)
	Broj segmenti so AFI =<12%	,443	,118	,351	3,738	,000	,209	,676
	StrainLVLax	-,250)	,078	-,299)	-3,211)	,002	-,404)	-,096)

a. Dependent Variable: Eeseptal



Графикон 16. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

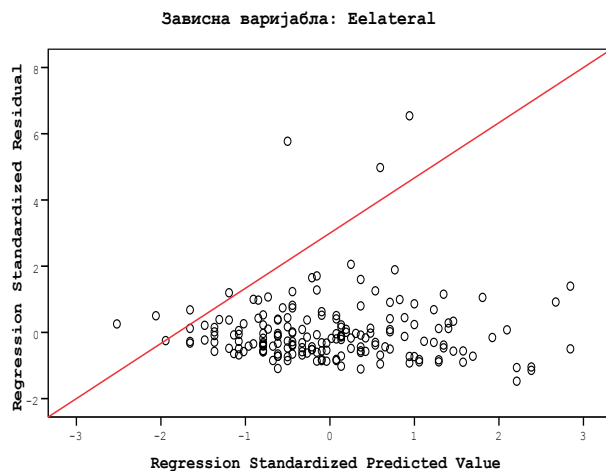
E/E' однос на ниво на страничен сид. Резултатите на мултиплата постепена линеарна регресиона анализа, во која E/E' односот на ниво на страничниот сид го внесовме како зависна варијабла ($E/E'1$), а маркерите на систолна дисфункција како независни дадени на Табела 58 и Графикон 17, покажаа дека како значајни независни предиктори за поголемиот $E/E'1$ однос се јавија: помалата брзината на движење на митралниот прстен во систола, замена како просек од обата сида (sProsek) и поголемиот број на сегменти со глобален ЛК-лонгитудинален деформитет од < 12% (број на GLS < 12%).

Табела 58. Повеќекратна постепена регресиона анализа на Е/Е' односот на ниво на страничен сид како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients ^a								
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	17,533	1,828		9,593	,000	13,927	21,140
	sProsek	-,866	,269	-,233	-3,216	,002	-1,398	-,335
2	(Constant)	15,819	1,959		8,076	,000	11,954	19,685
	sProsek	-,723	,274	-,195	-2,643	,009	-1,263	-,183
	Broj segmenti so AFI =<12%	,217	,096	,167	2,268	,025	,028	,406

a. Dependent Variable: Eelateral

Притоа, за секој cm/s намалување на sProsek на ниво на меѓукоморна преграда, доаѓа до зголемување на Е/Е' односот за 0.723 единици (95%CI -1.263- (-0.183) (p=0.009) и за секоја единица пораст на број на GLS < 12%, доаѓа до зголемување на Е/Е' односот за 0.217 единици (95%CI 0.028 - 0.406) (p=0.025).



Графикон 17. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на Е/Е' односот на ниво на страничен сид како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.885, што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор. Земено заедно, обете предиктивни варијабли се одговорни за 28.4% на промена на Е/Е' односот на ниво на страничниот сид.

Е/Е' однос земен како просек од обата сида. Резултатите на мултиплата постепена линеарна регресиона анализа, во која Е/Е' односот земен како просек од обата сида го внесовме како зависна варијабла (Е/Е' просек), а

маркерите на систолна дисфункција како независни (дадени на Табела 59 и Графикон 18), покажаа дека како значајни независни предиктори за поголемиот Е/Е'просек однос се јавија: помалата брзината на движење на митралниот прстен во систола, земен како просек од обата сида (sProsek), поголемиот број на сегменти со глобален ЛК-лонгитудинален деформитет од < 12% (број на GLS < 12%) и намален (полош) лонгитудинален деформитет на ЛК (GLS) во надолжниот апикален тришуплински пресек (StrainLVlax).

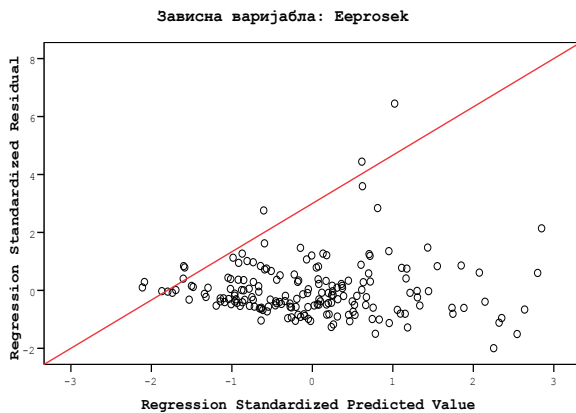
Притоа, за секој cm/s намалување на sProsek, доаѓа до зголемување на Е/Е'просек односот за 0.762 единици (95%CI -1.193- (-0.331) (p=0.001), за секоја единица пораст на број на GLS < 12%, доаѓа до зголемување на Е/Е'просек односот за 0.388 единици (95%CI 0.188 - 0.588) (p=0.0001) и за секој процент намалување (позитивизирање) на процентот на StrainLVlax, доаѓа до зголемување Е/Е' односот за 0.138 единици (95%CI -0.270- (-0.006) (p=0.040).

Табела 59. Повеќекратна постепена регресиона анализа на Е/Е' односот земен како просек од обата сида како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients ^a								
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B		
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	
1	(Constant)	18,908	1,489		12,702	,000	15,971	21,846
	sProsek	-,893)	,219	-,290)	-4,073)	,000	-1,326)	-,461)
2	(Constant)	16,937	1,572		10,772	,000	13,834	20,039
	sProsek	-,729)	,220	-,237)	-3,319)	,001	-1,163)	-,296)
	Broj segmenti so AFI < 12%	,250)	,077	,232)	3,250)	,001	,098)	,401)
3	(Constant)	14,264	2,026		7,040	,000	10,266	18,262
	sProsek	-,762)	,218	-,248)	-3,491)	,001	-1,193)	-,331)
	Broj segmenti so AFI < 12%	,388)	,101	,361)	3,825)	,000	,188)	,588)
	StrainLVlax	-,138)	,067	-,194)	-2,064)	,040	-,270)	-,006)

a. Dependent Variable: Eeprosek

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.800 што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор. Земени заедно, сите предиктивни варијабли се одговорни за 39.4% на промена на Е/Е' односот, земен како просек од обата сида.



Графикон 18. Графички приказ на резултатите од линеарната регресиона анализа на E/E' односот земен како просек од обата сида како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Иако E/E' односот над 15, се смета како одраз на манифестна дијастолна дисфункција и услов за дијагноза на СС-СЕФ, сепак, доколку тој однос е меѓу 8 и 15, за присуство на дијастолна дисфункција се користат дополнителни параметри. Поради тоа направивиме мултипла линеарна регресиона анализа, во која токму тие параметри на дијастолна дисфункција ги поставувавме како зависни варијабли, а параметрите на систолна дисфункција како независни. Резултатите покажаа дека за ЛП-индексираниот волумен, E/A односот, $IVRT/E-e'$ -тау индекс, разликата A_r-A и дијастолниот сиден деформитет, не се издвоија значајни независни предиктори на систолна дисфункција.

Меѓутоа, за поголемата **индексирана ЛП големина (LP/BSA)**, како независни предиктори на систолна дисфункција се издвоија: намаленото изместување на митралниот прстен, земено како просек од четирите сида (MAPSE) и намалениот (полош) лонгитудинален деформитет на ЛК (GLS) во апикален четиришуплински пресек (StrainLV4c) (Табела 60).

Табела 60. Повеќекратна постепена регресиона анализа на индексираната ЛП големина како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients ^a								
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	24,156	1,264		19,111	,000	21,661	26,650
	MAPSEprosek	-,210	,003	-,166	-2,262	,025	-,394	-,027
2	(Constant)	24,075	1,251		19,252	,000	21,607	26,543
	MAPSEprosek	-,310	,102	-,245	-3,033	,003	-,511	-,108
	StrainLV4c	-,084	,038	-,181	-2,243	,026	-,158	-,010

a. Dependent Variable: LPBSA

Притоа, резултатите покажаа дека за секој mm намалување на MAPSE, земен како просек од четирите сида доаѓа до зголемување на LP/BSA за 0.310 mm (95%CI -0.511- (-0.108) (p=0.003) и за секој процент намалување (позитивизација) на StrainLV4c, доаѓа до зголемување на LP/BSA за 0.084 mm (95%CI -0.158- (-0.010) (p=0.026).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите, вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.763, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени заедно, сите предиктивни варијабли се одговорни за 23.3% на промена на E/E' односот земен како просек од обата сида.

За намалената **левопреткоморната индексирана ејекциона фракција** (ЛПЕФ) како независен предиктор на систолна дисфункција, се издвои само намалениот (полош) лонгитудинален деформитет на ЛК (GLS) во апикален четиришуплински пресек (StrainLV4c) (Табела 61).

Табела 61. Повеќекратна постепена регресиона анализа на индексираната ЛПЕФ како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients ^a								
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	18,620	1,322		14,080	,000	16,010	21,229
	StrainLV4c	-,199)	,075	-,194)	-2,659)	,009	-,347)	-,051)

a. Dependent Variable: LAEFi

Притоа, резултатите покажаа дека за секој процент намалување (позитивизација) на StrainLV4c, доаѓа до намалување на ЛПЕФ за 0.199 проценти (95%CI -0.347- (-0.051) (p=0.009).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.944 што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор, а самата варијабла е одговорна за само 19.4% на промената на индексираната ЛПЕФ.

За зголемената **индексирана ЛК маса (ЛКМИ)** како независен предиктор на систолна дисфункција, се издвои само број на сегменти со

глобален ЛК-лонгитудинален деформитет од < 12% (број на GLS < 12%) (Табела 62).

Табела 62. Повеќекратна постепена регресиона анализа на индексираниот ЛК маса како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	127,757	3,043		41,979	,000	121,752	133,762
	Broj segmenti so AFI = < 12%	2,104	,625	,243	3,367	,001	,871	3,337

a. Dependent Variable: LVmassindex

Притоа, резултатите покажаа дека за секоја единица зголемување на бројот на GLS < 12%, доаѓа до зголемување на ЛКМИ за 2.104 g/m² (95%CI 0.871-3.337 (p=0.001).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 2.216 што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор, а самата варијабла е одговорна за само 24.3% на промената на индексираниот ЛК-маса.

За зголемениот **однос меѓу брзина на трансмитралниот проток на рано дијастолно полнење и брзината на пропација на трансмитралниот проток одредена со M/mode (E/Vp)** како независни предиктори на систолна дисфункција се издвоија: редуцираното изместување на митралниот прстен, земено како просек од четирите сида (MAPSE) и намалениот (полош) лонгитудинален деформитет на ЛК (GLS) во апикален двошуплински пресек (StrainLV2c) (Табела 63).

Притоа, резултатите покажаа дека за секој mm намалување на MAPSE земен како просек од четирите сида, доаѓа до зголемување на E/Vp односот за 0.060 единици (95%CI -0.106- (-0.015) (p=0.010) и за секој процент намалување (позитивизација) на StrainLV2c, доаѓа до зголемување на E/Vp односот за 0.016 единици (95%CI -0.032- (-0.000) (p=0.049).

Табела 63. Повеќекратна постепена регресиона анализа на E/Vp односот како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	2,385	,301		7,910	,000	1,790	2,980
	MAPSEprosek	-,047)	,022	-,155)	-2,101)	,037	-,090)	-,003)
2	(Constant)	2,304	,302		7,633	,000	1,708	2,899
	MAPSEprosek	-,060)	,023	-,201)	-2,620)	,010	-,106)	-,015)
	StrainLV2c	-,016)	,008	-,152)	-1,982)	,049	-,032)	,000

a. Dependent Variable: EVp

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.756 што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени заедно сите предиктивни варијабли се одговорни за 21.2% на промена на E/Vp односот.

За намалениот **однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена (S/D)**, како независни предиктори на систолна дисфункција се издвоија: помалата брзината на движење на митралниот прстен во систола на ниво на страничен сид (sLateral), намалениот (полош) лонгитудинален деформитет на ЛК (GLS) во надолжниот апикален двошуплински пресек (StrainLV2c) и присуството на глобален лонгитудинален деформитет од < 12% (Табела 64).

Табела 64. Повеќекратна постепена регресиона анализа на S/D односот како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	1,193	,116		10,282	,000	,964	1,422
	sLateral	,037	,016	,166	2,258	,025	,005	,069
2	(Constant)	1,335	,134		9,936	,000	1,070	1,600
	sLateral	,038	,016	,170	2,338	,020	,006	,069
	StrainLV2c	,009	,004	,149	2,044	,042	,000	,018
3	(Constant)	1,490	,150		9,944	,000	1,195	1,786
	sLateral	,032	,016	,146	2,004	,047	,000	,064
	StrainLV2c	,015	,005	,244	2,920	,004	,005	,025
	<12%	-,215)	,096	-,189)	-2,241)	,026	-,404)	-,026)

a. Dependent Variable: S/D

Притоа за секој cm/s намалување на sLateral, доаѓа до намалување на S/D односот за 0.032 единици (95%CI 0.000- 0.064) (p=0.047), за секој процент намалување (позитивизирање) на StrainLV2c, доаѓа до зголемување S/D односот за 0.015 единици (95%CI 0.005- 0.025) (p=0.004) и за секоја единица присуство на глобален лонгитудинален деформитет од < 12%, доаѓа до намалување на S/D односот за 0.215 единици (95%CI -0.404- (-0.026) (p=0.026).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 2.107 што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени заедно, сите предиктивни варијабли се одговорни за 27.5% на промена на S/D односот.

Маркери на систолна дисфункција како независни предиктори на капацитетот на оптоварување

Капацитет на оптоварување манифестиран со достигнати METс. За утврдување на ехокардиографски параметри на систолна дисфункција, како независни предиктори за функционална онеспособеност манифестирана како намален капацитет на оптоварување, изведовме мултипла постепена линеарна регресиона анализа, во која како зависна варијабла го ставивме бројот на достигнати METс за време на оптоварување, а маркерите на систолна дисфункција ги внесовме како независни варијабли. Резултатите покажаа (Табела 65) дека како независен предиктор за намалениот капацитет на оптоварување, манифестиран во намален број на достигнати METс, се јави бројот на сегменти со ЛК деформитет од < 12% (број на GLS < 12%). Притоа, за секоја единица пораст на број на GLS < 12%, доаѓа до намалување на достигнати METс за 0.116 единици (95%CI -0.198 - (-0.034) (p=0.006).

Табела 65. Повеќекратна постепена регресиона анализа на бројот на достигнати METс за време на оптоварување како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

		Coefficients ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	7,828	,195		40,101	,000	7,442	8,213
	Broj segmenti so AFI =<12%	-,116	,042	-,210	-2,782	,006	-,198	-,034

a. Dependent Variable: METs

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 2.112 што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор и е одговорна за 21.0% на промена на бројот на METс за време на оптоварување.

Капацитет на оптоварување манифестиран со траење на тестот во минути. Во мултиплата постепена линеарна регресиона анализа како зависна варијабла ги ставивме достигнатите минути за време на оптоварувањето, а маркерите на систолна дисфункција ги внесовме како независни варијабли. Резултатите покажаа (Табела 66) идентични резултати, како тие на Табела 65. Како независен предиктор за намалениот капацитет на оптоварување, манифестиран во скратеното време на траење на оптоварувањето, се јави бројот на сегменти со ЛК-деформитет од < 12% (број на GLS < 12%). Притоа, за секоја единица пораст на број на GLS < 12%, доаѓа до скратување на траењето на оптоварувањето за 0.124 минути (95%CI -0.213 - (-0.035) (p=0.007).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 2.104, што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор и е одговорна за 20.7% на промена на минутите време на оптоварувањето.

Табела 66. Повеќекратна постепена регресиона анализа на бројот на достигнати минути за време на оптоварување како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	6,171	,212		29,089	,000	5,752	6,590
	Broj segmenti so AFI =<12%	-,124	,045	-,207	-2,741	,007	-,213	-,035

a. Dependent Variable: minuti

Кацитет на оптоварување манифестиран со процент на капацитет на оптоварување. Во мултиплата постепена линеарна регресиона анализа, како зависна варијабла ги ставивме достигнатите проценти

на капацитетот на оптоварување, а маркерите на систолна дисфункција ги внесовме како независни варијабли. Резултатите покажаа (Табела 67) идентични резултати како тие на Табела 65 и 66. Како независен предиктор за намалениот капацитет на оптоварување, манифестиран во скратеното време на траење на оптоварувањето, се јави бројот на сегменти со ЛК деформитет од < 12% (број на GLS < 12%). Притоа, за секоја единица пораст на број на GLS < 12%, доаѓа до намалување на капацитетот на оптоварување за 1.36 проценти (95%CI - 2.424 - (-0.290) (p=0.013).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-об тест, покажа вредност од 2.305 што потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор и е одговорна за 19.0% на промена на процентите на капацитетот на оптоварување.

Табела 67. Повеќекратна постепена регресиона анализа на достигнати проценти на капацитет на оптоварување како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients ^a								
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	111,161	2,535		43,849	,000	106,156	116,165
	Broj segmenti so AFI =<12%	-1,357	,540	-,190	-2,511	,013	-2,424	-,290

a. Dependent Variable: %

Маркери на систолна дисфункција како предиктори на хронотропен одговор на оптоварување

Хронотропен одговор претставен со промена на срцева фреквенција (Δ СФ). Повеќекратната постепена регресиона анализа, во која како зависна варијабла беше внесена промената на срцева фреквенција (Δ СФ), а параметрите на систолна дисфункција како независни варијабли, покажа (Табела 68) дека за секоја единица единица пораст на број на GLS < 12%, доаѓа до намалување на Δ СФ за 1.27 удари/минута (95%CI -1.982 - (-0.549) (p=0.001).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 1.890, што

потврди дека варијаблата е навистина независен предиктор и е одговорна за 25.9% на промена на срцевата фреквенција за време на оптоварувањето.

Табела 68. Повеќекратна постепена регресиона анализа на промената на срцевата фреквенција за време на оптоварување како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	58,861	1,698		34,658	,000	55,509	62,214
	Broj segmenti so AFI =<12%	-1,266	,363	-,259	-3,488	,001	-1,982	-,549

a. Dependent Variable: DeltaFr

Хронотропен одговор претставен со %МакПСФ.

Повеќекратната постепена регресиона анализа, во која како зависна варијабла беше внесен процентот на со возраст предвидена срцева фреквенција (%МакПСФ), а параметрите на систолна дисфункција како независни варијабли, покажа (Табела 69) дека за секој cm/s намалување на MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity- брзина на движење на митралниот прстен во систола) земен како просек од обата зида (меѓукоморна преграда и страничен ѕид), доаѓа до намалување на %МакПСФ за 1.396 проценти (95%CI 0.032-2.760); (p=0.045).

Табела 69. Повеќекратна постепена регресиона анализа на процентот на со возраста предвидена срцева фреквенција (%МакПСФ) како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли.

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	78,188	4,710		16,599	,000	68,889	87,487
	sProsek	1,396	,691	,154	2,021	,045	,032	2,760

a. Dependent Variable: DeltaFrPercent

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 2.050, што

потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно, одговорни се за 15.4% на промена на %МаксПСФ.

Хромотропен одговор претставен со %СФР. Повеќекратната постепена регресиона анализа, во која како зависна варијабла беше внесен процентот на резерва на срцевата фреквенција (%СФР) и параметрите на систолна дисфункција како независни варијабли, покажа (Табела 70) дека за секој cm/s намалување на MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity- брзина на движење на митралниот прстен во систола) земен како просек од обата седа (меѓукоморна преграда и страничен сид), доаѓа до намалување на %СФР за 3.262 проценти (95%СЈо.466-6.058); (p=0.023).

Проценката на предиктивната вредност на варијаблите вклучени во моделот направена со Dubin-Watson-ов тест, покажа вредност од 2.026, што потврди дека варијаблите се навистина независни предиктори. Земени сите варијабли заедно се одговорни за 17.4% на промена на %СФР.

Табела 70. Повеќекратна постепена регресиона анализа на процентот на резерва на срцева фреквенција (%СФР) како зависна варијабла и ехокардиографските маркери на систолна дисфункција како предиктивни независни варијабли

		Coefficients ^a						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
		B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
1	(Constant)	53,181	9,658		5,507	,000	34,116	72,247
	sProsek	3,262	1,416	,174	2,303	,023	,466	6,058

a. Dependent Variable: HRR%

Маркери на систолна дисфункција како предиктори на резервата на опоравокот на срцевата фреквенција

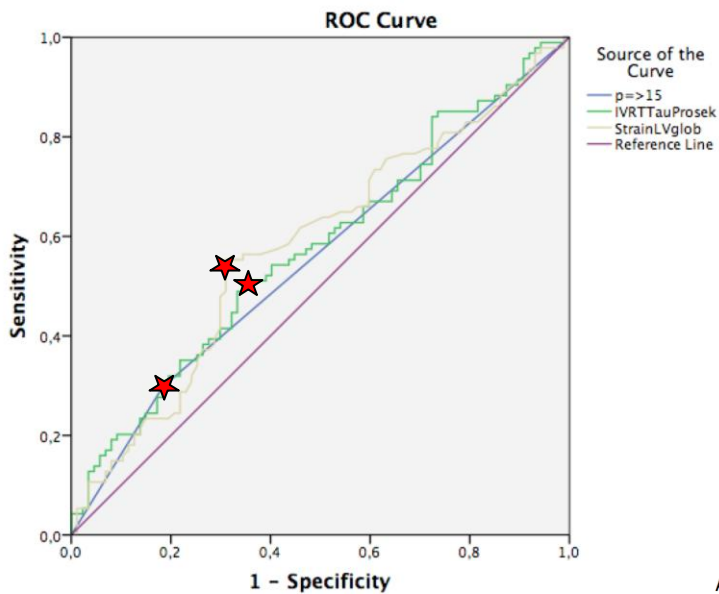
Линеарната регресиона анализа на маркерите на систолна дисфункција, како независни варијабли и резервата на опоравок на срцевата фреквенција, како разлика меѓу максималната фреквенција и онаа, една минута по сопирањето на тестот внесена во анализата како зависна варијабла, не покажаа постоење на каква било меѓузависност што произлегуваше и со претходно добиеното отсуство на каква било нивна корелација.

Х Определување на сензитивноста и специфичноста на маркерите на дијастолна (и/или систолна дисфункција) утврдена ехокардиографски во определување на постоењето на симптоми и капацитетот на оптоварување кај пациенти со сочувана ЛКЕФ

Симптоми

Со цел да утврдиме каква е сензитивноста и специфичноста на маркерите на дијастолна и систолна дисфункција во детерминирањето на симптомите, изразени како NYHA класификацијата, конструиравме ROC криви (Графикон 19), во кои во анализата ги вметнавме параметрите, кои се покажаа како значајни независни предиктори за изразеноста на симптомите: $IVRT/E\text{-}e'\text{-}tau$ индекс, присуството на зголемен E/E' однос од ≥ 15 земен како просек од обата сида (Табела 37) и глобален ЛК-лонгитудинален миокарден деформитет (GLS) земен како просек од трите пресеци (Табела 56). Притоа, ареата под ROC кривата за E/E' однос од ≥ 15 , земен како просек од обата сида, беше 0.557 (95%CI 0.473-0.641), без статистичка значајност од $p=0.186$, за $IVRT/E\text{-}e'\text{-}tau$ индексот беше 0.576 (95%CI 0.493-0.659), со гранична статистичка значајност од $p=0.078$ и за глобален ЛК-лонгитудинален миокарден деформитет (GLS), земен како просек од трите пресеци, беше 0.583 (95%CI 0.499-0.666), со гранична статистичка значајност од $p=0.057$. Ова значи дека присуството на E/E' односот од ≥ 15 , земен како просек, има способност во 55.7%, $IVRT/E\text{-}e'\text{-}tau$ индексот во 57.6% и GLS, земен како просек во 58.3% на сите можни парови на субјекти да предвиди кој од нив ќе има поизразена клиничка експресија на болеста, односно поголема NYHA класа.

Оптималната сензитивност/специфичност се добива од точката (обележана со црвена ѕвездичка) најблиску до горниот лев агол на кутијата. Така, оптималната сензитивност за E/E' однос од ≥ 15 , земен како просек изнесуваше 57%, а специфичноста (1-30) 70%, за $IVRT/E\text{-}e'\text{-}tau$ индексот сензитивноста изнесуваше 30%, а специфичноста (1-20) 80%, додека сензитивноста за GLS, земен како просек изнесуваше 50%, а специфичноста (1-35) 65%.



Графикон 19. ROC крива на предиктивните варијабли за клиничка експресија на болеста артикулирана во NYHA класа.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
p=>15	,557	,043	,186	,473	,641
IVRTTauProsek	,576	,042	,078	,493	,659
StrainLVglob	,582	,043	,057	,499	,666

The test result variable(s): p=>15, StrainLVglob has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

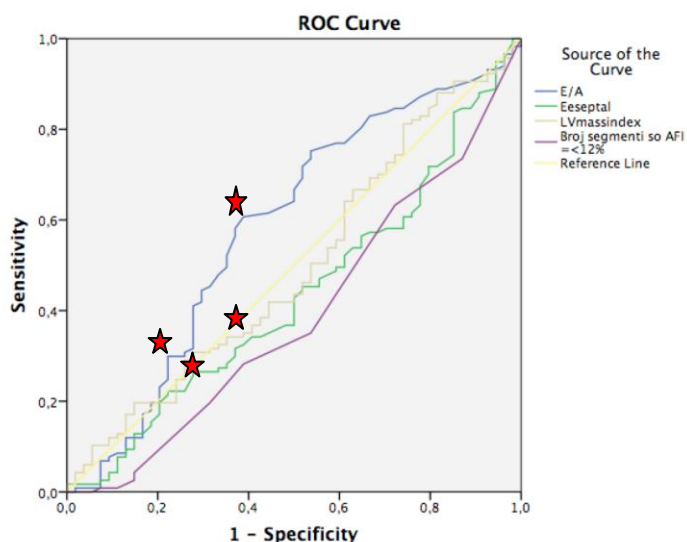
b. Null hypothesis: true area = 0.5

Капацитет на оптоварување

Сакајќи да ја провериме сензитивноста и специфичноста на варијаблите на дијастолната и систолна дисфункција како независни предиктори за функционална онеспособеност, манифестирана како намален капацитет на оптоварување, артикулиран во бројот на достигнати METс за време на оптоварување, конструиравме ROC крива (Графикон 20), со сите значајни независни предиктивни варијабли претходно дадени на Табела 49 и Табела 65.

Ареата под ROC кривата за Е/А односот на трансмитралниот проток беше 0.585 (95%CI 0.489-0.682), со гранична значајност од $p=0.074$, за Е/Е' односот на ниво на меѓукоморната преграда беше 0.435 (95%CI 0.343-0.527), без значајност од $p=0.173$, за ЛК-маса, нормализирана на површина на телото беше 0.498 (95%CI 0.404-0.592), без значајност $p=0.970$ и за бројот на сегменти со GLS од $< -12\%$ беше 0.390 (95%CI 0.299-0.482), со значајност од $p=0.021$. Што

значи, поголемиот Е/А односот на трансмитралниот проток има способност во 58.5%, Е/Е' однос на ниво на меѓукоморната преграда во 43.5%, ЛК-маса, нормализирана на површина на телото, во 49.8% и бројот на сегменти со GLS <- 12%, во 39.0% на сите можни парови на субјекти, да предвиди кој од нив ќе има помал капацитет на оптоварување изразен како МЕТ-си.



Графикон 20. ROC крива на дијастолните и систолни предиктивни варијабли на капацитетот на оптоварување манифестиран како достигнати МЕТс.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
E/A	,585	,049	,074	,489	,682
Eeseptal	,435	,047	,173	,343	,527
LVmassindex	,498	,048	,970	,404	,592
Broj segmenti so AFI <= 12%	,390	,047	,021	,299	,482

The test result variable(s): E/A, Eeseptal, LVmassindex, Broj segmenti so AFI <= 12% has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Оптималната сензитивност за Е/А односот на трансмитралниот проток изнесуваше 60%, а специфичноста (1-40) 60%; за Е/Е' односот на ниво на меѓукоморната преграда сензитивноста изнесуваше 20%, а специфичноста (1-20) 80%; за ЛК-масата, нормализирана на површина на телото, сензитивноста изнесуваше 20%, а специфичноста (1-18) 82% и за бројот на сегменти со GLS <- 12%, сензитивноста изнесуваше 25%, а специфичноста 58%.

Дискусија

I Базални карактеристики на испитуваната популација

Дијагноза на СС-СЕФ

Критериумите за вклучување во студијата, односно исполнување на критериуми за постоење на срцева слабост со сочувана ЛКЕФ (СС-СЕФ), беа исполнети кај 183 пациенти. Според Препораките на ESC (European Society of Cardiology) за срцева слабост од 2012 година, дијагнозата на срцева слабост со сочувана ЛКЕФ (СС-СЕФ) бара да бидат задоволени три состојби:⁷ Присуство на симптоми типични за срцева слабост (диспнеа, интолеранција на напор, пароксизмална ноќна диспнеа), нормална или само малку намалена ЛКЕФ и отсуство на дилатација на ЛК, како и постоење на релевантно структурно срцево заболување (ЛК-хипертрофија или дилатација на лева преткомора) и/или дијастолна дисфункција. Според оваа дефиниција, знаците типични за срцева слабост не мора да се присутни воопшто, особено во раната фаза на болеста, како и кај пациенти кои примаат диуретици. Во нашиот примерок на испитувана популација сите пациенти имаа симптоми на срцева слабост и/или интолеранција на напор, сочувана ЛК-ејекциона фракција (> 55%) и различен степен на дијастолна дисфункција.

Симптомите на интолеранција на напор и диспнеа при напор, без видливи знаци за конгестија (периферни едеми, белодробни крепитации) може да упатуваат дека се работи за срцева слабост, но тие се многу неспецифични и можат да се препишат на разни други проблеми, кои не се поврзани со срцето (Слика 4).^{13, 76, 88-90} Сагуана и сор.⁸⁹ истакнуваат дека кај повеќето од пациентите постои барем уште едно алтернативно објаснување за симптомите, како што е гојазност или белодробна болест. Но, многубројните причини за диспнеа (пр. гојазност, ХОББ, СС-СЕФ) може да коегзистираат кај ист пациент⁹¹ и присуството на една причина, не ја исклучува другата. Од друга страна, пак, во практиката би можело и една состојба на декондиционирање, поради коешто се јавува интолеранција и диспнеа на напор да се дијагностицира како СС-СЕФ, ако дијагнозата се базира само врз симптомите и евентуално и знаците во присуство

на сочувана ЛКЕФ. Поради тоа бројни истражувачи истакнале дека во практиката и кај пациенти вклучени во истражувањата, можеби СС-СЕФ и пречесто се дијагностицира. ^{89, 90} Така, овој висок ризик од лажно позитивна дијагноза на СС-СЕФ бил илустриран во CHARМ-Preserved Trial (Candesartan in Heart Failure–Preserved), во која биле следени пациенти со диспнеа (New York Heart Association- NYHA classes II-IV), анамнеза за хоспитализации и ЛКЕФ >40%. Ехокардиографската субстудија од оваа студија (CHARMES), покажала дека половина од следените пациенти имале ЛК-дијастолна дисфункција. ⁴⁹ Овие пациенти имале значајно полоша прогноза во однос на оние пациенти без ЛК-дијастолна дисфункција.

Поради тоа, за да се избегне ниска специфичност кога се дијагностицира СС-СЕФ, диспнеата и интолеранцијата на напор, како и нормалната ЛКЕФ, потребно е да бидат придружени со објективни знаци за постоење на ЛК-дијастолна дисфункција, проценета со инвазивни методи или најчесто со неинвазивни ехокардиографски методи. Овие мерења се содржани во најновите критериуми за дијагноза на дијастолна срцева слабост, препорачани од Европските асоцијации за срцева слабост и кардиологија, а коишто прозлегоа од фактот што ткивниот доплер и натриуретичните пептиди станаа неодминливи методи во секојдневната клиничка практика (Слика 3). ⁵ Согласно овие обновени критериуми, три услови мора да бидат исполнети за дијагноза на СС-СЕФ: 1) Симптоми и знаци на СС; 2) ЛКЕФ \geq 50% кај недилатирана ЛК (ЛК-крајно-дијастолен волумен од <97 ml/m², кој е гранична вредност меѓу умерено и сериозно абнормален ЛК-волуменски индекс, според препораките за коморна квантификација од страна на American Society of Echocardiography ⁹⁷); и 3) Дијастолна ЛК-дисфункција, чија што главна манифестација е покачениот ЛК-притисок на полнење.

Имајќи го ова предвид, нашата испитувана популација од 183 пациенти во потполност ги исполни критериумите за дијагноза на СС-СЕФ, согласно алгоритмот даден на Слика 3. Сите пациенти имаа интолеранција и/или диспнеа при напор, сочувана ЛКЕФ и ЛК-дијастолна дисфункција. Знаци за срцева слабост не постоеа кај ниту еден од пациентите, кои беа предмет на

нашето испитување. Меѓутоа, 43 од пациенти имаа зголемен ЛК-притисок на полнење, манифестиран со зголемена просечна вредност на Е/Е' односот од > 15, додека кај останатите кај кои оваа вредност изнесуваше од 8-15, беа применети другите критериуми за уточнување на постоење на изразена дијастолна дисфункција. ⁵ Така, 87 (47.5%) од нив имаа зголемен ЛП волумен, нормализиран за површина на телото од > 40 ml/m²; 167 (91.3%) имаа зголемена ЛК-маса, нормализирана за површина на телото (>115.0 g/m² за мажи и >95 g/m² за жени); 34 (18.6%) имаа зголемена разлика во траењето на реверзниот систолен преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење од > 30 ms; и 6 пациенти (3%) имаа Е/А однос < 0.5 (Графикон 1).

Демографски, антропометриски податоци и ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања

Пациентите беа на просечна возраст од 62.31 ± 10.0 години и доминираа оние од женски пол (111 жени, односно 60.7% и 72 мажи, односно 39.3%). Споредбата на возраста по пол, покажа дека жените со СС-СЕФ се, статистички значајно, на повисока возраст од мажите (p=0.001, Табела 4).

Проценката на индексот на телесната маса, покажа дека се работи за популација, која влегува во оние со прекумерна телесна тежина (од 25.0-29.9 kg/m²) и тој не се разликуваше кај пациентите поделени по пол (p=304). Од 183 испитаници, 159 пациенти (86.88%) имаа BMI ≥ 25 kg/m², односно 77 пациенти (42.08%) имаа BMI ≥ 30 kg/m². Во однос на обемот на струкот, пак, како мерка на постоење на абдоминална гојност, резултатите покажаа дека во просек сите пациенти имаат зголемен обем, со тоа што кај жените тој обем значајно ги надминуваше граничните вредности, според дефиницијата на Интернационалната Федерација за дијабетес (ИДФ) ¹⁵⁹ од 2005 година (80 cm кај жени и 94 cm кај мажи).

Ризик факторите за кардиоваскуларни заболувања беа застапени во висок процент кај пациентите со СС-СЕФ (Табела 5). Застапеноста на бројот на ризик фактори даден е на Графикон 2. Најмногу од пациентите имаа 3 ризик фактори

(84 пациенти/45.9%), два ризик фактори имаа 51 пациент (27.9%), четири имаа 37 пациенти (20.2%) а сите пет беа застапени кај 9 пациенти (4.9%). Еден ризик фактор беше присутен само кај 2 пациенти (1.1%). Дијабетес мелитус беше присутен кај 93 пациенти (50.8%), додека артериската хипертензија и дислипидемијата беа присутни речиси кај сите пациенти (96.7%, 95.1%, последователно).

Нашите резултати се во согласност со оние од литературата, во која е објавено дека пациентите со СС-СЕФ се постари, повеќето од женски пол, со зголемена телесна тежина, најчесто со артериска хипертензија и дијабетес мелитус, поретко со коронарна артериска болест (КАБ), во споредба со оние со срцева слабост и редуцирана ЛКЕФ.^{2,3} Популационо-базираните студии покажале дека меѓу возрасните со срцева слабост, повеќето имаат сочувана ЛКЕФ (СС-СЕФ) и анамнеза за артериска хипертензија. Дури некои сметаат дека СС-СЕФ всушност претставува акцелирирана хипертензивна болест на срцето.⁸⁸ Постоењето на исхемија и дијабетес се исто така важни. Во студија од Хонг Конг беше јасно назначено дека преклопувањето на хипертензијата, исхемијата и дијабетот е честа појава кај пациенти со СС-СЕФ.² И двете клинички рандомизирани студии, кои ги споредувале карактеристиките на пациентите со срцева слабост, со и без редуцирана ЛКЕФ (Digitalis Investigation Group-DIG и Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-CHARM), слично како и епидемиолошките, покажале дека пациентите со СС-СЕФ се почесто од женски пол, постари, со артериска хипертензија (преваленца над 88%), но и со зголемена преваленција на гојност (преваленца на ВМІ типично над 30 kg/m² во 40% од случаи, што во потполност одговара на нашите резултати).^{53, 83, 84, 86, 177-179}

Натаму, епидемиолошките студии покажуваат дека дијабетес мелитус е присутен кај 30-40% од пациентите со СС-СЕФ,³ што е исто така во согласност со нашата студија, каде изнесуваше 50.8%. Се смета дека кај пациентите со дијабетес мелитус многубројни патофизиолошки процеси придонесуваат кон зголемена дијастолна дисфункција (на пр. депонирање на колаген, нарушен транспорт на калциум и др.), кои процеси се поизразени кај оние со сочувана

ЛКЕФ во споредба со оние, каде постои редуцирана ЛКЕФ.¹⁸⁰

Што се однесува, пак, до коронарната артериска болест (КАБ), таа во нашето испитување беше присутна кај 31 пациент (16.9%) со СС-СЕФ, што одговара на резултатите од студиите во кои присуството на КАБ е значајно помало, во однос на пациентите со редуцирана ЛКЕФ. Меѓутоа, за реалната бројка на застапеност на КАБ во нашата испитувана популација не може со сигурност да зборуваме, затоа што кај сите пациенти не е направена коронарна ангиографија, туку кај сите пациенти е направен коронарен стрес тест, кој во случај на отсуство на КАБ е оценет како негативен. Кај 11 пациенти (6.0%) дијагностицирани како СС-СЕФ, кои претходно немале КАБ е утврдено постоење на КАБ и кај 5 од нив е извршена перкутаната ревакуларизација.

Од литературата е познато дека кај пациентите со КАБ дијастолната дисфункција се јавува рано, кога уште не дошло до клиничка манифестација на болеста, значи во релативно асимптоматската фаза, микроваскуларна фаза или фаза, кога болеста не може да биде препознаена поради релативно атипичните за КАБ-симптоми (интолеранција на напор, диспнеа), а дијагностицирана е како СС-СЕФ.^{76, 181} Во прилог на ова, зборува и фактот што во една студија 15% на пациенти, претходно дијагностицирани како СС-СЕФ, биле примени во болница поради нестабилна АП за време на следење од 38 месеци.¹⁸²

Како и останатите, Morris и сор.¹¹⁵ нашле во испитуваната популација на пациенти со СС-СЕФ висока честота на дијабетес мелитус, гојност, артериска хипертензија, анамнеза за КАБ и изразена ЛКХ, кои биле поврзани со систолна и дијастолна дисфункција и механичка дисинхронија на ЛК.

Значи, возраста, артериската хипертензија и најверојатно дијабетес мелитус стојат во основа на супстратот, врз кој полека, со години, се развива СС-СЕФ, која со губиток на контрактилната резерва, дијастолната резерва, хронотропноста, вазодилатацијата и ендотелната функција води кон развој на манифестна срцева слабост со редуцирана ЛКЕФ.

Електрокардиографски промени кај пациенти со СС-СЕФ

Електрокардиографски левокоморната хипертрофија (ЛКХ) беше присутна кај 24 пациенти (13.1%), ST-T промени во контекст на облик на

напрегање беа присутни кај 14 пациенти (13%), продолжување на QRS комплексот од 0.12 s беше забележано кај 8 пациенти (4.4%), а БЛГ кај 2 пациенти (1.1%).

Во општата популација продолжување на QRS од комплексот и/или блок на левата гранка на His (БЛГ), е присутно кај <1% средовечни со пораст до 5-17% кај оние над 80 години, почесто кај мажи, присутна срцева слабост, КАБ, артериска хипертензија и ЛКХ, а е поврзано со полоша прогноза. Кај пациентите со редуцирана ЛКЕФ, продолжување на QRS комплексот и/или БЛГ се присутни кај речиси 50% од пациентите и се поврзани со зголемен морталитет.¹⁸³ Во студијата на Lund и сор.,¹⁸³ која анализираше 25.171 пациенти со срцева слабост, на средна возраст од 74.6 год. од Swedish Heart Failure Registry, продолжување на QRS комплексот е забележано кај 18% од пациентите со СС-СЕФ, што е повисок процент од оној, кај општата популација. Ваквата преваленца го наметнува заклучокот дека клеточната и коморна хипертрофија, фиброза на системот на спроведување и на миокардот, миокардната исхемија и дијастолната дисфункција, придонесуваат кон продолжување на QRS комплексот, без оглед на сочуваната/нормална ЛКЕФ. Истите автори наметнуваат заклучок дека продолжувањето на QRS комплексот корелира со степенот на дијастолна дисфункција, но не и со големината на ЛКЕФ и дека претставува независен ризик фактор за појава на идни несакани збиднувања, вклучително и смрт.^{183, 184} Ваквите сознанија во иднина треба да бидат потврдени со големи, рандомизирани студии.

Придружни нарушувања и/или заболувања и СС-СЕФ

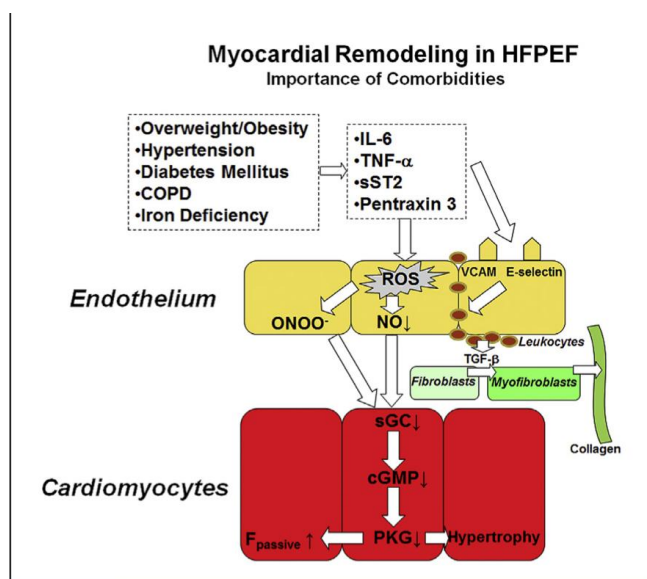
Испитувањето на крвта покажаа просечно нормални вредности на хемоглобинот (142.69 ± 12.84 g/L), што значи дека анемијата како придружно заболување беше отфрлена. Исто така, спирометриското тестирање покажа просечно уредни параметри кај сите испитани (околу 50%) пациенти (Табела 6). Ова е значајно, затоа што симптомите на СС-СЕФ не можеа да бидат припишани на друго заболување, а истовремено анемијата и/или хроничната опструктивна белодробна болест (ХОББ) не можеа да влијаат врз прогнозата на нашите пациенти.

Од литературата е познато дека анемијата, субклиничката бубрежна дисфункција, хипоалбуминемијата, нарушената белодробна функција и системска инфламација даваат симптоми, слични на тие при СС-СЕФ, а може да доведат до појава и особено прогресија на манифестната срцева слабост. Притоа, бубрежната дисфункција и анемијата се повеќе поврзани со ризикот од срцева слабост со редуцирана ЛКЕФ (кардио-ренален синдром), додека најчест несрцев предиктор за инциденцијата на СС-СЕФ е опструкцијата на дишните патишта. Ова е поддржано со големите епидемиолошки студии, кои покажале висока преваленца на белодробно заболување кај пациентите со СС-СЕФ, односно често удружено постоење на СС-СЕФ и ХОББ. Ова е потврдено и со наодите од студијата Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), во која е потврдена поврзаноста на опструкцијата на дишните патишта и нарушеното ЛК-полнење.^{91, 185}, а патем се зема предвид и дека субклиничка белодробна болест се карактеризира со инфламација од помал степен, но која може да доведе до прогресија на атеросклерозата и миокардна дисфункција.^{186, 187} Затоа, за да не се направи замена на дијагнозите, во евалуацијата на пациентите со СС-СЕФ се препорачува и спирометриско тестирање.

Во однос, пак, на анемијата Brucks и сор.¹⁸⁸ покажале голема преваленција на анемија (42%) кај пациентите со СС-СЕФ, но таа не се претставувала значаен ризик фактор за полошо преживување. Меѓутоа, во други 2 големи студии, сепак, анемијата се покажала како независен ризик фактор за долгорочна смртност, без оглед дали пациентите имале редуцирана или сочувана ЛКЕФ.^{46, 189} О'Меара и сор.¹⁹⁰ објавиле резултати од субстудијата SHARM, со 1069 пациенти со СС-СЕФ од вкупно 2653 со срцева слабост, кои исто така покажале дека анемијата се јавила како независен ризик фактор за смртност, без оглед на ЛКЕФ. Уште поинтересно се покажало дека нивото на хемоглобинот било инверзно поврзано со нивото на ЛКЕФ.

Како дел од најновата патофизиолошка основа на СС-СЕФ, предложена од Paulus и сор.,¹⁸⁷ придружните нарушувања и/или заболувања кои се застапени во висок процент кај пациентите со СС-СЕФ, играат битна улога во развојот на СС-СЕФ. Најважни се зголемената телесна тежина/гојност, артериската

хипертензија, дијабетес мелитус, ХОББ, анемија и хроничната бубрежна болест. Сите овие придружни заболувања имаат моќ да предизвикаат состојба на системско воспаление, а најочито е при ХОББ. При стомачна гојност, масното ткиво е инфилтрирано од макрофаги, кои предизвикуваат состојба на системско воспаление поради секреција на про-воспалителни цитокини. Во артериска хипертензија сензитивна на сол, големиот внес на сол доведува до системски оксидативен стрес, најверојатно поради продукција на про-воспалителни цитокини. Анемијата, исто така, доведува до имун одговор и оксидативен стрес. Оваа состојба на системско воспаление, предизвикана од придружните нарушувања/заболувања, се детектира со присуство на високо ниво на циркуирачки интерлеукин 6 (IL-6) и тумор некротизирачки фактор алфа (TNF- α) и претставува карактеристика на СС-СЕФ, но не и на срцева слабост со редуцирана ЛКЕФ. Натаму, состојбата на системско воспаление доведува до ендотелно коронарна микроваскуларно воспаление, кое ја намалува биорасположивоста на азотниот оксид (NO), содржината на цикличниот гванозин монофосфат (сGMP) и активноста на протеин киназа G (PKG) во соседните кардиомоноцити (Слика 16).



Слика 16. Учество на придружни заболувања во миокардна дисфункција и ремоделирање при СС-СЕФ.¹⁸⁷

Намалената активност на PKG фаворизира развој на хипертрофија и кардиомиоцитна крутост, што заедно со интерстицијалната фиброза крајно

доведува до зголемена ЛК-дијастолна крутост и појава на срцева слабост. Ова ремоделирање при СС-СЕФ се разликува од ремоделирањето при срцева слабост со редуцирана ЛКЕФ, каде што ремоделирањето е резултат на смртта на кардиомиоцитите (апоптоза, некроза), поради оксидативниот стрес кој се создава во нив како резултат на исхемија, инфекција или интоксикација.

Оваа нова СС-СЕФ парадигма сугерира во дијагнозата на СС-СЕФ да се користат антропометриски мерења, утврдување на постоење на коморбидитети и проверка на плазма маркери на оксидативен стрес или воспаление.

II Ехокардиографски карактеристики

Проценка на ЛК систолна функција со 2Д ехокардиографија, М-mode, Ткивен доплер и strain анализа

Резултатите од направената 2Д-ехокардиографија кај 183 пациенти дијагностицирани како СС-СЕФ, покажаа дека имаа нормални внатрешни димензии на ЛК, нормални ЛК-крајно-сistolни и крајно-дијастолни волумени, нормализирани за површината на телото ($45.43 \pm 11.47 \text{ ml/m}^2$ за мажи; $15.67 \pm 5.84 \text{ ml/m}^2$ за жени) и сочувана ЛКЕФ, со средна вредност од 66.07%. Постојење на сочувана ЛК-сistolна функција се потврди и со вредностите на изместувањето на митралниот прстен (MAPSE), проценувани со М-моде, кои беа нормални во просек ($13.45 \pm 2.03 \text{ mm}$), со нормален ударен волумен ($73.15 \pm 19.68 \text{ ml/удари}$) и срцев индекс нормализиран за површината на телото ($7.31 \pm 1.95 \text{ L/min/m}^2$) (Табела 7).

Според критериумите за дијагноза на СС-СЕФ,^{5, 7} еден од условите е постоење на ЛКЕФ од $\geq 50\%$, кај недилатирана ЛК (ЛК крајно-дијастолен волумен нормализиран со површината на телото $< 97 \text{ ml/m}^2$), што беше случај и со нашата испитувана популација. Меѓутоа, она што се знае е дека ЛКЕФ е несигурна мерка за контрактилната состојба на ЛК, со оглед на тоа што е подложна на влијанија на оптоварувањата и ремоделирање на ЛК^{6, 18}, такашто таа е поточна мерка за коморно-артериското спојување, отколку за проценка на контрактилност.¹⁵ Поради тоа, последниве години голем број испитувања се фокусираа на утврдување на постоење на ЛК-сistolна дисфункција кај пациенти со дијастолна дисфункција и сочувана ЛКЕФ.^{14, 28, 29, 53, 54, 191-195} Се

смета дека присутната редукција на лонгитудиналната компонентна на ЛК-систола функција, се компензира со зголемување на циркумференцијална и/или радијална компонентна, со што се одржува нормалната ЛКЕФ. Натаму, утврдено е дека кај пациентите со нарушена лонгитудинална компонента на ЛК-систола функција постои зголемување на маркерите на миокардна фиброза, а истата е докажана со користење и на срцевата магнетна резонанца, што е пак детерминантна на ЛК-дијастолна дисфункција. Така, овие наоди сугерираат дека миокардниот фиброзен процес може да доведе до рана ЛК-контракциона дисфункција, кога ЛКЕФ е сèуште нормална и кога ЛК-функционални абнормалности, се чини дека ги зафаќаат само дијастолните карактеристики на миокардот.

Земајќи го ова предвид, Wenzelburger и сор.¹⁹⁶ како едноставен, лесен за мерење, а сензитивен параметар за проценка на систола функција кај пациентите со СС-СЕФ го понудија изместувањето на митралниот прстен (MAPSE), проценуван со М-моде. Тие заклучија дека MAPSE корелира со другите софистицирани методи за мерење на ЛК-систола функција (ТДИ, лонгитудинален strain), како и со дијастолните параметри за изразеност на дијастолната дисфункција, и е редуциран кај пациентите со СС-СЕФ како во мирување, а уште повеќе при оптоварување и покрај сочуваната ЛКЕФ. Средната вредност на MAPSE од ≥ 10 mm била поврзана со сочувана ЛКЕФ ($\geq 55\%$), со сензитивност од 90-92% и специфичност од 87%, додека средната вредност на MAPSE од < 8 mm била поврзана со редуцирана ЛКЕФ ($< 50\%$), со специфичност од 82% и сензитивност од 98%.¹⁹⁷

Хистолошките испитувања ја потврдија комплексноста на ориентацијата на миокардните влакна, такашто лонгитудиналните и циркумференцијални влакна континуирано варираат во нивната ангулација низ ЛК-сид. MAPSE се должи на контракција на (субендокардните и субепикардните) лонгитудинални влакна и претставува вкупно скратување на целиот сид, додека ЛКЕФ, во зависност од тоа како се проценува, ја претставува контракцијата на радијалните/циркумференцијалните влакна (ако се проценува по формулата на Teichholz), односно е резултат на сите компоненти (кога се проценува по

методот на Simson), но никогаш не ја претставува само лонгитудиналната функција.¹⁹⁷ Испитувањата кај пациентите со артериска хипертензија, покажаа дека MAPSE е сигнификантно редуциран и покрај сочуваната ЛКЕФ, при што како можен механизам се споменува микроциркулаторната дисфункција во субендокардот на ЛК што доведува до редукција на лонгитудиналната миокардна контрактилна моќ и со тоа и редукција на MAPSE.¹⁹⁷ Petrie и сор.²⁸ најдоа дека меѓу 21 и 33% од испитаниците со сомнеж за срцева слабост, но со сочувана ЛКЕФ, имаат редуцирано MAPSE. Ова нарушување на контрактилната функција на ЛК лонгитудинални влакна, може да претходи на дисфункцијата на циркумференцијалните влакна на ЛК кај пациентите со артериска хипертензија, поради постоење на ЛК-хипертрофија и сидниот стрес. Така може да се објасни “раното” нарушување на лонгитудиналната функција (MAPSE), во услови на сочувана циркумференцијална и радијална функција (ЛКЕФ).¹⁹⁷ Исто така, познато е дека губиток на лонгитудиналното движење на ЛК е најочигледна промена поврзана со стареењето, а радијалното скратување е зголемено во раната фаза на дијабетес мелитус и хипертензивната болест на срцето.^{14, 29, 191, 198} Натому, засновано врз математички модел, Maciver и сор.¹⁹⁹ покажаа дека сочувувањето на ЛКЕФ најверојатно се должи на зголемената мускулна маса и зголеменото радијално здебелување на коморниот сид, што се јавува како компензација на намаленото лонгитудинално скратување. Така, значајно е да се спомене дека поврзаноста на MAPSE со ЛКЕФ е валидна само ако се однесува на нормална или дилатирана ЛК, додека корелацијата е послаба при постоење на ЛК-хипертрофија што ја објаснува редукцијата на MAPSE при постоење на концентрична ЛК хипертрофија.¹⁹⁷ Како и да е, и покрај тоа што MAPSE не зависи од оптоварувањето, малите локализирани абнормалности (мали полиња на фиброза)¹⁹⁵ не можат да бидат детектирани, со оглед на тоа што се проценува само целиот сид.¹⁹⁷

Во нашата испитувана популација, сепак, ние не успеавме генерално да демонстрираме редукција на MAPSE под референтните вредности од 10 mm (Табела 7), но, што е не помалку важно, резултатите покажаа дека пациентите со СС-СЕФ кои имаат однос $E/E' \geq 15$, мерен на кое било ниво, имаат и статистички

значајно поголема редуција на MAPSE, во однос на пациентите со $E/E' < 15$ (Табела 22-24). Регресионите анализи од своја страна, пак, потврдија дека како независни предиктори за редуција на MAPSE, земен како просек од четирите сида се јавија: зголемувањето на E/E' односот на ниво на меѓукоморна преграда ($p=0.011$; Табела 57, Графикон 16), зголемувањето на индексаната ЛП-големина ($p=0.003$; Табела 60) и зголемувањето на односот меѓу брзина на трансмитралниот проток на раното дијастолно полнење и брзината на пропација на трансмитралниот проток одредена со $M/\text{mode } (E/V_p)$ ($p=0.010$; Табела 63).

Ваквите резултати само потврдуваат дека тенденцијата кон помало лонгитудинално изместување на митралниот прстен кон врвот на ЛК, како одраз на субклиничка ЛК-систола дисфункција, е поврзано со поизразена и/или хронична ЛК-дијастолна дисфункција што се манифестира како зголемен ЛК-притисок на полнење, дилатирана индексана ЛП и/или зголемен E/V_p однос, односно индиректно зголемен белодробен капиларен притисок.

Размислувајќи во контекст на постоење на евентуална систола дисфункција, во последниве десетини години се објавија резултатите на низа студии, кои покажаа дека регионалните мерки на систола функција, одредени со ткивен Доплер (ТДИ), се нарушени кај СС-СЕФ и покрај нормалната ЛКЕФ.^{6, 14, 29, 54, 104, 200, 201} Така Yu и сор.¹⁴ покажа дека 14% од пациентите со асимптоматска дијастолна дисфункција и 52% од пациентите со дијастолна срцева слабост имаат редуцирана лонгитудинална MAPSV. Yip и сор.²⁹ покажаа дека кај пациентите со дијастолна срцева слабост, MAPSV било под нормалната референтна вредност, во споредба со здрави контроли без оглед на возраста. Во студијата на Bruch и сор.,²⁰⁰ авторите направија обид за дискриминација на пациентите со дијастолна дисфункција и контролните, условно здрави испитаници, користејќи за MAPSV (S') пресечна точка (cut-point) од $< 7.95 \text{ cm/s}$, при што пациентите со дијастолна дисфункција биле одвоени од контролите со сензитивност и специфичност од 83%.

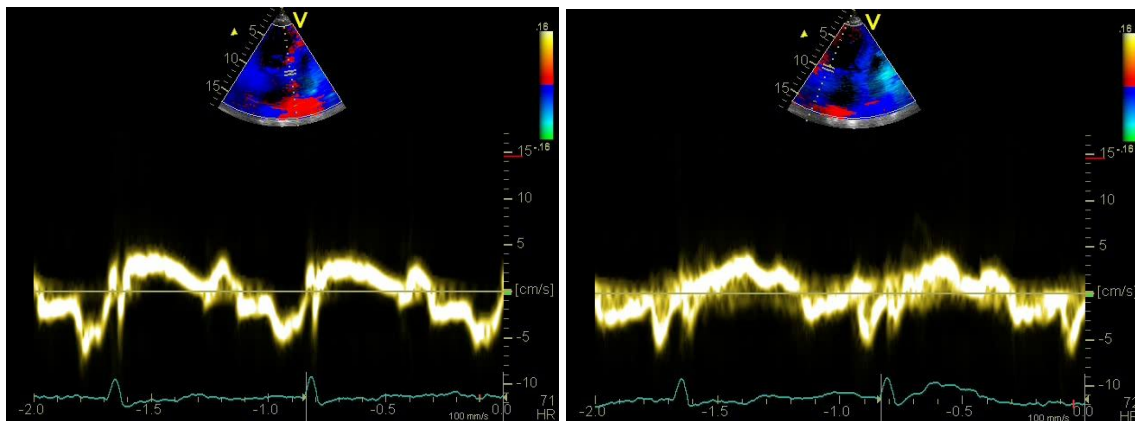
Но, во низа пресечни студии исто така покажано е дека постои позитивна корелација меѓу MAPSV и ЛКЕФ. На пример, Gulati и сор.²⁰¹ покажаа дека во

популација со различни срцеви заболувања MAPSV, мерена како просек од шест места на ниво на митралниот прстен, добро корелира со ЛКЕФ ($r=0.85$). Nagueh и сор.¹⁰⁴ исто така објавија дека MAPSV, мерен на ниво на страничниот сид, има добра корелација со ЛКЕФ, односно дека мерен на кое било ниво има позитивна корелација со dp/dt и ЛКЕФ, кај пациентите со дилатациона кардиомиопатија и артериска хипертензија.²⁰² Особено е важно да се напомене дека редукција на MAPSV може да постои кај пациентите со артериска хипертензија, кои сè уште имаат сочувана ЛКЕФ мерена со конвенционалните методи.²⁰³ Исто така, во литературата е покажано постоење на негативна корелација меѓу MAPSV и нивото на мозочен натриуретичен пептид (BNP), укажувајќи дека постои поврзаност меѓу развојот на срцева слабост и редуцираната MAPSV.^{29, 204, 205} Натаму, миокардната исхемија може да доведе исто така до редукција на MAPSV како во мирување, така и при оптоварување, особено онаа што се случува во субендокардниот слој.^{203, 205} Ова значи дека коморната надолжна оска е чувствителна мерка на коморната систолна функција, која е засегната порано од циркумференцијалната оска, со оглед на тоа што ја отсликува субендокардната позиција на лонгитудиналните влакна кои така позиционирани се од своја страна чувствителни на исхемија, ЛК-хипертрофија, миокардна фиброза и други абнормалности на активација и релаксација, односно на хемодинамско оптоварување.^{28, 29, 54, 195}

Резултатите од нашето испитување покажаа дека брзината на лонгитудиналното движење на митралниот прстен во систола, проценета со помош на ТД-визуелизација (MAPSV), е редуцирана како на ниво на меѓукоморната преграда (6.39 ± 1.27 cm/s), така и на ниво на страничниот сид (6.98 ± 1.57 cm/s), односно како просек од обата сида (6.69 ± 1.18 cm/s), што оди во прилог на постоење на супклиничка систолна дисфункција (Табела 7) (Слика 17).

Натаму, резултатите покажаа дека пациентите со СС-СЕФ кои имаат однос $E/E' \geq 15$, мерен на кое било ниво, имаат и статистички значајно поголемата редукција на MAPSV, мерена исто така на кое било ниво во однос на пациентите со $E/E' < 15$ (Табели 22-24). Поврзаноста (корелациите) на

систолените и дијастолните ехокардиографски параметри кај пациентите со СС-СЕФ (Табела 25), покажаа дека намалената брзина на движењето на митралниот прстен во систола (MAPSV), како одраз на присутна субклиничка систолна дисфункција, е статистички значајно поврзана со параметрите кои ја одразуваат поизразената дијастолна дисфункција (редуцирана брзина на движење на митралниот прстен во рана и доцна дијастола, помала ЛП ејекциона фракција). Уште поважно, регресионите анализи потврдија дека како независни предиктори за намалување на движењето на митралниот прстен во систола на ниво на меѓукоморна преграда се јавија: зголемувањето на E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда, страничниот сид и просекот од обата сида за 0.730, 0.723 и 0.762 единици-последователно ($p=0.003$, $p=0.009$, $p=0.001$, последователно; Табели 57-59, Графикони 16-18), како и намалувањето на односот меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена (S/D) ($p=0.047$; Табела 64).



Слика 17. Приказ на брзината на лонгитудиналното движење на митралниот прстен во систола проценета со помош на ТД визуелизација на ниво на страничен сид (лево: $E'=3$ cm/s) и на ниво на меѓукоморна преграда (десно: $E'=4$ cm/s) измерена кај пациентка А.Р. на 65 годишна возраст.

Затоа, не зачудува фактот што многу автори сметаат дека срцевата слабост кај пациентите со сочувана ЛКЕФ, се должи и на суптилна систолна дисфункција и дека обете, систолната и дијастолна дисфункција, коегзистираат во еден континуум, кој крајно води до манифестна систолна слабост.^{14, 28, 29, 54, 200} Притоа, синдромот на срцева слабост е поврзан, односно би можел да се должи на регионалните нарушувања на лонгитудиналната функција на ЛК.²⁰⁵ Како и да е, постојат и спротиставени размислувања тргнувајќи од неколку факти:⁵⁴

1. Процентот на пациенти кои покажуваат редукција на MAPSE и MAPSV во посочените студии ^{14, 28, 29, 54, 200} не е толку голем, за да синдромот на срцева слабост се објасни со нивната редукција, додека дијастолните нарушувања се секогаш присутни и најверојатно одговорни за синдромот ^{10, 55}; 2. Лонгитудинално скратување, познато е одамна дека се јавува кај пациенти со ЛК-хипертрофија, во отсуство на срцева слабост. Со оглед на тоа што повеќето од пациентите со СС-СЕФ имаат извесен степен на ЛК-хипертрофија и/или концентрично ремоделирање, потврдата за постоење на абнормално лонгитудинално скратување не е неочекувана. Се смета дека овие абнормалности, врзани за ЛК-хипертрофија, даваат прогностичка значајност, но не во смисол на доминантна причина за дијастолна дисфункција, односно синдром на срцева слабост ^{54, 121}; 3. Варијациите на лонгитудиналното скратување имаат релативно мало влијание на ЛКЕФ и ударниот волумен, со оглед на тоа што ударниот волумен се должи на скратување на кусата оска (циркумферентно скратување). Така на пример, ако постои ЛК со нормална ЛКЕФ од околу 65% и нормално циркумферентно фракционо скратување од околу 33%, во услови на редукција на лонгитудинално скратување за една третина ќе дојде до намалување на ЛКЕФ за околу 6-7%, односно ова скратување да се намали и до нула, опаѓањето на ЛКЕФ ќе биде до 10%, но ЛКЕФ и натаму ќе биде > 50%; 4. Не смее да се заборави дека миокардните брзини може да бидат под влијание на фактори, кои не зависат од миокардните перформанси, како што се вонсрцеви движења предизвикани од дишењето, движење на самата меѓукоморна преграда, треперење на соседниот миокард и др. ^{206, 207}; 5. Миокардните систолни брзини зависат од состојби на хемодинамско оптоварување, за што мора да се води сметка при оценките ¹⁶⁹; и 6. Во ни едно од посочените испитувања не била вршена нормализација за должината на сегментот или неговата големина за која се определува брзината, што може да ги компромитира резултатите. ^{54, 206, 207}

Така се смета дека ваквите изолирани абнормалности на лонгитудиналната функција е неверојатно да бидат одговорни за клинички значајното намалување на ЛК-систолна перформанса или функција и поради

тоа е неверојатно да бидат одговорни за срцевата слабост.

Размислувајќи во овој контекст, новите ехокардиографски методи дадоа можност за подобро разбирање на промените на контрактилитетот и деформитетот кои се случуваат во ЛК и евентуално водат до нејзина дисфункција.^{14, 28, 29, 53, 54, 200, 206} Така, воведувањето на 2Д speckle-tracking ехокардиографија (STE), како метод за полуавтоматско следење на изместување на малите акустични лунички (speckles) условно еднакво распространети низ срцевиот мускул, даде можност да се детектира нивно нарушено придвижување, како резултат на нарушен коронарен проток или појава на фиброзни депозити од друга етиологија.^{169, 208} Во овој контекст, развојот на STE како нова ехокардиографска техника, дава можност за квантитативна проценка на ЛК деформација, при што многу студии со своите резултати покажаа дека кај пациентите со СС-СЕФ и покрај нормалната ЛКЕФ, постои нарушена лонгитудиналната систолна функција. Притоа, како нормална појдовна вредност за процена на глобалниот лонгитудинален систолен деформитет (strein) од страна на Marwick и сор.,²⁰⁹ беше дефинирана вредноста од $-18.6 \pm 0.1\%$ (-19%) и истата беше прифатена како референтна вредност.¹⁶⁹ Во литературата вообичаено се цитираат и други нормални вредности изведени на големи групи здрава популација, како што се оние на Kuznetsova и сор.²¹⁰ и на Dalen и сор.²¹¹ каде како нормални вредности на лонгитудиналниот STE се дефинираат -18.5% и -18.4%.

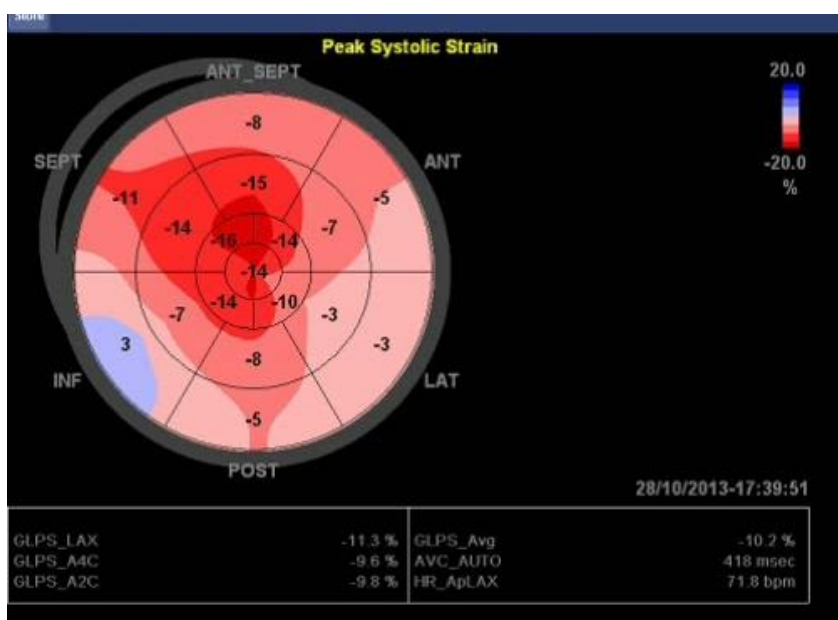
Земајќи ја определената гранична вредност за нормален лонгитудинален STI, Goncalves и сор.²¹² покажале дека STE е одличен метод за идентификација на субклиничка систолна дисфункција, со оглед на тоа што откриле нарушен лонгитудинален STE кај 15.3% од 229 хипертензивни пациенти со сочувана ЛКЕФ, што заклучуваат е знак за прогресивна миокардна фиброза. Исто така, Morris и сор.,¹¹⁵ со користење на STE покажале дека кај пациентите со СС-СЕФ лонгитудиналната систолна и дијастолна функција, како и систолната синхронизација на ЛК се изразено нарушени.

Како и останатите^{20, 53, 83, 213}, тие нашле во испитуваната популација на пациенти со СС-СЕФ висока честота на дијабетес мелитус, гојност, артериска

хипертензија, анамнеза за КАБ и изразена ЛКХ, кои биле поврзани со систолна и дијастолна дисфункција и механичка дисинхронија на ЛК. Тие, како и многу други автори, сметаат дека овие придружни заболувања се карактеризираат со тоа што доведуваат до интерстицијална фиброза на ЛК преку различни механизми, при што примарно го зафаќаат субендокардниот слој на ЛК и со тоа доведуваат до нарушување на лонгитудиналната систолна и дијастолна функција како и синхронизацијата на ЛК. Согласно овие наоди, Wang и сор.,^{53, 117, 193} исто така, покажале докази за значајна лонгитудинална контрактилна дисфункција и нарушување на синхронизацијата на ЛК кај пациентите со СС-СЕФ. И најновите објавени резултати, како оние на Yip и сор.²¹⁴ и на Kraigher-Krainer и сор.,²¹⁵ покажаа дека кај пациентите со СС-СЕФ во однос на оние со артериска хипертензија или условно здрави индивидуи постои значајна редукција на лонгитудиналниот и циркумферентен деформитет. Така, Yip и сор.²¹⁴ покажале дека кај пациентите со СС-СЕФ околу 14%, 12%, 37% и 20% на глобалниот циркумференцијален, радијален, лонгитудинален деформитет и торзија (последователно), се под нивото на нормалните контроли. Во споредба со нормалните контроли и пациентите со хипертензивна болест на срцето, пациентите со СС-СЕФ, во испитувањето на Kraigher-Krainer и сор.,²¹⁵ имаа значајно понизок лонгитудинален (-20.0 ± 2.1 , -17.07 ± 2.04 vs. -14.6 ± 3.3 , последователно, $p < 0.0001$ за обете) и циркумферентен деформитет (-27.1 ± 3.1 , -30.1 ± 3.5 vs. -22.9 ± 5.9 , последователно, $p < 0.0001$ за обете).

Резултатите на нашето испитување беа во согласност со овие од литературата и покажаа дека пациентите со СС-СЕФ имаа редуцирани вредности на сегментен и глобален систолен лонгитудинален деформитет (GLS) од $-16.68 \pm 6.11\%$ во просек (Табела 11), додека 19 (10.4%) од 183 пациенти имаа значајно редуциран систолен лонгитудинален деформитет од $< -12\%$ или во просек околу 3.5 сегменти од анализирани 17 беа со глобален лонгитудинален деформитет од $< -12\%$, што може да зборува за сегментна распространетост на фиброза од различно потекло (Слика 18). Анализата на корелациите на просечната вредност на GLS, присуството на GLS од $< -12\%$ и бројот на сегменти со GLS од $< -12\%$ со антропометриските, клиничките и електрокардиографските

карактеристики и ризик факторите за атеросклероза (Табели 25 и 26), покажаа дека во согласност со литературата пациентите со СС-СЕФ кои според овие маркери имаат субклиничка ЛК-систолна дисфункција се гојазни, со поголем обем на струк, активни пушачи, со дијабетес мелитус и негово подолго траење, присутна дислипидемија, со генерално поголем број на ризик фактори за атеросклероза, како и со поизразени симптоми артикулирани во повисока NYHA класа. Ова се потврди и со резултатите од регресионата анализа која покажа дека за секој процент пораст на GLS земен како просек доаѓа до зголемување на NYHA класата за 0.016 единици (95%CI 0.003 - 0.029) (p=0.014; Табела 56).



Слика 18. Приказ на значајно редуциран сегментен и глобален систолен лонгитудинален деформитет од -10.2% кај А.Р. пациентка на 65 годишна возраст.

Иако во литературата ²¹⁰ често се среќнува дека лонгитудиналниот и радијален деформитет опаѓаат со возраста, а ЛКЕФ расне, ние во нашето испитување не можевме тоа и да го потврдиме. Напротив, GLS не беше поврзан со возраста, односно присуството на GLS од < -12% беше почесто поврзано со помладата возраст на пациентите. Од друга страна, пак, Kuznetsova и сор. ²¹⁰ кои го испитувале ЛК-деформитетот во општата популација, утврдиле дека GLS се намалува со зголемување на односот обем на струк/обем на колк и дека, согласно литературата, GLS се намалува со зголемување на телесната тежина, додека ЛКЕФ останува непроменета, што најверојатно се должи на зголемување на присуство на миокардна фиброза. Во однос на дијабетес мелитус, согласно со

нашите резултати, Nakai и сор.²¹⁶ во испитувањето на асимптоматските пациенти со дијабетес мелитус и сочувана ЛКЕФ, покажаа дека редуцијата на GLS како одраз на постоењето на субклиничка ЛК-систола дисфункција се детектира кај пациентите со дијабетес мелитус уште пред да се појави т.н. дијабетична кардиомиопатија, а корелира со неговото подолго траење. Што се однесува, пак, до NYHA класата, Kosmala и сор.²¹⁷ покажале дека кај хипертензивни пациенти со срцева слабост и сочувана ЛКЕФ, GLS прогресивно се влошува, како се влошува и NYHA класата, што е потврдено и во други студии.¹⁹⁴

Значи, поголемиот процент на застапеност на придружни нарушувања кај пациентите со СС-СЕФ, како што се артериска хипертензија (во 96.7% од нашите пациенти), дијабетес мелитус (50.8% од нашите пациенти), дислипидемија (95.1% од нашите пациенти), како и верифицирана КАБ во 16.9% од нашите пациенти, може да доведе до ЛК-макроеваскуларни или микроеваскуларни абнормалности, како и појава на интерстицијална фиброза. Со оглед на тоа што субендокардиумот е најмногу чувствителен на влијанието на хипоперфузија, ЛК- хипертрофија, абнормалности на активација и релаксација, како и на исхемија, нарушувањето на ЛК-лонгитудинална функција може да се детектира уште во самиот зачеток, ако се користи STI.^{53, 209, 217, 218}

Во однос на електрокардиограмот, пациентите со СС-СЕФ кои имаа редуциран GLS, значајно почесто имаа облик на напрегање на електрокардиограмот, ги исполнуваа волтажните критериуми за присутна ЛКХ и имаа продолжување на QRS комплексот во прилог на евентуална ЛК-дисинхронија (Табела 25). Ваквите резултати одговараат на истите добиени од литературата кои ваквите наоди ги објаснуваат со зголемена фиброза на ЛК, при што таа примарно го зафаќа субендокардот на ЛК и со тоа доведува до нарушување на лонгитудиналната систола функција и синхронизацијата на ЛК.²²⁰ Така, Nishikage и сор.²²⁰ покажаа дека кај пациентите со ST-T промени од типот на облик на напрегање, GLS е значајно редуциран како глобално, така и регионално што го поддржува сфаќањето дека обликот на напрегање ја отсликува субендокардната дисфункција. Ваквите сознанија се потврдени и со

мултиплата регресиона анализа, која покажала дека не индексот на ЛК-маса, туку обликот на напрегање се јавил како независен предиктор за постоење на редуциран GLS.

Во испитувањето на GLS и изразеноста на дијастолната дисфункција кај пациентите со СС-СЕФ, нашите резултати покажаа дека пациентите со СС-СЕФ кои имаат однос $E/E' \geq 15$ мерен на кое било ниво, имаат и статистички значајно поголема редуција на GLS, значајно поголем процент на просечен $GLS < -12\%$ и значајно поголем број на сегменти со GLS од $< -12\%$ во однос на пациентите со $E/E' < 15$ (Табели 22-24). Во однос, пак, на поврзаноста (корелациите) на систолните и дијастолните ехокардиографски параметри кај пациентите со СС-СЕФ, резултатите од нашето испитување покажаа (Табела 25) дека поголемата редуција на просечниот GLS и присуството на тешкиот степен на редуција на $GLS < -12\%$, како одраз на присутна субклиничка систолна дисфункција, се статистички значајно поврзани со параметрите кои ја одразуваат поизразената дијастолна дисфункција: помалата ЛП-ејекциона фракција, помалата врвна брзина на трансмитралниот проток на рано дијастолно полнење (E), со помалиот E/A однос, со помалата брзина на рано (E') и доцно (A') дијастолно движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК на сите нивоа на мерење и со зголемениот E/E' однос, односно зголемено присуството на E/E' однос од ≥ 15 , исто така на сите три нивоа на мерење, како и со поголемата индексирани ЛК-маса (Табели 25 и 26). Ваквите резултати се потврдија и со резултатите од регресионите анализи, кои покажаа дека како независни предиктори за порастот на бројот на сегменти со $GLS < 12\%$ се појавија: зголемувањето на E/E' односот на ниво на меѓукоморна преграда, страничниот сид и земен како просек од обата сида ($p=0.0001$; $p=0.025$; $p=0.0001$; последователно, Табели 57-59, Графикони 16-18), како и зголемената индексирани ЛК-маса ($p=0.001$; Табела 62). Натаму, како независни предиктори за намалување (позитивизација) на GLS на надолжниот апикален пресек, се појави зголемувањето на E/E' односот на ниво на меѓукоморна преграда и земен како просек ($p=0.002$; $p=0.040$; последователно; Табели 57 и 59, Графикони 16 и 18), за намалување (позитивизација) на GLS на четиришуплински апикален пресек се појавија

зголемената индексирани ЛП-големина и намалената ЛПЕФ ($p=0.026$; $p=0.009$; последователно; Табели 60 и 61) и за намалување (позитивизација) на GLS на двешуплински апикален пресек се појавија зголеменот E/Vp однос ($p=0.049$; Табела 63) и намалениот S/D однос ($p=0.004$; Табела 64). Како независен предиктор за намалениот S/D однос се издвои и присуството на $GLS < 12\%$ ($p=0.026$; Табела 64).

Нашите резултати во потполност одговараат на оние од литературата, кои покажуваат дека редукција на GLS се јавува кај пациентите кои имаат поизразена дијастолна дисфункција. Така Goncavales и сор.²¹² споредуваа 229 хипертензивни и нормотензивни испитаници со сочувана ЛКЕФ и со користење на STE, утврдија постоење на субклиничка ЛК-систолен дисфункција (гранична вредност од -15.3%), што всушност се јавува при повеќе изразена дијастолна дисфункција, поизразена ЛК-концентрична хипертрофија, како и при повеќе зголемен ЛК-притисок на полнење. Morris и сор.²²¹ како и Dokainish²²² и Nghuyen сор.,²²³ со користење на STE, утврдија дека како систолната така и дијастолната ЛК миокардна дисфункција, дури и при нормална ЛКЕФ се значајно поврзани со зголемениот ЛК-притисок на полнење, што впрочем беше потврдено и со многу други студии.¹⁹⁴ Овие сознанија укажуваат дека пациентите со сочувана ЛКЕФ и зголемен ЛК-притисок на полнење, имаат значајни абнормалности на систолната функција детектирани со STE, кои може да се одговорни и за влошување на NYHA класата, односно прогресијата на синдромот на срцева слабост.

Од друга страна, пак, Kraigher-Krainer и сор.²¹⁵ испитувале 219 пациенти, како дел од студијата PARAMOUNT, и нашле дека редуциран GLS бил статистички значајно поврзан со поголемите ЛК-крајно систолен и крајно дијастолен волумен-индекс, поизразената ЛК-индексирани маса и повисокото ниво во крвта на NT-proBNP, додека значајна корелација со дијастолната функција отсутувала. Со оглед на тоа што само 49% од испитуваните пациенти имале $E/E' > 15$ како одраз на висок ЛК-притисок на полнење, а присуството на концентрична ЛК-хипертрофија било ниско, авторите заклучуваат дека некои други механизми учествуваат во патогенезата на СС-СЕФ. Така, сметаат дека

присуството на редуциран GLS, како мерка на ЛК-систолна функција, која не корелира со дијастолната дисфункција, а е независно поврзана со NT-proBNP, сугерира придонес на систолната дисфункција и покрај сочуваната ЛКЕФ кај пациентите со СС-СЕФ.

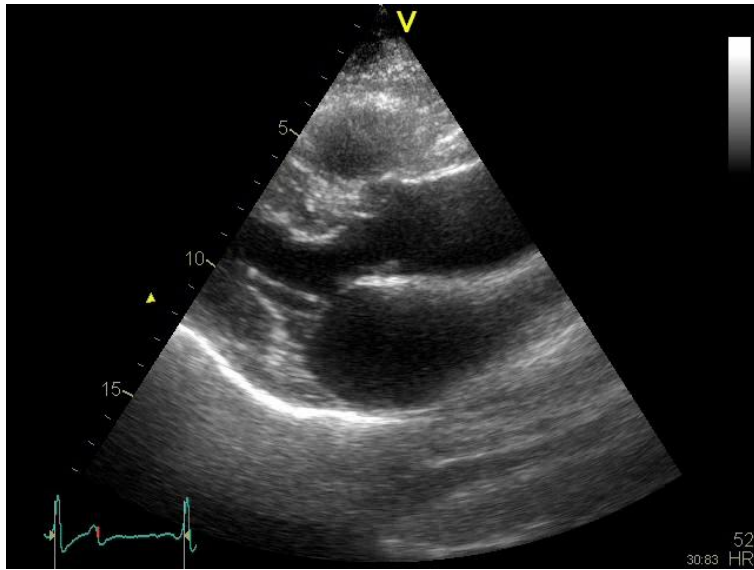
Сепак, за воља на вистината, мора да се напомене дека и самиот метод на STE има свои ограничувања, иако овој метод во споредба со TDI методата е помалку подложен на влијание на артефакти. Мора да се напомене дека бара исклучително квалитетна снимка, отсуство на каков било извор на реверберации и соодветно исцртување на линијата на ендокардот.

Можеме на крај да заклучиме дека скорешното откривање на ЛК систолна дисфункција, при нормална ЛКЕФ со помош на ткивен Доплер, STE и како златен стандард со магнетна резонанца, се потсетување дека ЛКЕФ е показател на глобалниот хемодинамски пумпен ефект, нечувствителен на нарушувањата на коморно-мускулната функција. Сочуваната ЛКЕФ, често само индицира дека радијалните влакна на комората ја компензирале дисфункцијата на лонгитудните влакна, а не секогаш тоа значи дека систолната функција е нормална. Овие заклучоци може да имаат важни дијагностички, терапевтски и прогностички импликации, бидејќи оштетената функција на лонгитудиналните влакна може да биде единствен и најзначаен знак на срцева дисфункција кај пациентите со СС-СЕФ.

Проценка на ЛК хипертрофија и ЛК маса со 2Д и М-mode ехокардиографија

Во нашето испитување мерењето на дебелините на сидовите покажа дека постои нивно здебелување (меѓукоморна преграда од 14.15 ± 1.97 mm, односно заден сид од 11.91 ± 2.06 mm), односно хипертрофија која беше од концентричен тип, што се потврди со пресметување на релативната сидна дебелина (RWT) која покажа вредности од ≥ 0.42 (0.49 ± 0.1), што одеше во прилог на овој заклучок (Слика 19). Во прилог на ЛК-хипертрофија (ЛКХ) одеше и наодот на зголемени вредности на ЛК-маса нормализирана за површината на телото, како кај жените (126.83 ± 26.04 g), така и кај мажите (147.76 ± 29.64 g). Од 183 испитувани

пациенти со СС-СЕФ, 167 (91.3%) имаа зголемена ЛК-маса нормализирана за површина на телото ($>115.0 \text{ g/m}^2$ за мажи и $>95 \text{ g/m}^2$ за жени).



Слика 19. 2Д ехокардиографски приказ во парастернален надолжен пресек на концентрична ЛК хипертрофија кај пациент Б.Н. на 64 годишна возраст кој имаше индексирана ЛК маса од 182.97 g/m^2 .

Постоењето на ЛКХ, односно зголемена ЛК-маса по дефиниција, во нашата испитувана популација на пациенти со СС-СЕФ не треба да зачудува поради тоа што беше забележан голем процент на пациенти од женски пол (60.7%), возрасни (62.31 ± 10.0 год.), гојазни (речиси 87% со $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, односно 42.08% со $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), со поголем обем на струк, присутна артериска хипертензија (96.7%) и дијабетес мелитус (50.8%).

Возраста, полот и големината на телото може да имаат влијание врз ЛК-маса, најверојатно преку зголемување на оптоварувањето на срцето. Така, познато е дека ЛКХ расте со возраста, како кај нормотензивните, така и кај хипертензивните пациенти, а најверојатно преку комбинацијата на со-возраст индуцираното зголемување на крвниот притисок и намалувањето на аортната комплијанса.²²⁴ Слично, постои разлика во полот во однос на ЛК-маса. Кај жените е утврдено постоење на зголемено париеално притисочно оптоварување, кое постоело и по корекцијата за површината на телото.²²⁴ Големината на телото, поточно гојноста, што доведува до хемодинамско оптоварување независно од зголемувањето на крвниот притисок, е главна детерминантна на ЛК -маса, која води до ЛКХ. Така, мета-анализата на Cuspidi

и сор. ,²²⁵ изведена врз 22 студии кои вкупно вклучиле 5486 гојни индивидуи, покажала дека ЛКХ дефинирана по 12 критериуми била присутна кај 56% од испитаниците. Мета-регресионата анализа покажала постоење на директна поврзаност меѓу индексот на телесна маса и ЛК-маса. ЛКХ се покажала одговорна за систолна и дијастолна дисфункција.

Голем број на студии недвојбено покажале поврзаност меѓу артериската хипертензија и ЛКХ, односно дека ЛКХ е важен интермедиерен фенотип во прогресијата на хипертензивната болест и е поврзана со полоша прогноза. ^{224, 226, 227} Интересно е да се каже дека, дури и во нормални граници, повисокиот крвен притисок е поврзан со зголемување на ЛК-маса. Од патолошки аспект промените на хипертензивната ЛКХ вклучуваат зголемување на големината на кардиомиоцитите, нарушување на клеточниот матрикс со акумулација на фиброза и абнормалности во интрамиокардната коронарна васкулатура, вклучувајќи медијална хипертрофија и периваскуларна фиброза. Од патофизиолошки, пак, аспект ЛКХ може да се должи на класичниот концепт на хипертрофичен одговор на зголемено оптоварување (миокарден стрес), иако неврехуморалните (симпатички систем, ренин-ангиотензин-алдостерон систем), воспалителни и генетските фактори исто така имаат несомнено влијание. Ова доаѓа до израз особено, ако се знае дека постои значајна интериндивидуална варијабилност во зголемувањето на ЛК-маса, како одговор на хипертензија. Во големи кохортни студии, мултиваријантните модели, кои покрај другите фактори го вклучиле и систолниот крвен притисок, можеле да го објаснат само 50% од варијабилитетот на ЛК-маса проценета ехокардиографски, што укажува на присуство на некои други фактори кои ја објаснуваат оваа варијабилност. Меѓу тие фактори секако од значење е генетскиот. ^{226, 227}

Заедно со гојноста и артериската хипертензија, дијабетесот, како и нарушената глукозна толеранција и нивото на инсулин исто така придонесуваат кон зголемување на ЛК-масата, за што се смета дека се одговорни миокардните и системските механизми, како зголемување на вонклеточниот матрикс, васкуларната хипертрофија и вазоконстрикцијата. ²¹³ Интересно е дека зголемување на ЛК-масата е видно и кај индивидуи кои по дефиниција имаат

метаболен синдром, со оглед на тоа што патофизиолошките аспекти поврзани со овој синдром, може директно да имаат влијание врз коморните адаптивни механизми. ^{227, 228}

Левокоморната хипертрофија, преку пресметување на релативната сидна дебелина (RWT) ехокардиографски може да се класифицира како концентрична (зголемена RWT) или ексцентрична (намелна RWT), односно да се утврди постоење на концентрично ремоделирање (нормална ЛК-маса со зголемена RWT). ²²⁹ Зошто некои од пациентите развиваат концентрична, а други ексцентрична ЛКХ? Се смета дека причините лежат во заедничкото влијание на повеќе фактори, како што се: притисочно оптоварување и негови карактеристики (изразеност, должина, брзина на пораст на крвниот притисок), волуменско оптоварување, контрактилна дисфункција и низа други фактори, при што секој фактор е почесто поврзан со одреден тип на ЛКХ. ²²⁶

Левокоморната хипертрофија вообичаено се сретнува кај пациентите со СС-СЕФ ³⁸, така што таа претставува и дополнителен услов за нејзина дијагноза. ⁵ ЛК-сидна дебелина, ЛК маса и RWT се зголемени кај пациентите со СС-СЕФ, во прилог на концентрично хипертрофично ЛК-ремоделирање ^{38, 50}, што во потполност одговара и на резултатите од нашето испитување, со оглед на тоа што во нашата испитувана популација со СС-СЕФ, доминираше концентрична ЛК-хипертрофија со релативна сидна дебелина (RWT) од 0.49 ± 0.10 . Melenovsky и сор. ³⁹ споредувале 37 пациенти со СС-СЕФ (претходно хоспитализирани поради белодробен едем), со 40 пациенти со хипертензивна ЛКХ без срцева слабост и 56 контролни субјекти. Пациентите со СС-СЕФ имале поголема индексирана (нормализирана за површината на телото) ЛК-маса, повеќе концентрична ЛК-геометрија, поголем однос на врвната брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и врвната брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен (Е/Е') и поголем левопреткоморен (ЛП) волумен отколку пациентите со хипертензивна ЛКХ и контролите.

Резултатите од нашето испитување покажаа дека кај пациентите со СС-СЕФ, статистички значајно поголема индексирана (нормализирана за површината на телото) ЛК-маса, беше присутна кај пациентите со поголем ЛК-

притисок на полнење манифестиран како E/E' однос ≥ 15 , земен како просек од обата сида во однос на оние со E/E' однос од < 15 ($p=0.028$; Табела 19). Анализата, пак, на корелациите покажа дека помалиот $IVRT/E-e'$ – тау индекс, земен како просек од мерењето на двата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид), што е исто така одраз на поголем ЛК-притисок на полнење и со тоа присутна дијастолна дисфункција, беше статистички значајно поврзан со зголемената индексирана ЛК-маса ($r=-0.159$; $p=0.032$; Табела 21). Значајна корелација постоеше и на намалениот индекс на дијастолен сиден деформитет (DWS index), со зголемената индексирана ЛК-маса ($r=-0.159$; $p=0.032$; Табела 21). Во однос на предиктивните варијабли, линеарната регресиона анализа покажа дека како независни предиктори за поголема индексирана ЛК-маса се појавија: зголемените максимален индексиран ЛП-волумен (LAVImax) и максимална индексирана големина на ЛП (LP/BSA), намалениот дијастолен сиден стрес (DWstrain) и намалената брзина на движење на митралниот прстен во доцна дијастола (A') (Табела 42, Графикон 7).

Овие резултати укажуваат на фактот, дека зголемената индексирана ЛК-маса како одраз на присутна ЛК-хипертрофија е поврзана со поизразена дијастолна дисфункција, што и не зачудува имајќи предвид дека ЛК-хипертрофија кај пациентите со СС-СЕФ се должи на продолжително притисочно оптоварување со пораст на ЛК-крајно дијастолен притисок во услови на нормален или дури мал ЛК-дијастолен волумен со намалување на способноста на растегнување на коморите, поради зголемената миокардна крутост. Токму оваа миокардна крутост во чија што основа стои прогресивната срцева фиброза и зголемувањето на ЛК-притисок на полнење, неминовно водат кон синдромот на срцева слабост, во услови на сочувана ЛКЕФ. ^{27, 39, 212, 226, 227, 230,}

231

Истовремено, зголемената индексирана ЛК-маса како одраз на ЛК-хипертрофија кај пациентите со СС-СЕФ е значајно поврзана и со субклиничка ЛК-систолична дисфункција, која најдобро се детектира со STE, а се манифестира како намален лонгитудинален деформитет (GLS). Во нашето испитување, зголемената ЛК-маса беше статистички значајно поврзана со зголеменото

присуство на $GLS < -12\%$ ($r=0.200$, $p=0.007$; Табела 25), а бројот на сегменти со $GLS < 12\%$ се јави како нејзин независен предиктор (Табела 62). Ваквите резултати одговараат на истите од литературата. Така, Kraigher-Krainer и сор.²¹⁵ испитувале 219 пациенти како дел од студијата PARAMOUNT и нашле дека редуциран GLS бил статистички значајно поврзан со поизразена ЛК-индексирана маса. Pоровиќ и сор.¹⁹⁵, како и други автори,¹⁹⁴ сметаат дека голем процент на пациенти со ЛК-хипертрофија имаат големи и неколкукратни површини со миокардна фиброза, дури и во присуство на сочувана ЛКЕФ, и дека заедно со поизразена ЛК-хипертрофија се јавува и поизразена фиброза, односно поизразено нарушена ЛК-функција, манифестирана како нарушен ЛК-лонгитудинален деформитет.

Во однос на значењето на ЛКХ за прогнозата на СС-СЕФ, Bluemke и сор.,²³³ во резултатите од студијата Multiethnic Study of Atherosclerosis, покажаа дека постои поврзаност меѓу ЛК-маса и концентричниот индекс утврдени со срцева магнетна резонанца со појавата на КАБ, мозочен удар и срцева слабост. Притоа, ЛК-маса, односно ЛКХ, покажала најсилна поврзаност со појавата на срцева слабост. Barbieri и сор.²³⁴ користејќи ги вредностите за индексирани ЛК-маса како манифестација на ЛКХ, покажале дека во споредба со пациенти со нормална индексирани ЛК-маса, ризикот од појава на смрт бил 2.17 пати поголем за лесна, 3.04 пати поголем за умерена и 3.81 пати поголем за изразена ЛКХ мерена како индексирани ЛК-маса. Натаму, Katz и сор.²³⁵ испитувале 402 пациенти со СС-СЕФ, по хоспитализација за срцева слабост и утврдиле дека повеќето имале зголемена ЛК-маса и зголемена RWT во прилог на концентрична хипертрофија или концентрично ремоделирање, но нашле и дека 12% од пациентите имале ексцентрична ЛКХ. Пациентите со СС-СЕФ и ексцентрична ЛКХ имале понизок крвен притисок, подобра бубрежна функција, повисока ЛК-комплијанса, подобра дијастолна функција, но пониска контрактилност (пониска ЛКЕФ) во споредба со пациентите со концентрична ЛКХ. И покрај овие разлики пациентите со концентрична и ексцентрична ЛКХ имале сличен ЛК-притисок на полнење и слична прогноза. За разлика од нив, Valagaletti и сор.,²³⁶ кои го испитувале ризикот од појава на срцева слабост во

зависност од типот на ЛКХ кај 4768 учесници на Framingham Heart Study во тек на 20 години следење, утврдиле дека по усогласување со придружните заболувања и инциденцијата на миокарден инфаркт, најголем ризик од појава на срцева слабост имала ексцентричната ЛКХ. Испитаниците со ексцентрична ЛКХ биле значајно почесто предиспонирани кон развој на срцева слабост со редуцирана ЛКЕФ, а оние со концентрична ЛКХ кон развој на СС-СЕФ.

Што значи, ЛКХ носи ризик од развој на срцева слабост и смрт, без оглед на типот на хипертрофијата, а со тоа ги изложува на ризик и пациентите со СС-СЕФ кај кои во голем процент е застапена ЛКХ.

Проценка на ЛП-димензии, волумени и функција

Во популација без примарна преткоморна патологија или конгенитална срцева или митрална валвуларна болест, зголемениот ЛП-волумен го рефлектира зголемениот ЛК-притисок на полнење, како одраз на дијастолна дисфункција. За време на коморната дијастола, ЛП е изложена на притисок од ЛК. Со зголемувањето на крутоста или отсуството на ЛК-комплијанса, ЛП-притисокот расте, за да обезбеди соодветно ЛК-полнење, со што се зголемува притисокот на сидот од ЛП, што крајно води до дилатација и истегнување на миокардот на преткомората. Значи, ЛП-волуменот се зголемува со изразеноста на дијастолната дисфункција, а структурните промени на ЛП, главно, претставуваат одраз на нејзино хроничното изложување на зголемениот ЛК-притисок на полнење.^{80, 98, 237} Меѓутоа, важно е да се спомене дека овие промени кои настануваат во ЛП, а се нарекуваат и “ЛП ремоделирање” претставуваат временски-зависен процес на адаптација на миоцитите кон надворешниот стресор, со цел да се одржи хомеостазата. Типот и изразеноста на ова ремоделирање, ќе зависи од изразеноста и должината на изложеност кон “стресорите”. Најчести “стресори” на преткоморните миоцити ги вклучуваат тахикардијата и волуменско/притисочното оптоварување, што е карактеристично за состојбите на срцева слабост. Специфични “стресори” како дијастолна дисфункција, исхемија и валвуларните болести спаѓаат во состојби на волуменско/притисочното оптоварување на ЛП. Сите овие состојби предизвикуваат да дојде до адаптација и маладаптација на ЛП, што се

манифестира со раст на миоцитите, нивна хипертрофија, некроза и апоптоза, промени во композицијата на екстрацелуларниот матрикс, промени во енергетската и јонската хомеостаза и промени во хормонскиот статус. Така, овие промени промовираат каскада на реакции, што крајно водат до ЛП-ремоделирање и структурни, функционални, електрични, метаболни и неврохуморални консеквенци.²³⁸

Земајќи ги сите овие промени предвид, ЛП всушност станува асиметричен кавитет, такашто нејзината големина многу поточно се одразува со мерење на волуменот отколку со линеарно мерење само на димензијата. Евалуацијата на волумените ги зема предвид нарушувањата на големината на ЛП во сите насоки. Поради тоа, а и поради доказите дека поврзаноста на волуменот со прогнозата е поизразена од онаа со димензиите, препораките претпочитаат во клиничката пракса користење на мерење на ЛП-волумен.^{229, 237,}
239

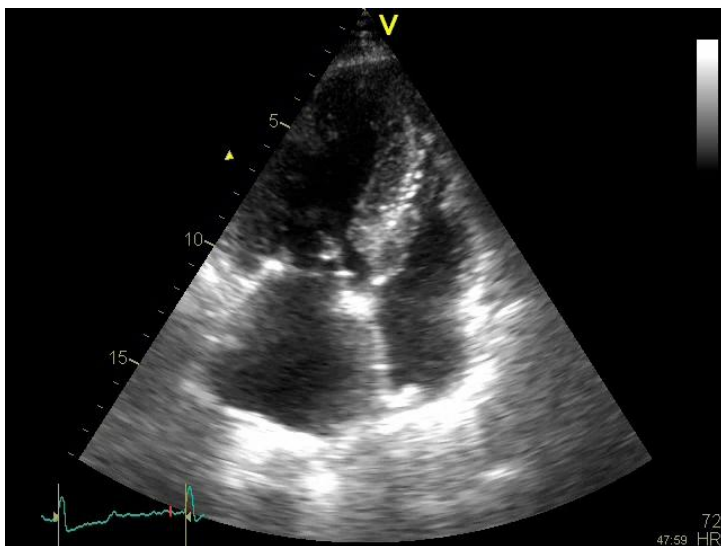
Промените на ЛП волумен, главно индексирани (нормализирани за површината на телото), и неговата недвојбена поврзаност со дијастолната дисфункција се потврдени во низа студии. Така, Tsang и сор.⁸⁰ уште во 2002 година, во нивното испитување покажаа дека ЛП-индексирани волумен е значајно поврзан со дијастолната дисфункција, независно од ЛКЕФ, возраста, полот и кардиоваскуларниот ризик скор. Тие заклучуваат дека кај пациентите без анамнеза за преткоморни аритмии или валвуларни срцеви заболувања, индексираниот ЛП-волумен ја манифестира изразеноста на дијастолната дисфункција. Pritchett и сор.²³⁷ во нивната пресечна студија на популација постара од 45 години, покажале дека ЛП-индексирани волумен е изразено поврзан со дијастолната дисфункција и оваа асоцијација сè уште е силна по контролата за возраста, полот, присуството на цереброваскуларна болест, ЛКЕФ и ЛК-индексирана маса. Тие покажале дека ЛП-индексираниот волумен прогресивно расте од вредноста 23 ± 6 mL/m² кај нормалните, до 25 ± 8 mL/m² кај пациенти со лесна, 31 ± 8 mL/m² со умерена и до 48 ± 12 mL/m² кај оние со изразена дијастолна дисфункција. Исто така, Тео и сор.²⁴⁰ во нивното испитување најдоа дека ЛП-ремоделирање е присутно кај пациентите со ЛК-

дијастолна дисфункција, а индексираниот ЛП-волумен има значајна поврзаност со изразеноста на ЛК-дијастолната дисфункција. Нагату, Otani и сор.,²⁴¹ исто така заклучуваат дека ЛП-индексираниот волумен прогресивно се зголемува со изразеноста на дијастолната дисфункција. Значи, зголемениот индексирани ЛП-волумен е идентификуван како, незивен од оптоварувањето, маркер на ЛК-дијастолна дисфункција кај пациенти со СС-СЕФ.⁵ Melenovsky и сор.,³⁹ при споредбата на големината на ЛП кај пациентите со СС-СЕФ, во однос на оние со хипертензивна ЛК-хипертрофија и контролната група испитаници без хипертрофија, забележаа дека ЛП-волумените кај пациентите со СС-СЕФ биле за 68% поголеми отколку во контролната група, односно за 40% поголеми од оние кај пациентите со хипертензивна ЛК-хипертрофија. Тие заклучиле дека максималниот ЛП-волумен најдобро се предвидува со здружено влијание на индексираниот ЛК-маса, површината на телото, големината на ЛК-притисокот на полнење, манифестиран со Е/Е' однос и со возраста. Takemoto и сор.²⁴² во студија на испитаници на возраст од ≥ 65 год., покажаа дека ЛП-индексирани волумен од $> 32 \text{ ml/m}^2$ е поврзан со зголемена инциденца на срцева слабост, независно од возраста, прележан миокарден инфаркт, дијабетес мелитус, хипертензија, ЛК-хипертрофија и брзината на митралниот проток. Нагату, тие најдоа дека кај субјекти со ЛКЕФ $> 50\%$, кои во рамките на 4 недели доживеале акутна срцева слабост, дошло до зголемување на ЛП-индексирани волумен за 8 ml/m^2 укажувајќи на влијанието на дијастолното оптоварување - една состојба од субклиничка да стане клинички манифестна.

Согласно овие резултати од литературата, ние во нашата испитувана популација од 183 пациенти со СС-СЕФ, утврдивме дека внатрешната димензија на ЛП беше лесно зголемена, односно нормална ако се нормализира за површината на телото. Но, истовремено, индексираниот ЛП-волумен беше над нормалната вредност и во просек влегуваше во групата на оние со умерена абнормалност ($34\text{-}39 \text{ ml/m}^2$) (Табела 8). Од сите 183 пациенти, 87 (47.5%) имаа ЛП-индексирани волумен над 40.0 ml/m^2 , што претставува изразено абнормална вредност и е еден од условите за дијагноза на СС-СЕФ (Слика 20). Зголемената ЛП-индексирани големина беше статистички значајно поврзана со поизразена

дијастолна дисфункција, манифестирана како: зголемен трансмитрален проток во доцна дијастолна ($p=0.001$), намален E/A однос ($p=0.035$), со намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен (E') на ниво на меѓукоморната преграда, страничниот сид и земениот просек од обата сида ($p=0.001$; $p=0.007$; $p=0.0001$; последователно), со зголемениот E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда, страничниот сид и обата сида земени заедно ($p=0.001$; $p=0.016$; $p=0.002$; последователно), како и со присуство на E/E' односот кој беше поголем од 15 на ниво на меѓукоморната преграда и страничниот сид ($p=0.017$; $p=0.016$; последователно), односно со намалениот IVRT/E-e'-тау однос ($p=0.041$) и со зголемената индексирана ЛК-маса ($p=0.0001$) (Табела 16). Зголемениот индексирани ЛП-волумен (нормализиран за површината на телото) беше значајно поврзан со намалениот IVRT/E-e'-тау однос ($p=0.041$) и зголемената индексирана ЛК-маса ($p=0.003$) (Табела 16). Кога ги поделивме пациентите со СС-СЕФ во однос на изразеноста на ЛК-притисок на полнење, пациентите со E/E' однос ≥ 15 имаа статистички значајно поголема индексирана ЛП-големина на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.017$; Табела 17) и страничниот сид ($p=0.046$ Табела 18), односно индексирана ЛП-големина и индексирани ЛП-волумени на ниво на обата сида, земени заедно ($p=0.042$, $p=0.053$; последователно) (Табела 19). Потврдата дека индексирани ЛП-големини и волумени се поврзани со дијастолната дисфункција и нејзина зголемена изразеност, се виде и во резултатите од линеарната регресиона анализа, во која како значајни независни предиктори за индексирани ЛП-големина се појавија: зголемената индексирана ЛК-маса ($p=0.005$), зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток на доцно полнење ($p=0.002$), намалениот IVRT/E-e'-тау индекс ($p=0.022$) и намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен, земена како просек од обата сида ($p=0.007$) (Табела 36, Графикон 5). Земени сите варијабли заедно, одговорни се за 43.7% на промена на индексирани ЛП-големина. Интересно е да се спомене дека и E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда, до последното ниво во статистичкиот модел фигурирал како независна варијабла (Табела 39), дури заедно со него, земени сите варијабли заедно биле одговорни за 44.9% на

промената на индексираниот ЛП-големина (Табела 40). Натаму, анализата покажа дека како независни предиктори за поголем индексирани ЛП-волумен како маркер на изразеност и хроничитет на дијастолната дисфункција се појавија: зголемената индексирани ЛК-маса (LVmass index) и зголемениот E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда (Табела 41, Графикон 6).



Слика 20. 2Д ехокардиографски наод во апикална 4 шуплински пресек кај пациентка А.Р. на 65 годишна возраст кај која индексираниот ЛП волумен изнесуваше 59.05 ml/m².

Се поставува прашање, дали некои други состојби покрај дијастолната дисфункција би имале директно влијание врз зголемувањето на ЛП-волумените, ако се земе предвид дека пациентите со СС-СЕФ имаат голем број придружни абнормалности, а притоа се вообичаено и повозрасни.

Така, Boyd и сор.²⁴³ утврдиле дека кај здрави индивидуи ЛП-индексираниот волумен остануваат речиси стабилни сè до осмата декада, кога наеднаш значајно се зголемуваат. Поради тоа, зголемувањето на ЛП-волуменот пред осмата декада претставува одраз на патолошка состојба, со оглед на тоа што нормалното стареење доведува до лесна дијастолна дисфункција и вообичаено не доведува веднаш до значајно нарушување на големината на ЛП-волуменот, туку тоа се случува речиси две декади подоцна. Ваквите сознанија уште еднаш ја потврдуваат тезата, дека зголемувањето на ЛП-индексираниот волумен е одраз на хронично ЛК-дијастолно нарушување. Натаму, ЛП-дилатација, односно ЛП-ремоделирање, врзани за возраста може да се резултат

и на зголемената артериска и ЛК-сistolна и дијастолна крутост дури и во отсуство на какво било кардиоваскуларно заболување. ²³⁸

Од друга страна, пак, болестите и нарушувањата како артериска хипертензија, дијабетес мелитус, хиперлипидемија, исхемична срцева болест и гојност го забрзуваат процесот на ремоделирање на ЛП, најверојатно преку поизразена дијастолна дисфункција, нарушување на контролата на плазма волуменот, интензифицирање на неврехормоналната активација, како и на развој на преткоморна миопатија, како одговор на оксидативен стрес и липоапоптоза. ⁸⁰ Зголемени ЛП-димензии и волумени кај пациентите со дијабетес мелитус најдени се во повеќе објавени студии ^{244, 245}, вклучително и нашата ²⁴⁶, кои покажаа дека дијастолната дисфункција е само делумно одговорна за промените на ЛП кај пациентите со ДМ, а дека најверојатно во промените учествува и независна преткоморна кардиомиопатија, која се развива како резултат на ДМ.

Зголемување на ЛП, како резултат на артериска хипертензија, е добро документиран факт во литературата и може да се развие рано кај пациентите со артериска хипертензија. ²⁴⁷⁻²⁴⁹ Се смета дека зголемувањето е резултат на адаптацијата на зголемената коморна крутост, поврзана со ЛК-хипертрофија. Cioffi и сор.²⁴⁹ покажаа дека ЛК-хипертрофијата, без оглед дали е концентрична или ексцентрична, поврзана е со зголемување на ЛП. Се смета дека артериската хипертензија доведува до зголемување на миокардната фиброза, нарушување на метаболизмот на калциумот, со последователна појава на дијастолна дисфункција, која е фактички одговорна за ЛП-дилатацијата.

Во однос на гојноста, таа уште во деведесеттите години од страна на Gottdiener и сор., ²⁵⁰ е идентификувана како независен предиктор за големината на ЛП, а влијанието на артериската хипертензија е оценето како маргинално. Во студијата MONICA/KORA (Monitoring of Trends and Determinations in Cardiovascular Disease/ Cooperative Research in the Region of Augsburg), ²⁵¹ изведена врз 1212 испитаници од општата популација на 25-74 години во Германија, покажано е дека гојноста и артериската хипертензија се независни предиктори за ЛП-дилатација, при што гојноста била нумерички уште поголем

предиктор. ЛП-индексираниот волумен бил значајно помал кај пациентите со хипертензија и нормална тежина во однос на нормотензивни и гојни, а најголем е забележан кај пациентите кои биле гојни и со артериска хипертензија.

Во нашата испитувана популација од 183 пациенти со СС-СЕФ, корелациите покажаа дека зголемената возраст статистички значајно корелира со зголемената ЛП-димензија ($p=0.0001$) и индексираниот ЛП-волумен ($p=0.0001$) (Табела 13), дека присуството на коронарна артериска болест (КАБ) беше значајно поврзана со зголемената димензија на ЛП ($p=0.045$), а дека пациентите со СС-СЕФ и зголемен 10-годишен ризик од кардиоваскуларна смртност, проценуван според SCORE ризик-скорот (поголем број присутни ризик фактори), беа значајно поврзани со зголемена димензија на ЛП ($p=0.004$), нејзина индексирана вредност ($p=0.004$) и зголемениот индексирани ЛП-волумен ($p=0.014$). Ние не успеавме да докажеме дека некој од ризик факторите има независно влијание врз зголемувањето на ЛП-индексираниот волумен, туку дека придонесот кон зголемувањето е нивен здружен ефект.

Во однос на ЛП-функцијата, проценувана преку 2Д ехокардиографска проценка на ефикасноста на вкупното празнење на ЛП, со помош на пресметување на левопреткоморната ејекциона фракција (ЛПЕФ) и нејзината индексирана (нормализирана за површина на телото) вредност (Табела 8), резултатите во нашето испитување покажаа намалени вредности во однос на референтните, што оди во прилог на намалена ЛП-дијастолна функција кај пациентите со СС-СЕФ, но не најдовме присуство на значајна корелација меѓу ЛПЕФ и изразеноста на дијастолната дисфункција. Ваквите резултати во потполност одговараат на оние од литературата. Melenovsky и сор.³⁹ покажаа дека пациентите со СС-СЕФ, не само што имаат поголем ЛП-волумен отколку пациентите со хипертензивна ЛКХ и контролите, туку имаат и повеќе редуцирана вкупна, пасивна и активна ефикасност на празнењето на ЛП. Gottdiener и сор.²⁵² покажаа дека ЛП-големината се зголемува, а ефикасноста на ЛП-празнењето се намалува кај пациентите, било со систолна или дијастолна срцева слабост. Исто така, Otani и сор.,²⁴¹ со користење на 2Д speckle-tracking ехокардиографија (STE), покажаа дека не само што ЛП-волумените растат

прогресивно со изразеноста на дијастолната дисфункција, туку и индексите на ЛП-функцијата стануваат редуцирани, со појавата на дијастолна дисфункција и прогресивно се влошува функцијата, со изразеноста на дијастолната дисфункција. Така, тие сметаат дека ЛК-дијастолната дисфункција всушност ја предвидува и изразеноста на ЛП-ремоделирањето. Натаму, Morris и сор.²⁵³ утврдија дека пациентите со СС-СЕФ имаат многу поизразено нарушување на ЛП-сistolната и дијастолната функција, во споредба со оние асимптоматски пациенти со само дијастолна дисфункција. Зголемување на ЛП-послеоптоварувањето, поради развој на зголемен ЛК-притисок на полнење, како одговор на изразена ЛК-дијастолна дисфункција, одамна се смета за главен фактор за нарушување на ЛП-функцијата. Како и да е, неколку најнови испитувања покажаа дека со степенот на зголемениот ЛК-притисок на полнење, не може во потполност да се објасни нарушувањето на ЛП-функцијата и сметаат дека ЛП-фиброзата може да има улога во систолната и дијастолната ЛП-дисфункција. Така, во студиите на Morris и сор.²⁵³ и Tan и сор.⁸² ЛК-притисокот на полнење бил само умерено силно поврзан со ЛП-сistolната и дијастолната функција. Слично на нив, Kurrahally и сор.²⁵⁴ во испитување изведено во група на пациенти со артериска хипертензија, дијабетес и КАБ, исто така покажаа дека ЛК-притисокот на полнење, не ја предвидува ЛП-дијастолната дисфункција, мерена со ЛП-деформитет (strain). Затоа, се смета дека кај пациентите со СС-СЕФ, ЛП-субендокардна систолна и дијастолна дисфункција е вообичаена и е доминантно поврзана со истиот процес на фиброза, кој ги зафаќа субендокардните миокардни влакна на ЛК, а се должи на придружните заболувања, како артериска хипертензија, дијабетес мелитус, гојност и КАБ.^{245, 253} Исто така, Morris и сор.²⁵³ покажаа дека ЛП-дисфункција корелира со изразеноста на NYHA-функционалната класа, па авторите хипотетички размислуваат дека ЛП-сistolна и дијастолна дисфункција, кај асимптоматските пациенти со СС-СЕФ, може да биде одговорна за развој на симптомите на срцева слабост.

Нашите резултати беа во согласност со сознанијата од литературата, кои укажуваат на поврзаноста на субклиничката ЛК-сistolна дисфункција со

постоењето на ЛП-дисфункција, ако се има предвид дека постоењето на тежок степен на редукција на ЛК-просечен GLS од $<-12\%$ проценуван со STE, како и поголемата редукција на систолното лонгитудинално движење на митралниот прстен, проценувано со TDI, беа статистички значајно поврзани со помалата ЛП-ејекциона фракција ($p=0.014$, $p=0.049$; Табела 25). И со регресионите анализи се потврди дека намалениот (полош) GLS се јави како независен предиктор за намалената ЛП-ејекциона фракција (Табела 61), како што беше случај и за зголемената индексирана ЛП-големина (Табела 60).

Левопреткоморната функција може да биде проценета и со Доплер ехокардиографија, односно преку трансмитралниот и белодробен венски проток. Врвната брзина на трансмитралниот проток на доцно полнење (А бран), често се зема како мерка на ЛП-функцијата и повеќе студии ја користеле како индекс за ЛП-функција, со оглед на тоа што претставува одраз на ЛП-ЛК притисочен градиент, за време на доцна дијастола, кој е под влијание на ЛК-комплијанса и ЛП-контракцијата.^{12, 255, 256} Така и во нашето испитување, изразеноста на големината на врвната брзина на трансмитралниот проток на доцно полнење (А), беше директно поврзана со изразеноста на дијастолната дисфункција, манифестирана со зголемен E/E' однос (Табела 16). Но, оваа евалуација до крај не може да се смета за валидна, поради тоа што е под влијание на возраста и оптоварувањето.

Натаму, врвната систолна (S) брзина на протокот низ белодробните вени исто така е користен како маркер за ЛП-функција.^{12, 255} Во услови на редуцирана ЛК-комплијанса и зголемен ЛК-притисок на полнење, преткоморната контракција резултира во значаен дијастолен поврат на протокот во белодробните вени.²⁵⁵ Но, S1 брзината примарно е под влијание на промените на ЛП-комплијансата (ЛП контракција и релаксација) и ЛП-притисокот. Намалената ЛП-комплијанса, односно зголемен ЛП-притисок, доведуваат до намалување на брзината на S1 и нарушување на односот S/D. При постоење на псевдонормална крива на трансмитралниот проток, присуството на инверзен S/D однос го отсликува постоењето на зголемен ЛП-притисок.¹²

Визуелизацијата со Ткивен Доплер (ТДИ) на движењето на миокардниот

сид е релативно независна од оптоварувањето и дава дополнителни информации за хемодинамските карактеристики на ЛП. Така, брзината на доцното дијастолно движење на митралниот прстен (A'), ја отсликува ЛП-систолната функција и ЛК-крајно дијастолниот притисок, така што намалувањето на ЛП-контрактилноста, води до намалување на A' брзината, односно зголемувањето на ЛК-крајно дијастолниот притисок, води до намалување на A' брзината.¹² Во литературата бројни студии на пациенти со различна ЛК-дијастолна дисфункција, покажаа одлична корелација меѓу брзината на A' и ЛП-функцијата, односно корелација со ЛПЕФ, ЛП-ејекционата сила и ЛП-кинетичката енергија ^{79, 100, 255, 256}, што е во согласност и со нашите резултати, кои покажаа дека помалата брзината на доцното дијастолно движење на митралниот прстен (A'), без оглед на кој сид е мерена, е значајно поврзана со намалената индексирани ЛПЕФ и со маркерите на поизразена дијастолна дисфункција, манифестирани со зголемен E/A однос, зголемен E/E' однос и намален S/D однос (Табела 16). Сепак, треба да се каже дека како и со конвенционалниот Доплер, така и со ткивниот Доплер, може да има проблем во евалуација на резултатите, поради неговата релативна зависност од аголот при мерење на врвните брзини, односно движењето на срцето и ротацијата, како и контракцијата на соседните структури, кои можат значајно да влијаат врз проценката на регионалните брзини. ¹²

Може да се каже дека проценката на ЛП-големините, волумените и функцијата играат важна улога при евалуацијата на пациентите со СС-СЕФ, затоа што придонесуваат не само за правилна дијагноза, туку и за проценка на влијанието и степенот на дијастолната дисфункција, а со сето тоа влијаат и врз прогнозата кај овие пациенти, во смисол на појава на манифестна срцева слабост, појава на преткоморна фибрилација и/или на кардиоваскуларно збиднување, односно смрт. ^{98-100, 255, 259}

Проценка на ЛК дијастолна функција со 2Д ехокардиографија, M-mode, PW Доплер и Ткивен доплер

Левокоморната дијастолна дисфункција е важен критериум во дијагнозата на СС-СЕФ и без нејзино присуство фактички дијагнозата не може

да се воспостави. Исто така, проценката на ЛК-дијастолна функција и притисоците на полнење се од првостепено значење и за разликување на СС-СЕФ од други болести.

ЛК притисок на полнење

Како главен маркер за дијастолна дисфункција секако се зема дека е покачениот ЛК-притисок на полнење, детерминиран од пасивните карактеристики и карактеристиките на полнење на ЛК-сид, но не помалку важно и од непотполната миокардна релаксација и варијациите во дијастолниот миокарден тонус.^{12, 104} Зголемен ЛК-притисок на полнење инвазивно се востановува дека постои кога просечниот белодробен капиларен притисок (PCWP) е >12 mm Hg или кога ЛК-крајно-дијастолен притисок (LVEDP) е >16 mmHg⁵, односно ехокардиографски се предвидува дека постои ако **односот меѓу врвната брзина на трансмитралниот проток и брзината на движење на митралниот прстен, во рана дијастола (E/E') е ≥ 15 .**^{12, 99, 104-}
¹⁰⁶ Објавените вредности на E' брзината и E/E' односот во литературата варираат, зависно од местото на мерење (сидот) на ниво на митралниот прстен. Така, Nagueh и сор.,¹⁰⁴ користејќи го мерењето на E' брзината на движење на митралниот прстен на ниво на страничниот сид, покажале дека односот E/e' > 10 веродостојно го претскажува постоењето на PCWP > 12 mmHg. Во споредба со нив, Omten и сор.,¹⁰⁵ користејќи го мерењето на E' брзината на движењето на ниво на меѓукоморна преграда, откриле дека PCWP е нормален ако E/E' односот е < 8 и најверојатно покачен ако е > 15 . Бројни студии од поново време откриле дека E/E' односот, измерен на страничниот сид е повеќе супериорен од оној, измерен на ниво на меѓукоморната преграда во предвидување на PCWP, кога ЛКЕФ е $>50\%$, а дека просекот од двете вредности е повеќе прецизна мерка при постоење на регионална дисфункција.^{12, 99, 106} За сега, врз основа на Препораките на Европското здружение за ехокардиографија, се препорачува проценката на брзината на движење на митралниот прстен во рана дијастола (E') да се изведува како просечна вредност од вредностите земени од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид), со оглед на тоа што вообичаено E' има помала вредност на ниво на меѓукоморната преграда во однос на страничниот

сид и со тоа доведува до изведување на повисоки вредности на E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда во однос на страничниот сид.¹² Така, според Препораките се смета дека постои зголемен ЛК-притисок на полнење, ако E/E' односот на ниво на меѓукоморна преграда е ≥ 15 , односно ≥ 12 на страничниот сид и ≥ 13 земен како просек од обата суда.¹²

Корелацијата на E/E' односот со ЛК-притисокот на полнење се заснива на фактот што E бранот зависи од ЛП-притисокот, кинетиката на ЛК-релаксацијата и возраста, додека E' бранот зависи главно од ЛК-релаксацијата и возраста. Така, во односот E/E' ефектите на ЛК-релаксација и возраста се елиминираат и односот станува мерка само на ЛП-притисокот или ЛК-притисокот на полнење. E' може да се смета и како мерка за количество на крв која влегува во ЛК, за време на рано полнење, додека E претставува градиент потребен крвта да влезе во ЛК, така што високиот однос E/E' всушност претставува висок градиент за мала промена на волумен.¹² Оваа корелација на E/E' односот со ЛК-притисокот на полнење, потврдена е кај пациентите со срцева слабост, без оглед на тоа дали се работи за редуцирана или сочувана ЛКЕФ, без оглед на срцевиот ритам и фреквенција, односно кај пациенти со тип на забавена релаксација или со псевдонормален тип на трансмитралниот проток.^{12, 104, 105, 260, 261}

Резултатите од нашето испитување врз 183 пациенти со СС-СЕФ покажаа дека брзината на движењето на митралниот прстен измерена со ткивен Доплер во рана дијастола (E') е намалена на ниво на меѓукоморната преградата и страничниот сид, односно намалена е и нивната просечна вредност (5.40 ± 1.29 ; 6.96 ± 1.67 ; 6.18 ± 1.28 ; последователно), што одеше во прилог на постоење на зголемена ЛК-крутост и зголемен ЛК-притисок на полнење. Потврда дека постои релативно повисок ЛК-притисок на полнење беше овозможена кога ги зедеме предвид изведените мерења, претставени како E/E' однос. Резултатите покажаа зголемени вредности, како на ниво на меѓукоморната преграда, така и на ниво на страничниот сид, односно нивната просечна вредност (14.89 ± 4.27 ; 11.74 ± 4.39 ; 12.94 ± 3.64 ; последователно). Вредности на $E/E' \geq 15$ беа присутни кај 138 пациенти (75.4%) на ниво на меѓукоморната преграда и кај 28 пациенти

(15.3%) на ниво на страничниот сид, односно кај 45 пациенти (24.6%) беше присутна просечната вредност од ≥ 15 (Табела 9, Графикон 3). $E/E' \geq 12$ на ниво на страничен сид беше присутен кај 73 пациенти (39.2%), а $E/E' \geq 13$, како просек, беше присутен кај 84 пациенти (47%).

Се поставува прашањето за значењето на $E/E' \geq 15$, односно условно зголемениот ЛК-притисок на полнење, како одраз на манифестна дијастолна дисфункција во однос на симптомите, демографските и клинички карактеристики, клиничката ризик стратификација и другите ехокардиографски параметри на пациентите со СС-СЕФ?

Резултатите од нашето испитување покажаа дека пациентите со E/E' однос од ≥ 15 беа статистички значајно почесто од женски пол, со повисока возраст, со значајно зголемена честота на дислипидемија во анамнезата, со подолго траење на дијабетесот и со поголем број на ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања, а на електрокардиограмот имаа значајно почесто знаци за постоење на ЛК-хипертрофија. Испитувањето на корелациите ги потврдија сознанијата, така што покажаа дека зголемената возраст, женскиот пол, дислипидемијата и подолгото траење на дијабетес мелитус изразено во години, како и поголемиот вкупен број на атеросклеротични ризик фактори, односно обликот на напрегање и/или волтажните критериуми за присуство на левокоморна хипертрофија (ЛКХ) на електрокардиограмот се покажаа дека се статистички значајно поврзани со порастот на ЛК-притисокот на полнење и маркерите на ЛК-крутост.

Ваквите резултати од нашето испитување, само се вклопуваат во сликата за демографските карактеристики на пациентите со СС-СЕФ, кои биле влезени во студиите за испитување и следење врз основа на зголемениот E/E' однос, како маркер за дијастолна дисфункција. ^{39, 262, 263}

Ефектот на возраста врз E' и E/E' односот беше испитуван од страна на повеќе автори и укажа дека со возраста доаѓа до намалување на E' и зголемување на E/E' односот, односно во една студија E/E' однос од > 10 беше најден кај многу условно-здрави, но возрасни испитаници. ²⁶² Се чини дека кај возрасните доаѓа до препокривање на состојбата на здраво стареење и

патолошката состојба на дијастолна дисфункција, при постоење на СС-СЕФ кога е во прашање неинвазивно измерениот ЛК-притисок на полнење.

Георгиевска-Исмаил и сор.²⁶³ во испитувањето на 133 пациенти со СС-СЕФ, со и без дијабетес мелитус, со цел евалуација на ЛП-функција и деформитет, забележале дека кај пациентите со дијабетес мелитус постои значајно повисок Е/Е' однос, во однос на оние без дијабетес што, заедно со нарушувањата на ЛП-деформитетот, придонесува кон појава на несакани збиднувања.

Значи, повисоката возраст и присуството на ризик-фактори секако доведуваат до промени, чиј што краен ефект е зголемена ЛК-крутост и поизразена ЛК-дијастолна дисфункција. Како што и претходно споменавме, кај пациентите со СС-СЕФ испитувани во популациони студии и регистри, гојноста е застапена кај 41-46%, КАБ кај 20-76%, дијабетес мелитус кај 13-70%, дислипидемија кај 16-77% и преткоморната фибрилација кај 15-41%, а артериската хипертензија речиси кај сите.²⁶⁴

Меѓутоа, мора да се нагласи дека Е/Е' односот ≥ 15 , како одраз на зголемениот притисок на полнење во нашето испитување, беше почест или почесто поврзан и со параметрите на дијастолна дисфункција, како што се: зголемената индексирана ЛП-големина и индексиран ЛП-волумен, зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток во рана (Е) и доцна (А) дијастола, зголемениот однос меѓу брзината на трансмитралниот проток на рано дијастолно полнење и брзината на пропагацијата на трансмитралниот проток (Е/В_р), намалената брзина на доцното дијастолно движење на митралниот прстен (А') на сите три нивоа на мерење, помалиот однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена (S/D) и зголемената ЛК-индексирана маса (Табели 16-20). Линеарната регресиона анализа покажа дека параметри на дијастолна дисфункција, кои се издвојиа како независни предиктивни варијабли на зголемениот Е/Е' однос во нашето испитување се: зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток во рана (Е) и доцна (А) дијастола, намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда (Е'), зголемениот ЛП волумен

нормализиран за површината на телото (LAVImax), зголемениот однос на врвната брзина на трансмитралниот проток во рана дијастола и брзината на пропагацијата на протокот проценувана со Color M-mode (E/Vp), намалениот дијастолен сиден стрес (DWstrain) (Табели 43-45, Графикони 8-10).

Dokainish и сор.¹⁰⁷ најпрви укажаа на дијагностичката точност на TDI во голема популација на пациенти, со сомнеж за срцева слабост и голем дијапазон на симптоми (NYHA класа од II-IV) и ЛКЕФ. Дијагностичката точност на E/E' била слична со BNP, без оглед на ЛКЕФ, а обете методи можеле да дадат независен придонес кон дијагнозата, иако нивната комплементарност имала уште поголемо значење. Arques и сор.,²⁶¹ во низа од своите испитувања утврдија дека вредноста E/E' од 13, на ниво на меѓукоморната преграда, направила точна класификација на пациентите со срцева слабост во 85% на случаи со сензитивност од 76-82% и специфичност од 88-91%. Omnen и сор.¹⁰⁵ утврдиле дека E/E' односот покажува подобра корелација со ЛК-крајно-дијастолен притисок во споредба со другите Доплер варијабли (E/A, S/D, E/Vp), при кое било ниво на ЛКЕФ. Моменталните Препораки на Европското здружение за ехокардиографија дефинитивно ја препорачуваат примената на TDI во калкулацијата на односот E/E', со оглед на тоа што овој параметар корелира со степенот на миокардната релаксација и е релативно независен од градиентот на притисокот и протокот.¹² Не помалку важно за адекватноста на употребата на овој однос, е неговата прогностичка способност во услови на срцева слабост, артериска хипертензија и акутен миокарден инфаркт.²⁶⁵⁻²⁶⁷ Но, и покрај неговата широка употреба, сепак, реалната корисност на односот E/E' во некои од студиите и натаму се доведува во прашање, главно поради неколку негови ограничувања: постоење на варијабилна поврзаност на односот E/E' со PWSP кај пациентите со СС-СЕФ²⁶⁸ или неговата слаба поврзаност со преткоморниот притисок кај пациентите со ЛК-хипертрофија²⁶⁹, односно и натаму дискусијата за влијанието на местото на проценка на односот E/E'.²⁷⁰ Како и да е, сите овие студии кои се афирмативни или контрадикторни во концептот, дека односот E/E' е вистинска мерка на ЛК-притисок на полнење имаат и свои ограничувања,

било во користењето на мал примерок или отсуството на симултана употреба на инвазивните методи. ²⁶⁵

Иако и ние во нашето испитување не правевме симултана инвазивна проценка на ЛК-притисокот на полнење, ниту го проверувавме нивото на BNP, сепак значајната корелација на односот E/E' најдовме со останатите параметри на дијастолна дисфункција, односно параметри кои го одразуваат покачениот ЛК-притисок на полнење, со што се потврди неговото дијагностичко значење кај пациентите со СС-СЕФ.

Секако не треба да се изуми и постоењето на т.н. “сива зона” при користењето на односот E/E' за проценка на ЛК-притисок на полнење, односно кога односот се наоѓа меѓу 8 и 15. Во тој случај се препорачува употреба на дополнителни методи за проценка на постоење на зголемен ЛК-притисок на полнење, односно дијастолна дисфункција. ^{5, 12}

Во нормална ЛК, раниот проточен бран на полнење се пропагира брзо кон врвот на срцето воден од притисочниот градиент меѓу базата и врвот на ЛК. Овој градиент фактички ја претставува силата на сукцијата и се должи на ЛК-релаксацијата. За време на срцева слабост и за време на миокардна исхемија, доаѓа до забавување на пропагацијата од митралната валвула кон врвот на ЛК, како резултат на намалување на врвната сукција. Затоа фактички брзината на пропагација на проток, проценувана со Колор-М mode (V_p), ја отсликува ЛК-релаксацијата. ¹² Како и да е, врз пропагацијата на протокот влијаат и други сили како што се геометријата на ЛК, систолната функција, ЛК-притисокот на полнење и контрактилната дисинхронија. ^{271, 272} Натаму, протокот се јавува во многустрани насоки, кои брзо се менуваат формирајќи комплексен облик на вител. Забавената брзина на пропагација на протокот од митралната валвула кон врвот на ЛК, што се јавува во услови на ЛК-слабост, делумно се должи на прстенести витли кои бавно се придвижуваат кон врвот на срцето. ^{273, 274} Ohte и сор. ²⁷¹ сугерирале дека V_p доминантно е детерминиран од ЛК-систолните перформанси и делумно од ЛК-релаксацијата и ЛК-притисокот на полнење. Исто така, Palachek и сор., ²⁷⁵ кај 86 пациенти од машки пол, ги споредувале индексите добиени со TDI и Color-M-mode, во проценката на ЛК-дијастолна

дисфункција и со користење на постепена логистичка регресиона анализа утврдиле дека постоењето на псевдонормален тип на ЛК-дијастолна дисфункција и сочуваната ЛКЕФ од 60% претставуваат значајни независни предиктори за лажно негативни вредности на V_p (>50 cm/s). Што се однесува, пак, до **односот на врвната брзина во рана дијастола на трансмитралниот проток и брзината на пропација на протокот (E/V_p)**, испитувањата кај пациенти покажале дека е директно пропорционален на ЛП-притисокот и поради тоа овој однос може да биде искористен за проценка на ЛК-притисокот на полнење. Во овој контекст, Garcia и сор.²⁷⁶ испитувале хетерогена група на пациенти во единица за коронарна нега и нашле дека E/V_p односот > 2.0 корелира со PCWP > 15 mm Hg, односно претставува реален параметар за предикција на капиларниот белодробен притисок, како и за точно разграничување на варијациите на ЛК крајно-дијастолен притисок и типот на дијастолна дисфункција (нормална од псевдонормална). Arques и сор.²⁷⁷ ја испитувале точноста на односите E/E' и E/V_p , во дијагнозата на конгестивна срцева слабост кај 20 пациенти со хронична артериска хипертензија и акутна диспнеа со сочувана ЛКЕФ, споредени со 20 контроли со диспнеа од вонсрцево потекло. Односот E/E' се покажал повеќе репродукцибилен и повеќе точен (сензитивност 77.8%, специфичност 100% и точност 89.5%) при гранична вредност од 11, во однос на E/V_p при граничната вредност од 1.5 која покажала сензитивност од 73.7%, специфичност 75% и точност 74.3%. Исто така, Gonzalez-Vilchez и сор.,²⁷⁸ за да го надминат ограничувањето на параметрите на трансмитралниот проток во предикцијата на PCWP, го испитувале значењето на комбинирани индекси со помош на TDI и Color-M mode врз 61 пациент и заклучиле дека најдобра корелација со PCWP е најдена при комбинација на изоволуметриското време (IVRT) со брзината на пропацијата на протокот (V_p) или со брзината на раното дијастолно движење на митралниот прстен во дијастола (E'), мерена на страничниот сид. Индексите добиени со Color-M mode се покажале како најточни кај пациенти со нормална систолна функција. Општо земено, иако E/V_p односот е во взаемна врска со PCWP кај пациенти со намалена ЛКЕФ, неговата полезност кај пациенти со нормална систолна

функција е лимитирана.^{12, 99, 276} Особено, пациенти со нормални ЛК-волумени и ЛКЕФ, но со абнормални притисоци на полнење, може да имаат лажно нормална V_p . Натаму, тргнувајќи од најновите сознанија во врска со обликот на ЛК објавени од Barbieri и сор.,²⁷⁹ кои покажаа постоење на значајна корелација меѓу V_p и односот долга-кратка оска на ЛК, што патофизиолошки се врзува со формирањето на витли²⁷⁶, покажано е дека кај пациенти со нарушена релаксација и/или зголемен ЛК-притисок на полнење може да постои псевдонормализација на V_p .^{272, 275, 276, 279} Едно од објаснувањата се темели на хипотезата дека здебелувањето на сидот во примарна или секундарна хипертрофична кардиомиопатија доведува до формирање на мала ЛК, со елонгиран облик, во која притисочниот градиент може да се зголеми и формирањето на витли да се намали, но мора да се признае дека патофизиолошките механизми сèуште до крај не се разјаснети. Поради тоа, во Препораките за дијастолна ехокардиографска проценка, E/V_p односот > 2.5 , се користи во предикција на зголемениот ЛК-притисок на полнење, односно постоење на $PCWP > 15$ mmHg, но кај пациенти со редуцирана ЛКЕФ. Поради можноста од постоење на лажно негативни резултати и порај постоење на зголемен ЛК-притисок на полнење, користењето на овој однос кај пациенти со нормална ЛКЕФ се избегнува и се препорачува користење на други параметри.¹²

Во нашата испитувана популација E/V_p односот беше во граници на нормала (1.76 ± 0.61), што условно отфрли можност за постоење на зголемен белодробен капиларен притисок, односно зголемен притисок на полнење, но беше статистички значајно повисок (2 и над 2) кај пациентите со повисок E/E' однос, мерен на кој било сид (Табели 16-18), што се потврди и со постоење на негова статистички значајна позитивна корелација со E/E' односот и неговата вредност над 15, мерени на кој било сид (Табела 20). E/V_p односот покажа и значајна позитивна корелација со E/A односот ($r=0.298; p=0.0001$) и значајна негативна корелација со $IVRT/E-e'$ тау индексот ($r=-0.230; p=0.002$) (Табела 21), што претставуваат исто така маркери на зголемен ЛК-притисок на полнење. Линеарните регресиони анализи покажаа дека, за секоја единица зголемување на E/V_p односот доаѓа до зголемување E/E' односот за 0.491 единици (95%CI -

0.902-(-0.081) ($p=0.019$) (Табела 44, Графикон 9). Во однос на систолната функција која може да има влијание врз псевдонормализацијата на E/Vp , линеарната регресиона анализа покажа дека како независни предиктори на систолна дисфункција за зголемениот E/Vp се издвоија: редуцираното изместување на митралниот прстен, земено како просек од четирите сида (MAPSE) и намалениот (полош) лонгитудинален деформитет на ЛК (GLS) во апикален двошуплински пресек (StrainLV2c) (Табела 63).

Следниот параметар кој се препорачува за проценка на ЛК-притисокот на полнење, во услови на сочувана ЛКЕФ и E/E' однос кој е меѓу 8 и 13, односно 8 и 15, е $IVRT/E-e'$ - тау индексот.^{5, 12} Овој однос се добива кога изоволуметриското време (IVRT), се дели со разликата на временскиот интервал меѓу QRS комплексот и почетокот на Е бранот и временскиот интервал меѓу QRS комплексот и почетокот на Е' бранот, позната како Тау индекс ($T_{E-e'}$). Rivas-Gotz и сор.¹⁰⁸ покажаа дека времето на појавување на Е и Е', е регулирано од ЛК-притисокот на полнење и миокардната релаксација. Со намалување на ЛВ-релаксацијата, Е' брзината е редуцирана и задоцнета, додека брзината на митралниот Е бран се јавува порано и може да претходи на појавата на Е', со псевдонормален или рестриктивен тип на полнење, кој го пролонгира Е-Е'. $IVRT/E-e'$ - тау индексот е посебно корисен во ситуации, каде максималната Е' брзина има свои ограничувања. Клиничките услови, при кои идеално се користи, вклучуваат субјекти со нормална срцева функција или субјекти кои имаат болест на митралниот залисток, и кога E/E' односот е од 8-15. $IVRT/E-e'$ - тау индексот < 2 , со разумна точност, ги идентификува пациентите со зголемен ЛК-притисок на полнење.^{12, 99, 108, 109}

Дека $IVRT/E-e'$ -тау индексот означува присутен зголемен ЛК-притисок на полнење и со тоа присутна дијастолна дисфункција, одеше во прилог и наодот во нашата студија каде е забележано постоење на намалена вредност на $IVRT/E-e'$ -тау индексот во просек од < 2 (Табела 9). Помалиот $IVRT/E-e'$ – тау индекс, земен како просек од мерењето на двата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) беше статистички значајно поврзан со зголемената индексирани ЛП-димензија ($r=-0.151$; $p=0.041$) и зголемениот индексирани ЛП-волумен ($r=$

-0.155; $p=0.037$), со зголемениот E/V_p однос ($r=-0.230$; $p=0.002$) и зголемената индексирана ЛК-маса ($r=-0.159$; $p=0.032$) (Табела 21). Натаму, како значајни независни маркери на дијастолна дисфункција, кои детерминираат поизразени симптоми кај пациентите со СС-СЕФ, се јавија: зголемениот $IVRT/E_e'$ -тау индекс и присуството на зголемен E/E' однос од ≥ 15 , земен како просек од обата сида (Табела 37). Исто така, проценката на сензитивноста и специфичноста на маркерите на систолна и дијастолна дисфункција, во детерминирањето на симптомите изразени како NYHA класификација, покажаа дека оптималната сензитивност за $IVRT/E_e'$ -тау индексот изнесуваше 30%, а специфичноста 80% (Графикон 19).

Во натамошната проценка на зголемениот ЛК-притисок на полнење се користи и **разликата во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена (A_r) и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење (A)**. Испитувањата покажаа дека со порастот на ЛК-крајно-дијастолен притисок, брзината на преткоморниот реверзен проток (A_r) расте и неговото траење се продолжува, со што се продолжува и разликата меѓу траењето на A_r и A (A_r-A).²⁸⁰⁻²⁸² Уште Matsuda и сор.²⁸⁰ забележале дека траењето на ЛП-притисочна крива е проширена во услови кога расте ЛК-крајно-дијастолен притисок, што се потврди и во подоцнежните студии на Rossvoll и сор.²⁸¹ и Appleton и сор.²⁸². Така, се утврди дека ЛП-притисокот, за време на преткоморната систола е, најверојатно, главната детерминанта на брзината и траењето на белодробниот реверзен проток, а кој што зависи од преткоморното предоптоварување и контрактилните способности. Меѓутоа, во овие студии се потврди дека притисокот во ЛП е значително под влијание и на ЛК-комплијансите. Утврдено е дека со зголемување на ЛК-крајно-дијастолен притисок, преткоморната притисочна крива станува бифазна. Првиот врв е одраз на порастот на притисокот во ЛК и се манифестира како преткоморен А бран, што е одраз на создадениот преткоморно-коморен притисочен градиент, а вториот врв се смета дека е пасивен одраз на зголемениот притисок, создаден од крутоста на ЛК, кој се надоврзува и совпаѓа со преткоморната контракција. Кај пациенти со низок ЛК-крајно-дијастолен притисок, протокот кон ЛК се случува

за време на првиот врв, завршува набрзо по изедначување на притисоците и реверзниот проток завршува многу рано. Меѓутоа, кај пациентите со голем пораст на ЛК-крајно-дијастолен притисок, реверзниот проток продолжува, затоа што максималниот преткоморен притисок и проток се случуваат при вториот врв.^{280, 281} Оттаму, $Ag-A$ разликата се покажа како исклучително корисен параметар во предвидување на присуство на зголемен ЛК-притисок на полнење и генерално на ЛК-дијастолен дисфункција.^{5, 12, 99, 280-282} Така, оваа разлика е особено корисна и поради тоа, што е единствен независен од возраста индикатор за пораст на ЛП-притисокот и што може да ги диференцира пациентите со абнормална ЛК-релаксација од оние со нормален ЛК-притисок на полнење, односно оние со зголемен ЛК-крајно-дијастолен притисок, но нормален ЛП-притисок. Овој изолиран пораст на ЛК-крајно-дијастолен притисок, е првата хемодинамска абнормалност, која што се јавува при постоење на дијастолен дисфункција, додека останатите параметри, како максималната ЛП-големина, митралното DT и псевдонормалното полнење, всушност се индикатори на зголемениот среден ЛП-притисок и поизразената ЛК-дијастолен дисфункција.¹² Испитувања утврдија дека разликата $Ag-A > 30$ ms, може со исклучителна точност, сензитивност (82%) и специфичност (92%), да го предвиди постоењето на зголемен ЛК-притисок на полнење од > 20 mmHg, но за разлика од Dini и сор.,²⁸³ кои се оградија дека тоа важи само за пациенти со ЛК-систолен дисфункција, Yamamoto и сор.²⁸⁴ укажаа дека значењето на оваа разлика е идентично и кај пациентите со сочувана ЛКЕФ ($>50\%$), односно Nagueh и сор.,²⁸⁵ кај пациентите со хипертрофична кардиомиопатија.

Нашите резултати покажаа дека разликата во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолен полнење, беше подолго од нормалното ($Ag-A < 0$) (Табела 9). Од 183 пациенти, кај 34 пациенти (18.6%) оваа разлика беше поголема од 30 ms, што одеше во прилог на зголемен ЛК-крајно-дијастолен притисок, односно зголемен ЛК-притисок на полнење. Испитувањето на корелациите покажа дека подолгото траење на оваа разлика е, статистички значајно, поврзано со: помалата брзина на трансмитралниот проток во доцна

дијастола (A) ($r=-0.182$; $p=0.014$; Табели 16 и 21), со скратувањето на трансмитралното децелерационо време (DT) ($r=-0.283$; $p=0.0001$; Табела 21), со помалиот дијастолен сиден стрес (DWstrain) ($r=-0.155$; $p=0.037$; Табела 21).

Примената на мултипла линеарна постепена регресиона анализа, покажа дека како независен значаен предиктор за поголема изразеност на дијастолна дисфункција, изразена како поголема Aг-A разлика, се појави намалената врвна брзина на трансмитралниот проток во доцна дијастола (A) ($p=0.028$; Табела 48). Значајни независни предиктори на ЛК-сistolна дисфункција, кои би ја детерминирале поголемата Aг-A разлика, во нашето испитување не се издвоија.

Добро е познато дека симптоматските пациенти со дијастолна дисфункција, вообичаено имаат зголемен **пулмонален артериски притисок (ПАП), пулмонална хипертензија (ПАХ)**, во отсуство на белодробна болест, кој доколку е ≥ 35 mmHg, може да послужи како доказ за присуство на покачен ЛК-притисок на полнење, без оглед дали се работи за пациенти со намалена или сочувана ЛК-сistolна функција.^{12, 100} Резултатите од неколку студии покажаа дека ПАХ може да се јави кај пациентите со СС-СЕФ, особено кај оние на повисока возраст.²⁸⁶⁻²⁸⁸ Lam и сор.²⁸⁸ нашле дека 83% од пациентите со СС-СЕФ, имаат ПАХ и дека средниот ПАП бил 48 mmHg, при што ПАП расте со порастот на PCWP. Vouchard и сор.²⁸⁹ покажале тесна поврзаност меѓу ПАП и PCWP, ехокардиографски определени кај 69 пациенти со нормална ЛКЕФ и заклучиле дека ПАП може да се користи како сурогат за проценка на ЛК-притисок на полнење, кога се претпоставува дека васкуларната резистенција е нормална. Гореспоменатите автори сметаат²⁸⁶⁻²⁸⁹ дека механизмот на ПАХ кај овие пациенти се должи на дијастолна дисфункција, но и на зголемениот артериски тонус или васкуларно ремоделирање. Без оглед на ЛКЕФ, зголемениот ЛК-притисок на полнење, води до белодробна венска хипертензија и до појава на пост-капиларна ПАХ, но не исклучуваат влијание и на пост-капиларна ПАХ, како резултат на артериско ремоделирање поради долготрајна белодробна конгестија. Тие заклучиле истовремено дека висината на ПАП може да ги разграничи пациентите со СС-СЕФ, од оние со артериска хипертензија и дијастолна дисфункција.

Во нашата испитувана популација ние не регистриравме значајно зголемување на ПАП (Табела 10). Од 183 пациенти само 12 од нив (6.6%) имаа ПАПс ≥ 35 mmHg што и покрај зголемениот ЛК-притисок на полнење, најверојатно се должеше на отсуство на пост-капиларна ПАХ, како резултат на артериско ремоделирање од долготрајна белодробна конгестија.

Други маркери на дијастолна дисфункција

Трансмитрален проток определен со Пулсен и/или Континуиран Доплер. Анализата на трансмитралниот проток, со користење на Доплер ехокардиографија, стои во основа на евалуацијата на дијастолната функција. Јасно е утврдено дека брзината на митралниот Е-бран (фаза на рано дијастолно полнење), пред сè, го рефлектира ЛП-ЛК притисочен градиент за време на рана дијастола и согласно на ова, е под влијание на предоптоварувањето (миокардата комплијанса на ЛП и ЛК, ЛК-крајно-систолен волумен) и нарушувањата на ЛК-релаксација (брзина на релаксација, пасивни вискозоеластични карактеристики на миокардот за време на полнење). Митралниот А-бран (фаза на доцно дијастолно полнење) го рефлектира ЛП-ЛК притисочниот градиент, за време на доцна дијастола, која е под влијание на ЛК-комплијансата и ЛП-контрактилната функција. Децелерационото време на Е бранот (DT) е под влијание на ЛК-релаксацијата, ЛК-дијастолните притисоци, кои следат по отварањето на митралните залистоци и ЛК-комплијансата (сооднос меѓу ЛК-притисокот и волуменот). Нарушувањата на ЛК-крајно-сistolни и/или крајно-дијастолни волумени, ЛК-еластичното отклонување (recoil), и/или ЛК-дијастолните притисоци, директно влијаат врз брзините на митралниот проток (Е бран) и временските интервали (DT и IVRT).^{12, 99, 102, 290} Но, и покрај тоа што параметрите на митралниот проток, определени со пулсен и/или континуиран Доплер, стојат во основа и на градацијата на изразеноста на дијастолната дисфункција (нарушена релаксација, псевдонормализација и рестриктивен тип), сепак, како единствени параметри за нејзино определување или, пак, за проценка на ЛК-притисокот на полнење не се препорачува да бидат употребени кај пациентите со сочувана ЛКЕФ, со оглед на тоа што само врз основа на нивните карактеристики, тешко може да се разграничи отсуство или

постоење на болест на срцето.¹² Така, испитувањата покажуваат дека кај пациентите со КАБ или хипертрофична кардиомиопатија со сочувана ЛКЕФ, маркерите на митралниот проток (Е/А, DT, IVRT) слабо корелираат со хемодинамскиот статус, што најверојатно се должи на големата варијабилност на изразеноста на одложената ЛК-релаксација кај овие пациенти, што, пак, доведува до варијации во трансмитралниот притисочен градиент за слична големина на ЛП-притисок. Така, може да се каже дека постои нелинеарна поврзаност меѓу маркерите на трансмитралниот проток и изразеноста на дијастолната дисфункција, при што ЛК-притисокот на полнење може да се менува со промените на условите на оптоварување.¹² Натаму, покрај ЛК-дијастолните карактеристики и притисоците на полнење, многу други физиолошки и патофизиолошки детерминанти влијаат на профилот на митралниот проток. Возраста треба да се земе предвид, земајќи предвид дека со нејзиното зголемување, брзината на Е бранот и Е/А односот се намалуваат, DT се продолжува, а брзината на А бранот се зголемува.²⁹¹ Исто така, има сознанија дека со зголемување на индексот на телесна маса, односно дебелината кај пациентите со сочувана ЛКЕФ, преваленцијата на дијастолна дисфункција се зголемува.^{292, 293} Другите детерминанти вклучуваат: срцева фреквенција (тахикардија) и ритам (преткоморен флатер и/или фибрилација), должината на PR интервалот и типот на преткоморно-коморно спроведување (блокови со спроведување 3:1, 4:1), големината на минутниот волумен, големина на митралниот прстен и ЛП функција.^{12, 99, 102}

Имајќи го сето ова предвид, не зачудува фактот што параметрите на митралниот проток, определени со пулсен Доплер, не се препорачуваат како единствени и доволни во определувањето на дијастолната дисфункција. Од друга страна, пак, земени заедно со параметрите на протокот во белодробните вени, во 93% кај пациентите, со сомнеж за постоење на СС-СЕФ, покажале присуство на дијастолна дисфункција.⁵ Така, во Препораките за дијагноза на СС-СЕФ,⁵ односот на трансмитралниот проток Е/А од < 0.5 и $DT > 280$ ms, кај пациенти постари од 50 години, се земаат предвид само во случај на интермедиерни резултати од проценката на ЛК-притисокот на полнење (Слика

2). Emeru и сор. ²⁹⁴ ретроспективно анализираше 1229 ехокардиограми, со цел да ја определат употребната вредност на ехокардиографските мерки, за дијагноза на СС-СЕФ. Притоа забележале дека LAVI од 40 ml/m² имал најголема сензитивност и специфичност од 76% и 77%, последователно, додека односот на трансмитралниот проток E/A од < 0.5 и DT > 280 ms, кај пациенти постари од 50 години имале само незначителна улога во дијагнозата на СС-СЕФ, со многу слаба сензитивност (1%) и слаба корелација со параметрите кои може да ја отсликаат поизразената дијастолна дисфункција (LAVI, LVMI, E/E' и LVEDP).

Резултатите од нашето испитување покажаа дека сите параметри на брзините на трансмитралниот проток, проценувани со пулсен и/или континуиран Доплер, покажаа вредности, кои зборуваа за постоење на умерена дијастолна дисфункција од типот на псевдонормализација (Табела 9). Од 183 пациенти со СС-СЕФ, само кај 3 пациенти (1.6%) над 50 годишна возраст забележано е присуство на E/A однос од < 0.50, односно кај 14 пациенти (7.6%) забележано е траење на DT од > 280 ms. Во однос на корелациите, помалиот E/A однос беше, статистички значајно, поврзан со повисоката возраст ($r=-0.262$, $p=0.0001$; Табела 13), со присуството на обликот на напрегање на електрокардиограм ($r=-0.150$, $p=0.043$; Табела 15), со поголемата индексирани ЛП-димензија ($r=-0.156$, $p=0.035$; Табела 16) и со повисокиот S/D однос ($r=-0.257$, $p=0.0001$; Табела 21).

Индекс на дијастолна судна деформација (diastolic wall strain -DWS). DWS се дефинира како разлика меѓу дебелината на задниот ѕид во крајна-систола и крајна-дијастола, поделена со дебелината на задниот ѕид во крајна-систола. Во просек се намалува кај пациенти со СС-СЕФ, во споредба со контролите. Во нашето испитување, DWS беше во просек понизок (0.30) од нормално очекуваниот (0.36-0.46), што оди во прилог на присуство на поизразена ЛК-дијастолна крутост. Помалиот DWS беше, статистички значајно, поврзан со поголемата разлика во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење (Ar-A) ($r=-0.155$, $p=0.037$) и со поголемата ЛК-индексирани маса ($r=-0.178$, $p=0.016$) (Табела 21). Исто така, DWS се појави како независен

предиктор за поголема индексирана ЛК-маса (Табела 42, Графикон 7), при што за секој mm намалување на дијастолен сиден деформитет, доаѓа до зголемување на индексираната ЛК-маса за 55.374 g/m^2 (95%CI -89.296 - (-21.452) ($p=0.002$). Најаму, DWS се појави и како независен предиктор за поголема изразеност на дијастолна дисфункција, изразена како зголемен E/E' однос земен како просек од обата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид) (E/E' просек) (Табела 45 и Графикон 10). Притоа, резултатите покажаа дека за секоја единица намалување на дијастолен сиден деформитет, доаѓа до зголемување на E/E' односот за 1.840 единици (95%CI -2.959 - (0.720) ($p=0.001$). Нашите резултати беа во согласност со оние од литературата.

Дијастолниот сиден деформитет се базира на линеарната еластична теорија, која предвидува дека кај сочувана ЛКЕФ, нарушеното сидно истенчување го одразува отпорот кон деформацијата во дијастола и со тоа фактички е одраз на дијастолната миокардна крутост. Во испитувањето на Ohtani и сор.¹¹⁹, споредбата на 327 пациенти со СС-СЕФ и 528 помлади-здрави пациенти, покажала дека оние со $DWS \leq 0.33$ имаат поголема индексирана ЛК-маса, поголема релативна сидна дебелина, повисок E/E' однос, поголем ЛП-индексиран волумен и повисоки вредности на BNP во крвта, во споредба со оние со нормален DWS (0.36-0.46). Така, тие заклучуваат дека DWS претставува едноставен индекс на ЛК-дијастолна крутост. Најновата студија на Selvaraj и сор.,²⁹⁵ која со употреба на стандардна ехокардиографија и speckle tracking анализа, испитувала 1907 пациенти со сочувана ЛКЕФ и присутна артериска хипертензија, покажала дека DWS корелира како со дијастолните, така и со систолните индекси на ЛК-перформанси, но е поврзана одлично и со индексите на абнормалната срцева механика, манифестирани како нарушен глобален лонгитудинален, циркумференцијален и радијален деформитет. Овие автори не можеле да докажат дека DWS претставува индекс на ЛК-дијастолна крутост.

Можеме да заклучиме дека DWS е едноставен параметар, но неговото вистинско значење кај пациентите со СС-СЕФ во иднина треба да се валидизира.

III Функционални карактеристики и капацитет на оптоварување кај пациентите со СС-СЕФ

Коронарен стрес тест на движечка лента беше изведен кај 171 пациент од вкупно 183 пациенти, кои беа предмет на нашето испитување. Кај 12 пациенти тестот не беше изведен поради одбивање, неможност на одење, упатување на коронарна ангиографија, без правење на тест и/или присуство на блок на левата гранка на Хисовиот сноп на електрокардиограмот. Резултатите од тестот (Табела 12) покажаа дека кај 39.8% од пациентите со СС-СЕФ се појавија симптоми за време на оптоварувањето, кои беа причина за негов прекин. Притоа, најчесто се работеше за симптоми на замор (33.9%). Кардиоваскуларниот капацитет манифестиран со достигнати МЕТ-си, траење на оптоварувањето и процентот на капацитетот на оптоварувањето беше релативно добар (околу 7.45 ± 1.80 МЕТ-си, 5.76 ± 1.95 минути и 106% капацитет; последователно, Табела 12). 31.6% (54 пациенти) од пациентите со СС-СЕФ имаа нарушен капацитет на оптоварување, манифестиран како достигнати < 7 МЕТ-си, односно 33.9% (58 пациенти) имаа достигнато $< 100\%$ проценти на капацитет на оптоварување. Промената на крвниот притисок (систолен/дијастолен) беше во рамките на нормален одговор на оптоварување. Нарушување на ритам се појави кај 26.9% од пациентите и притоа најчесто се работеше за коморни предвремени контракции (15.8%), додека од нарушување на спроведувањето, во сите 6 случаи се работеше за претходно постоење на блок на десната гранка на Хис-овиот сноп. ST-сегмент денивелација се појави кај 27 пациенти (15.8%).

Резултатите, исто така покажаа дека статистички значајно пониско ниво на оптоварување, манифестирано како достигнување од < 7 МЕТ-си, имаа пациентите со СС-СЕФ кои беа на повисока возраст, од женски пол, со зголемен индекс на телесна маса и обем на струк, со постоење на дијабетес мелитус и метаболен синдром, а беа и во повисока NYHA класа. Овие наоди се потврдија и со резултатите од корелациите на функционалните параметри при оптоварување со демографските карактеристики и ризик факторите, кои покажаа дека пациентите со повисока возраст и женски пол имаа статистички значајно

почесто симптоми за време на оптоварувањето и достигнуваа значајно помалку MET-си (Табела 27 и 28), што беше случај и со пациентите со повисок индекс на телесната маса и обемот на струкот, кои достигнуваа значајно помалку MET-си, оптоварувањето им траеше значајно покусо и достигнуваа помал процент на капацитет на оптоварување (Табела 27), како и значајно почесто имаа нарушувања на ритмот за време на оптоварувањето (Табела 28). Пациентите кои ги исполнуваа критериумите за постоење на метаболен синдром, достигнуваа значајно помалку MET-си за време на оптоварувањето, кое исто така им траеше значајно покусо, а имаа и помал процент на капацитетот на оптоварување (Табела 27).

Во однос на ризик факторите, резултатите покажаа дека симптоми за време на оптоварување значајно почесто се јавуваат кај пациентите со дијабетес мелитус, како и кај оние со негово подолго траење. Достигнување на помалку MET-си и пократко траење на оптоварувањето беше значајно почесто кај пациентите со артериска хипертензија и дијабетес мелитус, односно кај оние со негово подолго траење (Табела 27). Пушењето, пак, беше значајно почесто присутно кај пациентите со понизок капацитет на оптоварување, кој беше значајно понизок и кај оние со поголем број на ризик фактори (Табела 27).

Повеќето од пациентите со СС-СЕФ не се жалат на симптоми при мирување, туку при физички напор, што во суштина ја ограничува нивната толеранција на напор. Оваа интолеранција на напор се дефинира како редуцирана способност да се изведе активност која ги инволвира динамичните движења на големата скелетна мускулатура, поради диспнеа или замор.²⁹⁶ Многу истражувачи ги испитувале потенцијалните механизми со кои би можела да се објасни оваа интолеранција на напор. Така, ако се земат основните постулати дека капацитетот за изведување на аеробна физичка активност зависи од способноста на срцето да го зголеми минутниот волумен, како и способноста на мускулите кои учествуваат во активноста да го искористат кислородот од приливот на крвта, тогаш максималното кислородно преземање ќе биде производ од минутниот волумен и артериовенската кислородна разлика. Порастот на минутниот волумен, од своја страна, се обезбедува со пораст на

срцевата фреквенција и ударниот волумен, а самиот ударен волумен се зголемува како резултат на Frank-Starling-овиот механизам, кој има задача да го одржи крајно-дијастолниот волумен и со комплетно испразнување на ЛК да го намали крајно-сistolниот волумен. Кон комплетното испразнување на ЛК влијаат како добриот ЛК-контрактилитет, така и периферната вазодилатација.

296

Кардиоваскуларните болести доведуваат до изместување на опишаните физиолошки збиднувања за време на оптоварувањето на различни нивоа, но секако не смее да се заборави и влијанието на возраста, полот и индексот на телесна тежина, кои и во нашето испитување се покажаа како причини за интолеранција на напор и намален капацитет на оптоварување.²⁹⁶⁻²⁹⁸ Се смета дека возраста и женскиот пол влијаат на намалената кислородна екстракција и намалениот максимален минутен волумен, поради тоа што возраста е главно поврзана со намалена максимална срцева фреквенција, намалена мускулна маса и нејзина капиларизација, како и намалена митохондријална ензимска активност, а женскиот пол со поголемо количество на мрсно ткиво, пониско ниво на хемоглобин и помала телесна големина, односно мускулна маса.¹³⁷

Резултатите на испитувањето на Ribisl и сор.,²⁹⁹ кои ја испитувале поврзаноста на капацитетот на оптоварување со кардиоваскуларните и метаболни карактеристики, телесната тежина и обемот на струкот кај над 5000 гојни пациенти со присутен дијабетес мелитус тип2, покажале дека капацитетот на оптоварување, искажан во MET-си, бил понизок кај пациентите со повисок индекс на телесна маса и со зголемен обем на струкот. Намален капацитет на оптоварување имале и оние со повисока возраст и женски пол, оние кои се лекувале од хипертензија и кои биле на терапија со бета-адренергични блокатори.

Имајќи предвид дека пациентите со СС-СЕФ од нашето испитување беа на просечна возраст од околу 62 години, предоминантно од женски пол и со прекумерна телесна тежина и зголемен обем на струк, тогаш постоењето на редуциран капацитет на оптоварување, само од овие причини не треба да зачудува. Но, патофизиолошките механизми на интолеранцијата на напор не се

така едноставни и мали по број. Голем број на скорешни студии се занимавале со абнормалостите во кардиоваскуларната резерва кај пациентите со СС-СЕФ кои се случуваат при физички напор.^{6, 16-20,24,26} Kitzman и сор.²⁶ ги споредувале хемодинамските одговори на оптоварување кај 7 пациенти со СС-СЕФ и 10 контроли. Наодите покажале дека намалената кислородна екстракција кај пациентите со СС-СЕФ, во споредба со контролите, се должи на намален максимален минутен волумен, како резултат на неможност за пораст на крајно-дијастолниот волумен и ударниот волумен преку Frank-Starling-овиот механизам. Borlaug и сор.^{16, 18}, како и Ennezat и сор.¹⁷, пак, сметаат дека намалената кислородна екстракција кај пациентите со СС-СЕФ во споредба со контролите, се должи на нарушена хронотропна (хорнотропна инкомпетенција), вазодилататорна резерва (намалена системска вазодилатација што води до смален доток на крв до скелетните мускули) и намален минутен волумен. Mader и сор.³⁰⁰ користеле десносрцева катетеризација и анализа на експираторниот гас за време на оптоварување кај пациенти со СС-СЕФ, при што резултатите покажале дека кај овие пациенти постои интолеранција на напор, која се должи на намалениот ударен волумен, минутен волумен и артериско-венска кислородна разлика. Резултатите од поновото испитување на Naykowsky и сор.,³⁰¹ изведено врз 48 пациенти со СС-СЕФ и 25 здрави испитаници како контроли, за време на оптоварување, покажаа дека намалената кислородна екстракција во споредба со контролите, била резултат на намалениот максимален минутен волумен и артерио-венската кислородна разлика, за кои авторите сметаат дека се одговорни периферните, несрцеви причини. Во овој контекст, пациентите со СС-СЕФ покажуваат намалена, со напор индуцирана редуција на васкуларната резистенција и артериската еластанца, комбинирани со абнормалности во ендотелната функција и динамичното коморно-артериско поврзување.^{6, 16-20,76} Многу од овие абнормалности кај ендотелната функција се забележани кај нормално стареење и тие се едноставно повеќе нарушени кај СС-СЕФ. Најновото испитување на Dhasal и сор.,³⁰² изведено за време на оптоварување со инвазивно мониторирање кај 104 пациенти со сочувана и редуцирана ЛКЕФ и 24 контролни здрави испитаници, покажа дека врвната

оксигенска артерио-венска разлика претставува главна детерминантна на капацитетот на оптоварување кај пациенти со СС-СЕФ, што може да се должи на интринзични абнормалности на скелетната мускулатура или периферната микроваскуларна функција.

Како и да е, има автори кои сметаат дека васкуларната дисфункција не е ограничена само на системската циркулација кај СС-СЕФ, со оглед на тоа што белодробната хипертензија е честа кај овие пациенти. ⁴³ Borlaug и сор. ²³ хемодинамски со употреба на динамично оптоварување испитувале 55 пациенти со диспнеа при напор, кои имале сочувана ЛКЕФ и нормални натриуретични пептиди. Овие пациенти на ехокардиограмот во мирување имале покачени вредности на пулмоналниот артериски притисок и пулмонален капиларен притисок (PCWC), но сèуште во нормални граници. Пулмонална хипертензија за време на оптоварување се појавила кај 88% од пациентите, која се должела на покачување на PCWC и била придружена со отсуство на пораст на срцевата фреквенција, на системската вазодилатација и минутниот волумен. Ваквите наоди го потврдиле постоењето на СС-СЕФ и биле одговорни за симптомите на диспнеа кај пациентите. Нарушување на белодробниот васкуларен одговор при напор, кај пациентите со СС-СЕФ, е апострофиран како причина за интолеранцијата на напор кај овие пациенти и во најновата студија на Santos и сор. ³⁰³

Што значи, од патофизиолошки аспект не постои еден, единствен механизам како хемодинамски одговор на појавата на симптоми и намален капацитет на оптоварување кај пациентите со СС-СЕФ. Натамошното трагање по одговор за механизмите на интолеранцијата на напор, ги преусмериле испитувањата кон проценка на систолната и особено дијастолната функција кај овие пациенти.

Иако резултатите покажаа дека ниеден параметар на дијастолна дисфункција, статистички значајно, не се разликуваше меѓу пациентите со достигнато помало или поголемо од 7 MET-си оптоварување, корелациите покажаа нешто друго. И додека резултатите покажаа отсуство на каква било статистички значајна поврзаност на појавата на симптоми за време на

оптоварување со кој било маркер на дијастолна дисфункција, сепак помалку достигнатите MET-си, и покусото траење на оптоварувањето беа статистички значајно поврзани со параметрите, кои покажуваат поизразена дијастолна дисфункција, односно со намалениот E/A однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење, со редуцираната брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда (E's) и на просекот од обата зида (меѓукоморна преграда и страничен ѕид) (E'просек), со зголемениот E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда (E/E's) и на просекот од обата зида (меѓукоморна преграда и страничен ѕид) (E/E'просек), како и со односот E/E' кој е > 15 на истите нивоа.

Со цел утврдување на ехокардиографски параметри на дијастолна дисфункција како независни предиктори за функционална онеспособеност, манифестирана како намален капацитет на оптоварување, изведовме мултипла постепена линеарна регресиона анализа, во која како зависна варијабла го ставивме бројот на достигнати MET-си за време на оптоварување, а маркерите на дијастолната дисфункција ги внесовме како независни варијабли. Резултатите покажаа (Табела 49, Графикон 11) дека како независни предиктори за намалениот капацитет на оптоварување, манифестиран во намален број на достигнати MET-си, се јавија намалениот E/A однос ($p=0.013$), зголемениот E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.0001$) и зголемената ЛК-маса нормализирана за површината на телото ($p=0.019$). Резултатите, исто така, покажаа (Табела 50, Графикон 12) идентично како и за достигнатите METс, дека како независни предиктори за намаленото траење на оптоварувањето, манифестирано во намален број на достигнати минути се јавија намалениот E/A односот ($p=0.018$), зголемениот E/E' однос на ниво на меѓукоморна преграда ($p=0.001$) и зголемената ЛК-маса нормализирана за површината на телото ($p=0.027$).

Важно е да се напомене дека ние го користевме бројот на достигнати MET-си како мерка на капацитетот на оптоварување, за разлика од многу автори кои ја користеа кислородната потрошувачка (екстракција). Иако се преферира користење на кислородната потрошувачка, пресметувањето на MET-си е широко

прифатена клиничка алатка во определувањето на функционалниот капацитет, кој е релевантен на дневните активности на пациентите. Исто така, апсолутниот капацитет на оптоварување мерен во MET-си се покажал како најважен предиктор на долготрајниот морталитет. ^{137, 304}

Нашите резултати за капацитетот на оптоварување се во согласност со оние од литературата, затоа што се знае дека нормалната дијастолна резерва со оптоварување дозволува комората да се наполни со поголем предоптоварувачки волумен, за пократко време, без зголемување на притисоците на полнење (E/E' односот е речиси идентичен во мирување и оптоварување), ^{66, 305} но со нарушување на дијастолната функција, како што е случајот со пациентите со СС-СЕФ, доаѓа до намалување на дијастолната резерва, што најверојатно се должи на зголемената коморна кругост ¹¹ и неадекватно зголемување на раната релаксација. ^{69,70} Во овој контекст, Skaluba и сор. ¹³⁶ кај 121 пациент со сочувана и/или редуцирана ЛКЕФ извеле ехокардиографско испитување, со користење на пулсен и ткивен Доплер, пред да се изведе максимален динамичен тест на оптоварување, при што резултатите покажале дека E/E' односот, како маркер на ЛК-притисок на полнење, имал најдобра корелација со капацитетот на оптоварување и бил негов најсилен независен предиктор, без оглед на возраста. Тие утврдиле дека само оние пациенти кои во мирување имаат $E/E' \geq 10$, имаат редуциран капацитет на оптоварување. Otto и сор. ¹²⁸, исто така, во испитувањето на 640 пациенти со низок ризик за постоење на КАБ и со сочувана ЛКЕФ, утврдиле дека значаен број на оние кои имаат $E/E' > 10$ во мирување имаат ограничен капацитет на оптоварување, манифестиран како достигнати MET-си од < 7 .

Натаму, резултатите на студијата на Grewal и сор. ¹³⁷ врз 2867 пациенти со нормална ЛКЕФ, кај кои е изведена непосредна постоптоварувачка стрес ехокардиографија по протоколот на Bruce, покажаа дека изразеноста на дијастолната дисфункција е значајно и инверзно поврзана со капацитетот на оптоварување. Зголемениот ЛК-притисок на полнење, манифестиран како однос $E/E' \geq 15$ проценет во мирување и оптоварување, бил значајно поврзан со намалениот капацитет на оптоварување. 77% од пациентите кои веднаш по

оптоварувањето имале $E/E' \geq 15$, во мирување покажувале дијастолна дисфункција, додека само 8% од пациентите со дијастолна дисфункција во мирување, но со $E/E' < 15$ веднаш по оптоварувањето развиле зголемен ЛК-притисок на полнење. Ова укажува дека механизмот кој придонесува кон интолеранција на напор, не е ограничен само на развој на зголемен ЛК-притисок на полнење.

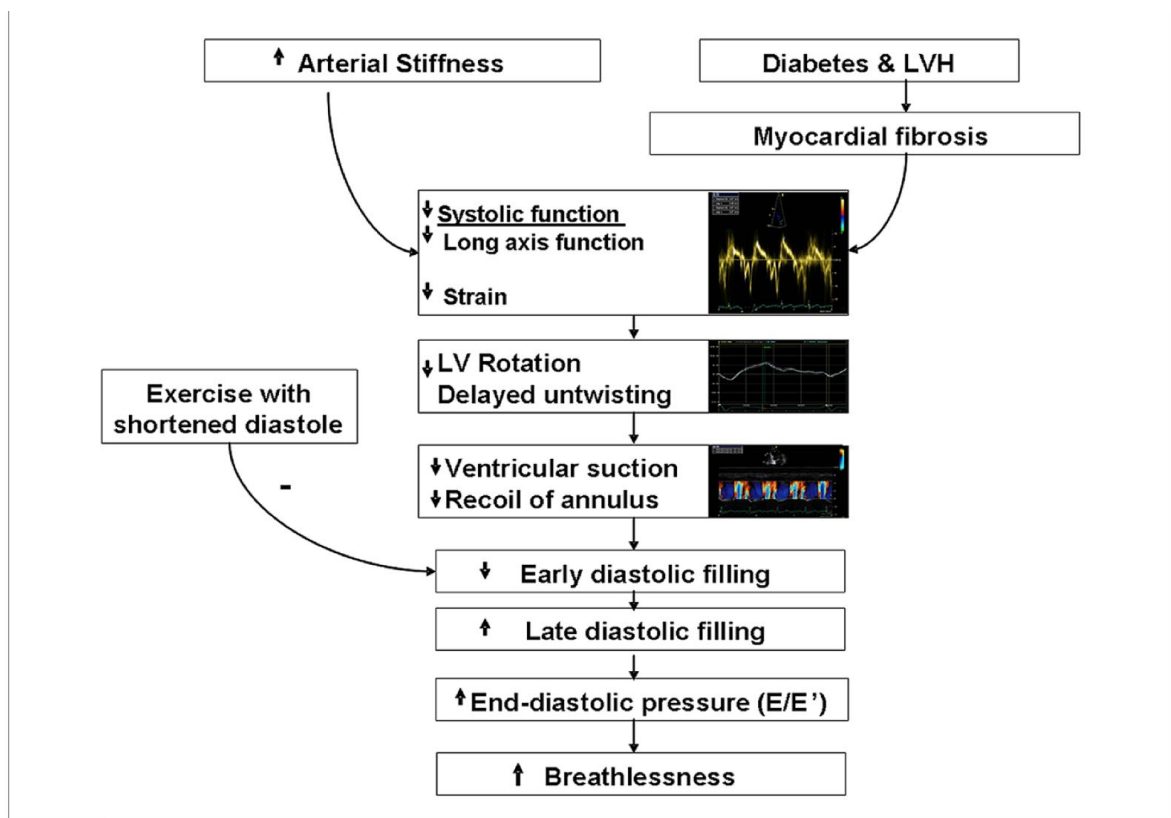
Друг механизам, со кој дијастолните параметри може да влијаат врз капацитетот на оптоварување, е поврзан со нивната улога во обезбедување на максимален минутен волумен. За време на оптоварувањето, за да се одржи соодветен ЛК-притисок на полнење кој ќе биде гарантот за нормален минутен волумен, потребно е да се достигне брзина на дијастолно полнење поголема од брзината на систолно празнење. Во услови на со оптоварување создадена тахикардија, евентуалното постоење на абнормалности во дијастолната релаксација и полнење на ЛК, може да доведат до состојба во која брзината на полнењето нема да биде доволна, за да се достигне соодветен минутен волумен, дури и во услови кога систолните комплијанси на ЛК се нормални.^{137, 306} Во овој контекст се и заклучоците од испитувањето на Westermann и сор.,¹¹ кои со инвазивна проценка кај пациентите со СС-СЕФ, со користење на hand-grip тест и преткоморна електростимулација, докажале дека ЛК-крутоста значајно придонесува кон зголемениот ЛК-крајно-дијастолен притисок, со што се намалува ударниот волумен и се ограничува капацитетот на оптоварување. Што значи, крутата ЛК има ограничени можности да го користи Frank-Starling-овиот механизам, со кој ќе го зголеми ударниот волумен за време на оптоварувањето, при кое срцевата фреквенција е зголемена. ЛК-крутост, како извор на нарушен капацитет на оптоварување, беше потврдена и во испитувањето на Sinning и сор.³⁰⁷ Истовремено, и левопреткоморните (ЛП) комплијанси треба да бидат соодветни, за да се обезбеди и соодветен притисочен градиент кон ЛК, кој ќе биде доволно голем за да обезбеди и соодветно ЛК-полнење за време на оптоварувањето, во услови кога постои нарушена ЛК-релаксација.^{137, 308} Во скорешната студија, Arguda и сор.³⁰⁹ покажале дека ЛП-волуменот значајно корелира со капацитетот на оптоварувањето, начинот на дишење и измената на

гасови за време на оптоварувањето, во групата на пациенти кои имале дијастолна дисфункција во мирување. Kusunose и сор. ³¹⁰ утврдиле дека пациентите со намален капацитет на оптоварување, проценуван со достигнати MET-си, имале повисоки вредности на односот E/E' во мирување и при оптоварување, но дека имале и поизразено нарушен ЛП-деформитет (strain). Како и да е, тие нашле дека ЛП-функцијата во мирување е најсилен ехокардиографски предиктор на капацитетот на оптоварување, што не можевме ние во нашето испитување и да го потврдиме, со оглед на тоа што отсутствуваше корелација на капацитетот на оптоварување со ЛП-перформанси.

Постојат одредени сознанија дека стимулацијата на J рецепторите во белите дробови, со конгестија или со пораст на ЛП-притисокот, кој се пренесува во белодробниот васкуларен систем, ќе доведе до повеќе забрзано дишење, односно ќе го наруши нормалното дишење, што во крајна линија може да доведе до интолеранција на напор. ^{137, 309}

Во однос, пак, на систолната резерва при напор, кај пациентите со СС-СЕФ иако главно не се забележуваат промени во ЛКЕФ, физичкиот напор може да ги “демаскира” благите дефицити на систолната функција во мирување, кои се манифестираат со промени на ЛК-деформитет. Така, Тап и сор. ²⁰ во своето испитување на 39 пациенти од женски пол дијагностицирани со СС-СЕФ, извеле STE (speckle tracking echocardiography) во мирување и при напор, проценувајќи ги систолниот лонгитудинален и радијален деформитет, систолните брзини на движењето на митралниот прстен и ротацијата на срцевиот врв. Резултатите покажале дека кај овие пациенти сите овие параметри биле редуцирани во мирување, а при оптоварување отсутствувал нивен нормален пораст. Ова вклучувало редуциран лонгитудинален и радијален систолен глобален деформитет во мирување и при напор, редуцирана систолна и дијастолна лонгитудинална функционална резерва (брзините на митралниот прстен не пораснале нормално), редуцирана коморна систолна ротација во мирување и отсуство на нејзин пораст при напор, забавено ЛК-одвртување со натамошно влошување со напор, што било придружено со редуцирана ЛК-сукција и консеквентно намален пораст на ударен волумен со оптоварување. Како

заклучок тие потенцирале дека интолеранцијата на напор кај пациентите со СС-СЕФ не е само феномен кој се должи на изолирана дијастолна дисфункција и/или ЛК-крутост, туку дека придружните абнормалности и болести, кои се чести кај овие пациенти (повисока возраст, хипертензија, ЛК-хипертрофија, фиброза, дијабетес мелитус), можат да предизвикаат промени во миокардното ткиво, што води до нарушување на архитектониката на срцето и нејзината глобална функција (Слика 21).



Слика 21. Шема која ја илустрира патофизиологијата на систолната и дијастолна дисфункција при оптоварување кај пациенти со СС-СЕФ. ²⁰

Neinen и сор. ³¹¹ покажале дека кај пациентите со СС-СЕФ со претходна артериска хипертензија, дури и при нормална ЛКЕФ во мир, постои намалена систолна функционална резерва, која го ограничува капацитетот на оптоварување. Пациентите биле тестирани со конвенционална ехокардиографија, со ткивен Доплер и STE, при што за разлика од нормалните испитаници, кај пациентите со СС-СЕФ отсутствувал пораст на ЛКЕФ и на

глобалниот лонгитудинален деформитет (GLS). Vinereanu и сор.³¹² ја проучувале регионалната коморна функција во мирување и за време на стрес-ехокардиографија со *dobutamine* (DSE) кај асимптоматски пациенти со дијабетес мелитус тип 2, без присуство на КАБ, и покажале дека тие имаат помала лонгитудинална систолна функционална резерва, додека радијалната систолна брзина била повисока, со што се објаснува сочуваната ЛКЕФ. Vensaid и сор.³¹³ извеле стрес тест кај 25 испитаници со хипертрофична кардиомиопатија и сочувана ЛКЕФ и утврдиле дека пациентите кои имале GLS нарушен во мирување ($\geq -15\%$) имале и намален капацитет на оптоварување.

Hasselberg и сор.³¹⁴ го испитуваа капацитетот на оптоварување, проценет со процент на кислородно преземање и неговата поврзаност со систолната и дијастолна функција, определувана со конвенционална ехокардиографија, ткивен Доплер и STE, кај 100 пациентите со сочувана и редуцирана ЛКЕФ. ЛК-GLS се покажал супериорен во однос на ЛКЕФ, во идентификација на пациенти со нарушен капацитет на оптоварување. Резултатите на ова испитување сугерираат дека ЛК-GLS би требало да биде метод од избор за квантитативна проценка на ЛК-функција, кај пациентите со СС-СЕФ.

Резултатите од нашето испитување беа во согласност со гореспоменатите резултати од литературата. Така, пациентите кои покажаа редуциран капацитет на оптоварување, манифестиран со достигнати < 7 METs, покажаа присуство на субклиничка систолна дисфункција манифестирана како, статистички значајно, редуцирана брзина на движење на митралниот прстен на ниво на страничниот сид (s'), значајно значајно намален GLS во апикален пресек по долга оска, односно значајно зголемен број на сегменти со GLS од $< 12\%$ (Табела 31). Исто така, пациентите кои покажаа редуциран капацитет на оптоварување од $< 100\%$ покажаа присуство на субклиничка систолна дисфункција, манифестирана како статистички значајно помал GLS во апикален пресек по долга оска, четиришуплински пресек и GLS земен како просек од три пресеци и со гранична значајност на оној во апикален двошуплински пресек. Натаму, редуциран капацитет на оптоварување од $< 100\%$ покажаа и оние пациенти со СС-СЕФ, кои имаа тежок степен на GLS од $< 12\%$, како и оние со значајно поголем број на

сегменти со GLS од < 12% (Табела 32). Натаму, резултатите на мултиплата линеарна регресиона анализа покажаа (Табели 65-67) дека како независен предиктор за намалениот капацитет на оптоварување, манифестиран со намален број на достигнати METс, достигнатите минути за време на оптоварувањето и процентот на капацитетот на оптоварување, се јави бројот на сегменти со GLS од < 12% ($p=0.006$; $p=0.007$; $p=0.013$; последователно).

На крајот, сакајќи да ја провериме сензитивноста и специфичноста на варијаблите на дијастолната и систолна дисфункција, како независни предиктори за функционална онеспособеност манифестирана како намален капацитет на оптоварување, артикулиран во бројот на достигнати METс за време на оптоварување, конструиравме ROC крива (Графикон 20). Резултатите покажаа дека поголемиот E/A однос на трансмитралниот проток има способност во 58.5%, E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда во 43.5%, ЛК-маса нормализирана на површина на телото во 49.8% и бројот на сегменти со GLS <-12% во 39.0%, на сите можни парови на субјекти да предвиди кој од нив ќе има помал капацитет на оптоварување изразен како MET-си. Оптималната сензитивност за E/A односот на трансмитралниот проток изнесуваше 60%, а специфичноста 60%; за E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда сензитивноста изнесуваше 20%, а специфичноста 80%; за ЛК-маса нормализирана за површина на телото сензитивноста изнесуваше 20%, а специфичноста 82% и за бројот на сегменти со GLS <-12% сензитивноста изнесуваше 25%, а специфичноста 58%.

IV Одговор на срцева фреквенција на оптоварување, хронотропна инкомпетенција и абнормален опоравок на срцева фреквенција

Најлесниот начин за мерење на хронотропен одговор на оптоварување е одредување на максимална срцева фреквенција. Но, за оваа мерка постои конфликтно влијание на возраста и капацитетот на оптоварување. Затоа, бројни лаборатории го користат процентот на со возраста предвидена срцева фреквенција, кој се проценува како разлика од бројот 220 и возраста (220-возраст). Иако оваа мерка делумно го елиминира конфликтното влијание на

возраста, сепак е лимитирана со нејзината поврзаност со капацитетот на оптоварување и срцевата фреквенција во мирување. Поради тоа, како најреална мерка, која речиси воопшто не зависи од возраста, капацитетот на оптоварување и срцевата фреквенција во мирување, се користи процентот на резерва на СФ (%СФР), кој се пресметува со следнава формула: (СФ при максимално оптоварување- СФ во мирување)/[(220 - возраст) – СФ во мирување)].^{172-176, 315}

Хронотропна инкомпетенција (ХИ), дефинирана како отсуство на достигнување на 85% од максимална со возраст предвидена СФ (%МаксПСФ), беше најдена кај 74 (43.3%) од испитуваната популација, додека истата, дефинирана како процент на резерва на СФ (%СФР), каде %СФР \leq 80% како индикативна за ХИ, беше најдена кај 116 (67.8%) пациенти.

Застапеноста на ХИ во литературата се движи од 9-89%, коишто варијации произлегуваат од разликите во стандардизирани критериуми за нејзина дефиниција.²⁴ Што се однесува на пациентите со СС-СЕФ, постоењето на ХИ е докажано и е независно од возраста и/или употребата на медикаменти кои ја забавуваат срцевата фреквенција.^{16-19, 24, 74} Така, слично на нашите резултати, Phan и сор.⁷⁴ најдоа дека 34% од пациентите имаат ХИ, кога таа е дефинирана како неможност да се достигне 85% од %МаксПСФ и кај 63% од испитаниците, кога е дефинирана како %СФР, додека Borlaug и сор.^{16, 18} најдоа ХИ, дефинирана како %СФР кај околу 40%, односно 57% на пациенти со СС-СЕФ.

Споредбата на пациентите со СС-СЕФ со и без ХИ, претставена преку максимална со возраст предвидена срцева фреквенција (%МаксПСФ) (Табела 33), не покажа статистички значајни разлики во однос на демографските и клинички карактеристики, освен за возраста, која беше парадоксално значајно пониска (p=0.044) и употребата на бета-адренергични блокатори (ББ), кои беа значајно почесто присутни (p=0.012) кај пациентите со ХИ во однос на оние без ХИ, што се потврди и со постоење на значајни корелации меѓу ХИ и помалата возраст (r=-0.155; p=0.043), како и со употребата на ББ (r=0.154; p=0.045). Направената постепена линеарна регресиона анализа покажа дека како независни предиктори за ХИ, манифестирана како отсуство на достигнување на 85% од %МаксПСФ, се појавија присуството на ББ, кое за 4.8 пати го зголемува

ризикот од појава на ХИ (95%CI(-7.960)-(-1.631);p=0.003) и пониската возраст, која е одговорна за 0.2 пати зголемен ризик од ХИ (95%CI 0.035-0.355;p=0.017). Но, кога направивме споредби и корелации кај пациентите со ХИ, дефинирана како процент на резерва на СФ (%СФР) (Табела 34), во однос на оние без ХИ, споредбата на двете групи пациенти не покажа статистички значајни разлики во однос на демографските и клинички карактеристики, освен за пулсот во мирување, кој беше значајно понизок (p=0.048) и употребата на ББ, кои беа значајно почесто присутни (p=0.032) кај пациентите со ХИ, во однос на оние без ХИ. Во направената постепена линеарна регресиона анализа како независни предиктори за ХИ, манифестирана како %СФР, се појавија присуството на ББ, кои за 8.3 пати го зголемува ризикот од појава на ХИ (95%CI(-14.874)-(-1.721);p=0.003) и пониската возраст, која е одговорна за 0.36 пати зголемен ризик од ХИ (95%CI 0.026-0.691;p=0.035).

Во однос на механизмите на ХИ, првите сознанија доаѓаат од проучувањата кај пациентите со редуцирана ЛКЕФ. Така студиите од 1980-етите години, први ја поврзале ХИ со намалената густина на бета-адренергичните рецептори и нивната намалена сензитивност во услови на зголемено ниво на катехоламини во крвта.³¹⁶ Bristow и сор. нашле за 50% помала густина на бета-адренергичните рецептори во срцата, кои заради нивна слабост биле експлантирани за време на срцева трансплантација, додека Colucci и сор. покажале дека за време на инфузија со *norepinephrine*, дошло до редукција на срцевата фреквенција кај пациенти со срцева слабост во споредба со здравите.³¹⁶ Електрофизиолошката студија³¹⁷ на симптоматски пациенти со редуцирана ЛКЕФ, покажала постоење на анатомски и структурни промени на криста терминалис, пролонгиран опоравок на синусниот јазол и забавено сино-преткоморно спроведување, како и каудална дислокација на синусниот јазол со нарушување на движењето на импулсот. Оваа редукција на резервата на синусниот јазол може да биде одговорна за ХИ кај пациентите со срцева слабост.³¹⁷ Се поставува прашањето, дали овие механизми може да стојат во основа и на ХИ, видена кај пациентите со СС-СЕФ. Се смета, слично како кај пациенти со редуцирана ЛКЕФ⁷⁵, дека ХИ се должи на намалена густина на бета-

адренергичните рецептори и со тоа намалена сензитивност кон адренергична стимулација.³¹ Дека автономната дисфункција може да придонесе за ХИ се потврдува и поради присуството на намалената барорефлексна сензитивност, што се забележува и од нарушеното опоравување на срцевиот ритам кај пациентите со СС-СЕФ.^{6,16, 24, 74} Натаму, некои автори сметаат дека ХИ може да претставува и адаптационен механизам, со цел да се подобри дијастолното полнење, кое во услови на тахикардија и зголемена ЛК-крутост кај пациентите со СС-СЕФ е нарушено.¹⁹

Со анализирање на претходно публикуваните трудови на тема поврзаност на хронотропниот одговор и капацитетот на оптоварување, заклучивме дека во тој период ББ-терапијата не беше дел од стандардниот третман кај пациентите со СС. Но, студиите на пациенти со хронична срцева слабост, кои се на оптимална медикаментозна терапија, во согласност со актуелните водичи за третман на истите, покажаа дека нема значајна разлика во инциденцата на појава на ХИ, меѓу групите на пациенти кои примаат или не примаат ББ во редовната терапија.^{173, 318-321} Во овој контекст, Hirsh и сор.³²¹ покажаа дека акутен прекин на терапијата со ББ, не го нормализира хронотропниот одговор за време на оптоварување кај пациентите со напредна срцева слабост и присутна ХИ, претставена како %СФР. Тие, како и други автори во литературата, потенцираат дека со продлабочување на срцевата слабост, се намалува меѓусебната зависност на ХИ од ББ терапија.

Најпосле, кој и да е механизмот на ХИ кај овие пациенти, недвојбено е сознанието дека е присутна во повисок процент кај пациентите со СС-СЕФ и дека може да претставува извор на намален капацитет на оптоварување. Во нашето испитување пациентите со ХИ, дефинирана како отсуство на достигнување на 85% од максимална со возраст предвидена СФ (%МаксПСФ) за време на оптоварување, во споредба со оние без ХИ, покажаа статистички значајно помал капацитет на оптоварување, манифестиран со помалку достигнати МЕТс-и и со значајно почесто достигнат капацитет на оптоварување од < 100% (Табела 33), што се потврди и со постоење на статистички значајни нивни негативни корелации ($r=-0.163$, $p=0.034$; $r=-0.172$, $p=0.024$,

последователно). Иако траењето на тестот беше во просек покусо кај оние со ХИ, сепак, статистички значајна разлика не постоше. Што е очекувано, пациентите со ХИ имаа статистички значајно достигнато пониска максимална СФ, помал пораст на СФ, помала СФ една минута по оптоварувањето и помала промена на систолниот крвен притисок (Табела 33). Во регресионата линеарна анализа, ниенден параметар кој го определува капацитетот на оптоварување, не се покажа како значаен предиктор за постоење на ХИ.

Од друга страна, пак, пациентите со ХИ, претставена преку %СФР за време на оптоварување во споредба со оние без ХИ, не покажаа статистички значајни разлики, ниту во однос на траењето на оптоварувањето, ниту, пак, во однос на капацитетот на оптоварување, односно со гранична статистичка значајност ($p=0.061$) имаа почесто ХИ, манифестирана како %СФР од $\leq 80\%$. Како што беше очекувано, пациентите со ХИ имаа, статистички значајно, достигнато пониска максимална СФ, помал пораст на СФ, помала СФ една минута по оптоварувањето и помала промена на дијастолниот крвен притисок (Табела 34).

Што значи, ние не можевме во нашето испитување, статистички значајно поткрепено, да докажеме дека ХИ стои во основа на намалениот капацитет на оптоварување, иако во литературата постојат низа сознанија токму за спротивното.^{16, 19} Можеби, начинот на определување на капацитетот на оптоварување, кој беше во нашето испитување преку определување на број на достигнати МЕТ-си, наместо со процент на кислородна екстракција (потрошувачка), може да се земе како причина за дискрепанцата.

Натаму, направивме анализа на поврзаноста на ХИ со параметрите на дијастолна дисфункција кај пациентите со СС-СЕФ. Пациентите поделени според присуство/отсуство на ХИ, претставена преку %МаксПСФ имаа статистички значајна поврзаност со параметрите на поизразена дијастолна дисфункција, манифестирани како: пониска брзина на пропагацијата на протокок проценувана со Color M-mode (V_p), помала брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда ($E's$) и помала брзина на преткоморниот реверзен проток детектиран во белодробна вена (A_r). Овие

результатите беа потврдени и со постоење на статистички значајни корелации меѓу ХИ и истите параметри (Табела 33). Повеќекратната постепена регресиона анализа, во која како зависна варијабла беше внесен %МаксПСФ и параметрите на дијастолна дисфункција, како независни варијабли, покажа (Табела 51, Графикон 13) дека со секоја единица пораст на односот Е/А доаѓа до намалување на %МаксПСФ за 6.264 % (95%CI(-12.024)-(-0.505); p=0.033), односно секоја единица (cm/s) на опаѓање на вредноста на Е' на ниво на меѓукоморната преграда, доведува до намалување на %МаксПСФ за 2.303 % (95%CI:0.942-3.664; p=0.001). Имајќи го ова предвид, направивме постепена бинарна логистичка регресиона анализа со отсуството на достигнување на 85% од %МаксПСФ, како одраз на ХИ, како зависна варијабла и параметрите на дијастолна дисфункција, како независни варијабли, при што резултатите покажаа дека ризикот од појава на ХИ е 0.726 пати поголем доколку брзината на Е' septal е помала (OR=0.726; 95%CI 0.563-0.936;p=0.013) (Табела 52).

Во однос на ехокардиографските карактеристики, пациентите со ХИ, претставена преку %СФР, имаа статистички значајно помала брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда (Е's) и просечна вредност од обата сида (Е' просек), имаа повисоки вредности на Е/Е' односот на ниво на меѓукоморната преграда и значајно почесто просечен од обата сида Е/Е' однос > 15, параметри кои одат во прилог на зголемен ЛК-притисок на полнење (Табела 34). Резултатите беа потврдени и со постоење на статистички значајни корелации меѓу ХИ и истите параметри. Повеќекратната постепена регресиона анализа, во која како зависна варијабла беше внесен %СФР и параметрите на дијастолна дисфункција, како независни варијабли, покажа (Табела 53, Графикон 14) дека секоја единица пораст на односот Е/А на трансмитралниот проток, доведува до намалување на %СФР за 12.798 % (95%CI(-24.620)-(-0.975); p=0.034), односно опаѓањето на брзината на Е' на ниво на меѓукоморна преграда за секоја единица (cm/s), доведува до намалување на %СФР за 4.858 % (95%CI 2.0642-7.652; p=0.001). Постепената бинарна логистичка регресиона анализа со %СФР од $\leq 80\%$ како одраз на ХИ, како зависна варијабла и параметрите на дијастолна дисфункција, како независни

варијабли, даде резултати што покажаа дека ризикот од појава на ХИ е 1.107 пати поголем, доколку односот E/E' на ниво на меѓукоморна преграда е поголем ($OR=1.107$; $95\%CI\ 1.006-1.219$; $p=0.038$) (Табела 54).

Податоци за поврзаност на ХИ, со изразеноста на дијастолната дисфункција кај пациентите со СС-СЕФ се ограничени. Така, Grewal и сор.¹³⁷, во нивната студија на пациенти со симптоми на диспнеа, повеќе ризик фактори и сочувана ЛКЕФ, нашле дека хронотропниот одговор на оптоварување е само скромно поврзан со дијастолната функција и притисоците на полнење. Од друга страна, пак, Gharacholou и сор.³²² извеле стрес-ехокардиографија кај 2826 пациенти и утврдиле јасна поврзаност на дијастолната дисфункција со ХИ. Јасно е дека, механизмите на оваа поврзаност се комплексни и дека не може во потполност да бидат објаснети со параметрите на дијастолната дисфункција.

Што се однесува до систолната субклиничка дисфункција проценувана, со STE и присуството на ХИ, резултатите од нашето испитување покажаа дека (Табели 69 и 70) дека за секој cm/s намалување на MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity- брзина на движење на митралниот прстен во систола) земен како просек од обата зида (меѓукоморна преграда и страничен ѕид) доаѓа до намалување на %МакПСФ за 1.396 проценти ($95\%CI\ 0.032-2.760$); $p=0.045$), односно до намалување на %СФР за 3.262 проценти ($95\%CI\ 0.466-6.058$); $p=0.023$). Од друга страна, за секоја единица единица пораст на бројот на GLS < 12% доаѓа до намалување на $\Delta C\Phi$ за време на оптоварување за 1.27 удари/минута ($95\%CI\ -1.982 - (-0.549)$) ($p=0.001$).

Така, може да заклучиме дека ХИ кај пациентите со СС-СЕФ покажа значајна поврзаност со параметрите, кои го отсликуваат зголемениот ЛК-притисок на полнење, односно поизразено нарушената ЛК-дијастолна функција и субклиничка систолна дисфункција, што може да има прогностички импликации, кои не беа предмет на нашето испитување.

Резерва на опоравок на срцевата фреквенција. Резервата на опоравок на срцевата фреквенција (РОСФ), која се пресметуваше како разлика меѓу максимално достигнатата со оптоварување срцева фреквенција (СФ) и СФ добиена една минута по запирање на движечка лента, се сметаше дека е

абнормална ако изнесуваше ≤ 18 удари/min.¹⁷¹ Од вкупно 171 пациент, кој беше оптоварен на движечка лента, кај 60 (35.1%) постоеше абнормална РОСФ. Пациентите со абнормална РОСФ, во однос на базалните карактеристики имаа статистички значајно само поголем SCORE ризик скор, додека во однос на ехокардиографските карактеристики, брзината на рано дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда и просечната вредност од обата зида беа незначајно пониски кај пациентите со абнормална РОСФ. Иако E/E' односот во групата со абнормална РОСФ беше поголем, сепак постоеше гранична разлика меѓу двете групи само во однос на E/E' односот на ниво на меѓукоморна преграда (Табела 36). Притоа како независен предиктор на РОСФ се јави односот E/E' на ниво на меѓукоморната преграда (95%CI(-0.849)-(-0.054); p=0.026).

Во однос на систолната ЛК функција, постоеше статистички гранична разлика меѓу двете групи, со и без абнормален РОСФ, само во однос на глобалниот деформитет во апикален четиришуплински пресек, кој беше понизок (Табела 36), додека во останатите пресеци и просечната вредност земена од трите пресеци, беа речиси идентични во обете групи. Независен предиктор за РОСФ, меѓу параметрите на систолната ЛК-функција, не се издвои.

Пациентите со абнормална РОСФ имаа, статистички значајно, помала промена на срцева фреквенција и промена на систолниот крвен притисок за време на оптоварување (Табела 36).

Резултатите од литературата покажуваат дека абнормалната РОСФ е поврзана со дијастолна дисфункција кај субјекти со нормална систолна функција во мирување и при напор. Scaluba и сор.³²³ извеле Доплер ехокардиографско испитување кај 121 пациент, пред изведување на максималниот тест на оптоварување. Најдобар ехокардиографски параметар за корелација со РОСФ се покажал E/E' односот, како маркер на зголемениот ЛК-притисок на полнење, кој доколку бил ≥ 10.3 , ја предвидувал РОСФ од ≤ 18 удари во минута со 83% сензитивност и 100% специфичност. Gharacholou и сор.³²² извеле стрес-ехокардиографија кај 2826 пациенти без појава на видни абнормални движења. Индексите на дијастолна дисфункција (особено E/E'

зголемениот однос), значајно корелирале со абнормалната РОСФ и се покажале како нејзин најсилен предиктор. Guazzi и сор. ³²⁴ во испитувањето на 243 пациенти со срцева слабост и сочувана ЛКЕФ, исто така, покажале постоење на меѓузависност на дијастолната дисфункција, односно односот $E/E' \geq 10$ и РОСФ. Оваа поврзаност може да се објасни со фактот што дијастолната дисфункција делумно се должи на автономната абнормалност, што е докажано и кај пациентите со СС-СЕФ. ^{16, 74, 322} Исто така, покажано е дека РОСФ значајно е поврзана со крутоста на големите артерии и постоењето на ендотелна дисфункција. ³²²⁻³²⁵

Прогностичките импликации на абнормална РОСФ кај пациентите со СС-СЕФ треба во иднина да се докажат.

Заклучоци

1. Испитувана популација од 183 пациенти во потполност ги исполни критериумите за дијагноза на СС-СЕФ: Сите пациенти имаа интолеранција и/или диспнеа при напор, но без знаци за срцева слабост, имаа сочувана ЛКЕФ (66.07%) и ЛК-дијастолна дисфункција, манифестирана со зголемена просечна вредност на E/E' односот од > 15 , односно доколку оваа вредност беше меѓу 8-15, беа применети другите критериуми за уточнување на постоење на изразена дијастолна дисфункција: 47.5% имаа зголемен ЛП-волумен, нормализиран за површина на телото од $> 40 \text{ ml/m}^2$; 91.3% имаа зголемена ЛК-маса, нормализирана за површина на телото; 18.6% имаа зголемена разлика во траењето на реверзниот систолен преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење од $> 30 \text{ ms}$; и 3% имаа E/A однос < 0.5 .

2. Пациентите беа на просечна возраст од 62.31 ± 10.0 години, доминираа оние од женски пол (60.7% жени), прекумерна телесна тежина беше забележана кај висок процент од пациентите (86.88% имаа $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, односно 42.08% имаа $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), сите пациенти имаа обем на струк кој ги надминува границите на нормала, а во однос на ризик факторите за атеросклероза, најмногу од пациентите имаа по 3 ризик фактори (45.9%): Дијабетес мелитус беше присутен кај 50.8% од пациентите, додека артериската хипертензија и дислипидемијата беа присутни речиси кај сите пациенти (96.7%, 95.1%, последователно). КАБ беше присутна кај 31 пациент (16.9%). SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) ризик скорот покажа дека пациентите имаа умерен 10-годишен ризик од кардиоваскуларна смртност.

Проценка на систолна функција

3. Сите 183 пациенти дијагностицирани како СС-СЕФ покажаа дека имаа нормални внатрешни димензии на ЛК, нормални ЛК-крајно-сistolни и крајно-дијастолни волумени, нормализирани за површината на телото и сочувана ЛКЕФ, со средна вредност од 66.07%. Постоене на сочувана ЛК-сistolна функција се потврди и со постоење на нормален ударен волумен (73.15 ± 19.68 ml/удари) и срцев индекс, нормализиран за површината на телото (7.31 ± 1.95 L/min/m²). Меѓутоа, со користење на конвенционалните и методите на ткивен Доплер и speckle tracking ехокардиографија (STE) се утврди **постоене на субклиничка ЛК-сistolна дисфункција**. Притоа, резултатите покажаа дека:

a. Пациентите со СС-СЕФ кои имаат однос $E/E' \geq 15$, мерен на кое било ниво (страничен сид или меѓукоморна преграда, односно просек од обете мерења), имаат и статистички значајно поголема редуција на MAPSE во однос на пациентите со $E/E' < 15$. Регресионите анализи потврдија дека како независни предиктори за редуција на MAPSE, земен како просек од четирите сида се јавија: зголемувањето на E/E' односот, на ниво на меѓукоморна преграда ($p=0.011$), зголемувањето на индексираната ЛП-големина ($p=0.003$) и зголемувањето на односот меѓу брзина на трансмитралниот проток на рано дијастолно полнење и брзината на пропација на трансмитралниот проток одредена со $M/\text{mode } (E/V_p)$ ($p=0.010$).

b. Брзината на лонгитудиналното движење на митралниот прстен во систола, проценета со помош на ТД-визуелизација (MAPSV), е редуцирана како на ниво на меѓукоморната преграда (6.39 ± 1.27 cm/s), така и на ниво на страничниот сид (6.98 ± 1.57 cm/s), односно како просек од обата сида (6.69 ± 1.18 cm/s), што оди во прилог на постоење на субклиничка систолна дисфункција. Пациентите со СС-СЕФ кои имаат однос $E/E' \geq 15$, мерен на кое било ниво, имаат и статистички значајно поголемата редуција на MAPSV, мерена исто така на кое било ниво, во однос на пациентите со $E/E' < 15$. MAPSV беше статистички

значајно поврзано со параметрите, кои ја одразуваат поизразената дијастолна дисфункција (редуцирана брзина на движење на митралниот прстен во рана и доцна дијастола, помала ЛП-ејекциона фракција). Уште поважно, регресионите анализи потврдија дека како независни предиктори за намалување MAPSV на ниво на меѓукоморната преграда се јавија: зголемувањето на E/E' односот на ниво на меѓукоморна преграда, страничен сид и просекот од обата сида ($p=0.003$, $p=0.009$, $p=0.001$, последователно), како и намалувањето на односот меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена (S/D) ($p=0.047$).

с. Пациентите со СС-СЕФ имаа редуцирани вредности на сегментен и глобален систолен лонгитудинален деформитет (GLS) од $-16.68 \pm 6.11\%$ во просек, додека 10.4% од 183 пациенти имаа значајно редуциран GLS од $< -12\%$ или во просек околу 3.5 сегменти од анализирани 17 беа со GLS од $< -12\%$, што може да зборува за сегментна распространетост на фиброза од различно потекло.

– Корелационата анализа покажа дека присуството на GLS од $< -12\%$ и бројот на сегменти со GLS од $< -12\%$, како маркери на субклиничка ЛК-систола дисфункција, е значајно поврзано со гојноста, поголемиот обем на струк, активното пушење, дијабетес мелитус и негово подолго траење, присутната дислипидемија и со генерално поголемиот број на ризик фактори за атеросклероза, како и со поизразени симптоми артикулирани во повисока NYHA класа. Ова се потврди и со резултатите од регресионата анализа, која покажа дека за секој процент пораст на GLS, земен како просек, доаѓа до зголемување на NYHA класата за 0.016 единици (95%CI 0.003 - 0.029) ($p=0.014$; Табела 56).

– Во однос на електрокардиограмот, пациентите со СС-СЕФ кои имаа редуциран GLS, значајно почесто имаа облик на напрегање на електрокардиограмот, ги исполнуваа волтажните критериуми за присутна ЛКХ и имаа продолжување на QRS комплексот, во прилог на евентуална ЛК-дисинхронија.

– Во испитувањето на GLS и изразеноста на дијастолната дисфункција кај пациентите со СС-СЕФ, нашите резултати покажаа дека

пациентите со СС-СЕФ кои имаат однос $E/E' \geq 15$ мерен на кое било ниво, имаат и статистички значајно поголема редукција на GLS, значајно поголем процент на просечен $GLS < -12\%$ и значајно поголем број на сегменти со GLS од $< -12\%$, во однос на пациентите со $E/E' < 15$. Резултатите од испитувањето на корелациите на систолните и дијастолните ехокардиографски параметри, покажаа дека поголемата редукција на просечниот GLS и присуството на тежок степен на редукција на $GLS < -12\%$, како одраз на присутна субклиничка систолна дисфункција, се статистички значајно поврзани со параметрите кои ја одразуваат поизразената дијастолна дисфункција: помала ЛП-ејекциона фракција, помала врвна брзина на трансмитралниот проток на рано дијастолно полнење (E), помал E/A однос, помала брзина на рано (E') и доцно (A') дијастолно движење на митралниот прстен кон врвот на ЛК на сите нивоа на мерење, зголемен E/E' однос, односно зголемено присуството на E/E' однос од ≥ 15 на сите три нивоа на мерење, како и поголема индексирана ЛК-маса. Регресионите анализи кои покажаа дека како независни предиктори за порастот на бројот на сегменти со $GLS < 12\%$ се појавија: зголемувањето на E/E' односот на ниво на меѓукоморна преграда, страничниот сид и земен како просек од обата сида ($p=0.0001$; $p=0.025$; $p=0.0001$; последователно), и зголемената индексирана ЛК-маса ($p=0.001$). Натаму, како независен предиктор за намалување (позитивизација) на GLS, на надолжниот апикален пресек се појави зголемувањето на E/E' односот на ниво на меѓукоморна преграда и земен како просек ($p=0.002$; $p=0.040$; последователно), за намалување (позитивизација) на GLS на четиришуплински апикален пресек, се појавија зголемената индексирана ЛП-големина и намалената ЛПЕФ ($p=0.026$; $p=0.009$; последователно) и за намалување (позитивизација) на GLS на двошуплински апикален пресек се појавија зголеменот E/Vp однос ($p=0.049$) и намалениот S/D однос ($p=0.004$). Како независен предиктор за намалениот S/D однос се издвои и присуството на $GLS < 12\%$ ($p=0.026$).

Ваквите резултати само потврдуваат дека ЛК субклиничка систолна дисфункција е присутна кај пациентите со СС-СЕФ, регистрирана со ткивен

Доплер или speckle tracking ехокардиографијата и дека нејзиното присуство е поврзано со поизразена и/или хронична ЛК дијастолна дисфункција.

Проценка на дијастолна функција

4. Како значајни независни маркери на дијастолна дисфункција кои детерминираат поизразени симптоми кај пациентите со СС-СЕФ се јавија: зголемениот $IVRT/E-e'$ -тау индекс и присуството на зголемен E/E' однос од ≥ 15 , земен како просек од обата сида, двата параметри кои претставуваат одраз на зголемен ЛК-притисок на полнење.

5. Пациентите со СС-СЕФ имаа **ЛК-хипертрофија (ЛКХ)** од концентричен тип, што се потврди со пресметување на релативната сидна дебелина (RWT), која покажа вредности од ≥ 0.42 (0.49 ± 0.1). Во прилог на ЛК-хипертрофија одеше и наодот на зголемени вредности на ЛК-маса, нормализирана за површината на телото, како кај жените (126.83 ± 26.04 g), така и кај мажите (147.76 ± 29.64 g). Од 183 испитувани пациенти со СС-СЕФ, 167 (91.3%) имаа зголемена ЛК-маса, нормализирана за површина на телото. Статистички значајно поголема индексирана (нормализирана за површината на телото) ЛК-маса беше присутна кај пациентите со поголем ЛК-притисок на полнење, манифестиран како E/E' однос ≥ 15 земен како просек од обата сида во однос на оние со E/E' однос од < 15 ($p=0.028$). Анализата, пак, на корелациите покажа дека помалиот $IVRT/E-e'$ – тау индекс, земен како просек од мерењето на двата сида (меѓукоморна преграда и страничен сид), што е исто така одраз на поголем ЛК-притисок на полнење и со тоа присутна дијастолна дисфункција, беше статистички значајно поврзан со зголемената индексирана ЛК-маса ($r=-0.159; p=0.032$). Значајна корелација постоеше и на намалениот индекс на дијастолен сиден деформитет (DWS index) со зголемената индексирана ЛК-маса ($r=-0.159; p=0.032$). Како независни предиктори за поголема индексирана ЛК-маса се појавија: зголемените максимален индексирани ЛП-волумен (LAVImax) и максимална индексирана големина на ЛП (LP/BSA), намалениот дијастолен

сиден стрес (DWstrain) и намалената брзина на движење на митралниот прстен во доцна дијастола (A'). Зголемената ЛК-маса беше, статистички значајно, поврзана и со зголеменото присуство на GLS < -12% ($r=0.200$, $p=0.007$), а бројот на сегменти со GLS < 12%, се јави како нејзин независен предиктор.

Овие резултати укажуваат дека зголемената индексирани ЛК-маса, како одраз на присутна ЛК-хипертрофија, е поврзана со поизразена дијастолна и систолна дисфункција

6. Внатрешната димензија на ЛП беше лесно зголемена, односно нормална, ако се нормализира за површина на телото. Но, истовремено, **индексираниот ЛП-волумен** беше над нормалната вредност и во просек влегуваше во групата на оние со умерена абнормалност (34-39 ml/m²). Од сите 183 пациенти, 87 (47.5%) имаа ЛП-индексирани волумен над 40.0 ml/m², што претставува изразено абнормална вредност и е еден од условите за дијагноза на СС-СЕФ.

а. Анализата покажа дека зголемената ЛП-димензија и индексираниот ЛП-волумен, статистички значајно, корелираат со зголемената возраст ($p=0.0001$, $p=0.0001$; последователно), дека присуството на коронарна артериска болест (КАБ) беше значајно поврзана со зголемената димензија на ЛП ($p=0.045$), а дека пациентите со СС-СЕФ и зголемен 10-годишен ризик од кардиоваскуларна смртност проценуван според SCORE-ризик-скорот (поголем број присутни ризик фактори), беа значајно поврзани со зголемена димензија на ЛП ($p=0.004$), нејзина индексирани вредност ($p=0.004$) и зголемениот индексирани ЛП-волумен ($p=0.014$).

б. Зголемената ЛП-индексирани големина беше статистички значајно поврзана со поизразена дијастолна дисфункција, манифестирана како: зголемен трансмитрален проток во доцна дијастолна ($p=0.001$), намален E/A однос ($p=0.035$), намалена брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен (E') мерена на сите три нивоа ($p=0.001$, $p=0.007$, $p=0.0001$; последователно), зголемен E/E' однос определен на сите три нивоа ($p=0.001$, $p=0.016$, $p=0.002$; последователно), како и со присуство на E/E' однос ≥ 15 на ниво на меѓукоморната преграда и страничниот сид ($p=0.017$, $p=0.016$; последователно),

намален $IVRT/E-e'$ -тау однос ($p=0.041$) и зголемена индексирана ЛК-маса ($p=0.0001$). Зголемениот индексиран ЛП-волумен (нормализиран за површината на телото) беше значајно поврзан со намалениот $IVRT/E-e'$ -тау однос ($p=0.041$) и зголемената индексирана ЛК-маса ($p=0.003$). Кога ги поделивме пациентите со СС-СЕФ во однос на изразеноста на ЛК-притисок на полнење, пациентите со E/E' однос ≥ 15 имаа статистички значајно поголема индексирана ЛП-големина на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.017$) и страничниот сид ($p=0.046$), односно индексирана ЛП-големина и индексиран ЛП-волумен на ниво на обата сида, земени заедно ($p=0.042$, $p=0.053$; Табела 19). Регресионата анализа покажа дека значајни независни предиктори за индексираната ЛП-големина се: зголемената индексирана ЛК-маса ($p=0.005$), зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток на доцно полнење ($p=0.002$), намалениот $IVRT/E-e'$ -тау индекс ($p=0.022$) и намалената брзина раното дијастолно движење на митралниот прстен, земена како просек од обата сида ($p=0.007$). Земени сите варијабли заедно се одговорни за 43.7% на промена на индексираната ЛП-големина. Натаму, анализата покажа дека како независни предиктори за поголем индексиран ЛП-волумен се појавија: зголемената индексирана ЛК-маса (LVmass index) и зголемениот E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда.

с. Резултатите потврдија дека постои поврзаност на субклиничка ЛК-систолна дисфункција со постоењето на **ЛП-дисфункција**, ако се има предвид дека постоењето на тежок степен на редукција на ЛК просечен GLS од $< -12\%$, како и поголемата редукција на MAPSV беа статистички значајно поврзани со помалата ЛП-ејекциона фракција ($p=0.014$, $p=0.049$; последователно). И со регресионите анализи се потврди дека намалениот (полош) GLS, се јави како независен предиктор за намалената ЛП-ејекциона фракција, како што беше случај и за зголемената индексирана ЛП-големина.

д. Проценката на ЛП-функцијата, со помош на Доплер анализа, покажа дека изразеноста на големината на врвната брзина на трансмитралниот проток на доцно полнење (A), беше директно поврзана со изразеноста на дијастолната дисфункција, манифестирана со зголемен E/E' однос.

Овие резултати потврдуваат дека индексираниот ЛП-големина и индексираниот ЛП-волумен се маркери на изразеност и хроничитет на дијастолната дисфункција, што се гледа од нивната поврзаност со поизразена дијастолната дисфункција.

б. Резултатите покажаа дека брзината на движењето на митралниот прстен, измерена со ткивен Доплер во рана дијастола (E'), е намалена на сите три нивоа (5.40 ± 1.29 ; 6.96 ± 1.67 ; 6.18 ± 1.28 ; последователно) што одеше во прилог на постоење на зголемена ЛК-крутост и зголемен ЛК-притисок на полнење. Најдовме зголемени вредности на **E/E' односот** мерен на сите три нивоа, како одраз на повисок ЛК-притисок на полнење (14.89 ± 4.27 ; 11.74 ± 4.39 ; 12.94 ± 3.64 ; последователно). Вредности на $E/E' \geq 15$ беа присутни кај 138 пациенти (75.4%) на ниво на меѓукоморната преграда и кај 28 пациенти (15.3%) на ниво на страничниот ѕид, односно кај 45 пациенти (24.6%) беше присутна просечната вредност од ≥ 15 .

а. Пациентите со E/E' однос од ≥ 15 како одраз на зголемен ЛК притисок на полнење беа статистички значајно почесто од женски пол, со повисока возраст, со значајно зголемена честота на дислипидемија во анамнезата, со подолго траење на дијабетесот и со поголем број на ризик фактори за кардиоваскуларни заболувања, а на електрокардиограмот имаа значајно почесто знаци за постоење на ЛК-хипертрофија, што беше потврдено и со корелационата анализа.

б. E/E' односот ≥ 15 како одраз на зголемениот притисок на полнење во нашето испитување беше почест или почесто поврзан со параметрите на дијастолна дисфункција, како што се: зголемената индексирани ЛП-големина и индексирани ЛП-волумен, зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток во рана (E) и доцна (A) дијастола, зголемениот однос меѓу брзината на трансмитралниот проток на рано дијастолно полнење и брзината на пропагацијата на трансмитралниот проток (E/V_p), намалената брзина на доцното дијастолно движење на митралниот прстен (A'), на ниво на сите три нивоа на мерење, помалиот однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена (S/D) и зголемената ЛК-индексирани маса.

Линеарната регресиона анализа покажа дека параметри на дијастолна дисфункција, кои се издвоија како независни предиктивни варијабли на зголемениот E/E' однос во нашето испитување се: зголемената врвна брзина на трансмитралниот проток во рана (E) и доцна (A) дијастола, намалената брзина на раното дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда (E'), зголемениот ЛП-волумен нормализиран за површината на телото (LAVImax), зголемениот однос на врвната брзина на трансмитралниот проток во рана дијастола и брзината на пропагацијата на протокот проценувана со Color M-mode (E/V_p), како и намалениот дијастолен сиден стрес (DWstrain).

7. Односот на врвната брзина во рана дијастола на трансмитралниот проток и брзината на пропагација на протокот (E/V_p) како маркер за големината на ЛК-притисок на полнење, беше во граници на нормала (1.76 ± 0.61), што условно отфрли можност за постоење на зголемен белодробен капиларен притисок, односно зголемен притисок на полнење, но беше статистички значајно повисок (2 и над 2) кај пациентите со повисок E/E' однос мерен на кое било ниво, што се потврди и со постоење на негова статистички значајна позитивна корелација со E/E' односот. E/V_p односот покажа и значајна позитивна корелација со E/A односот ($r=0.298; p=0.0001$) и значајна негативна корелација со $IVRT/E-e'$ - тау индексот ($r=-0.230; p=0.002$), што претставуваат исто така маркери на зголемен ЛК-притисок на полнење. Линеарната регресиона анализа покажаа дека за секоја единица зголемување на E/V_p односот, доаѓа до зголемување на E/E' односот како независен предиктор за 0.491 единици ($p=0.019$). Линеарната регресиона анализа покажа дека како независни предиктори на систолна дисфункција за зголемениот E/V_p се издвоија: редуцираното MAPSE, земено како просек од четирите сида и намалениот (полош) GLS во апикален двошуплински пресек.

8. Проценката на $IVRT/E-e'$ - тау индексот покажа во просек негова намалена вредност од < 2 . Помалиот $IVRT/E-e'$ – тау индекс, земен како просек од мерењето на двата сида, беше статистички значајно поврзан со зголемената индексирана ЛП-димензија ($r=-0.151; p=0.041$) и зголемениот индексиран ЛП-

волумен ($r=-0.155$; $p=0.037$), со зголемениот E/V_p однос ($r=-0.230$; $p=0.002$) и зголемената индексирани ЛК-маса ($r=-0.159$; $p=0.032$).

9. Поголемата разлика во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење (A_r-A), како одраз на поизразена дијастолна дисфункција, беше статистички значајно поврзана со: помалата брзина на трансмитралниот проток во доцна дијастола (A) ($r=-0.182$; $p=0.014$), со скратувањето на трансмитралното децелерационо време (DT) ($r=-0.283$; $p=0.0001$), со помалиот дијастолен сиден стрес (DW_{strain}) ($r=-0.155$; $p=0.037$). Регресиона анализа покажа дека како независен значаен предиктор за поголемата A_r-A разлика, се појави намалената врвна брзина на трансмитралниот проток во доцна дијастола (A) ($p=0.028$).

10. Во испитуваната популација не регистриравме значајно зголемување на пулмоналниот артериски притисок (ПАП). Од 183 пациенти само 12 од нив (6.6%) имаа $PAp \geq 35$ mmHg.

11. Сите параметри на брзините на трансмитралниот проток проценувани со Пулсен и/или Континуиран доплер покажаа вредности, кои зборуваа за постоење на умерена дијастолна дисфункција од типот на псевдонормализација.

12. *Индексот на дијастолен сиден деформитет (diastolic wall strain -DWS)* беше во просек понизок (0.30) од нормално очекуваниот (0.36-0.46), што оди во прилог на присуство на поизразена ЛК-дијастолна крутост. Помалиот DWS беше статистички значајно поврзан со поголемата A_r-A разлика ($r=-0.155$, $p=0.037$) и со поголемата ЛК-индексирани маса ($r=-0.178$, $p=0.016$). DWS се појави како независен предиктор за поголема индексирани ЛК-маса ($p=0.002$) и за поголема изразеност на дијастолна дисфункција изразена како зголемен E/E' однос, земен како просек од обата сида ($p=0.001$).

13. Со цел да утврдиме каква е сензитивноста и специфичноста на маркерите на дијастолна и систолна дисфункција во детерминирањето на симптомите изразени како NYHA класификација, конструиравме ROC криви, во

кои во анализата ги вметнавме параметрите кои се покажаа како значајни независни предиктори за изразеноста на симптомите: $IVRT/E-e'$ -тау индекс, присуството на зголемен E/E' однос од ≥ 15 , земен како просек од обата сида и GLS, земен како просек од трите пресеци. Притоа, присуството на E/E' односот од ≥ 15 , земен како просек има способност во 55.7%, $IVRT/E-e'$ -тау индексот во 57.6% и GLS земен како просек во 58.3% на сите можни парови на субјекти, да предвиди кој од нив ќе има поизразена клиничка експресија на болеста, односно поголема NYHA класа. Оптималната сензитивност за E/E' однос од ≥ 15 земен како просек изнесуваше 57%, а специфичноста 70%, за $IVRT/E-e'$ -тау индексот сензитивноста изнесуваше 30%, а специфичноста 80%, додека сензитивноста за GLS земен како просек изнесуваше 50%, а специфичноста 65%.

Капацитет на оптоварување

14. Коронарен стрес тест на движечка лента беше изведен кај 171 пациент од вкупно 183 пациенти, кои беа предмет на нашето испитување. Резултатите од тестот покажаа дека кај 39.8% од пациентите со СС-СЕФ, се појавија симптоми за време на оптоварувањето, кои беа причина за негов прекин. Притоа, најчесто се работеше за симптоми на замор (33.9%). Кардиоваскуларниот капацитет манифестиран со достигнати METс, траење на оптоварувањето и процентот на капацитетот на оптоварувањето беше релативно добар (околу 7.45 ± 1.80 METс, 5.76 ± 1.95 минути и 106% капацитет, последователно). 31.6% (54 пациенти), од пациентите со СС-СЕФ, имаа нарушен капацитет на оптоварување манифестиран како достигнати < 7 METс, односно 33.9% (58 пациенти) имаа достигнато $< 100\%$ проценти на капацитет на оптоварување. Промената на крвниот притисок (систолен/дијастолен) беше во рамките на нормален одговор на оптоварување. Нарушување на ритам се појави кај 26.9% од пациентите и притоа најчесто се работеше за коморни предвремени контракции (15.8%). ST-сегмент денивелација се појави кај 27 пациенти (15.8%).

15. Статистички значајно пониско ниво на оптоварување, манифестирано како достигнување од < 7 METс, имаа пациентите со СС-СЕФ кои беа на повисока возраст, од женски пол, со зголемен индекс на телесна маса и обем на

струк, со постоење на дијабетес мелитус и метаболен синдром, а беа и во повисока NYHA класа. Пациентите со повисока возраст и женски пол имаа статистички значајно почесто симптоми за време на оптоварувањето и достигнуваа значајно помалку MET-си, што беше случај и со пациентите со повисок индекс на телесната маса и обемот на структурот, кои достигнуваа значајно помалку MET-си, оптоварувањето им траеше значајно покусо и достигнуваа помал процент на капацитет на оптоварување, како и значајно почесто имаа нарушувања на ритмот за време на оптоварувањето. Пациентите кои ги исполнуваа критериумите за постоење на метаболен синдром, достигнуваа значајно помалку MET-си за време на оптоварувањето, кое исто така им траеше значајно покусо, а имаа и помал процент на капацитетот на оптоварување.

16. Во однос на ризик факторите, резултатите покажаа дека симптоми за време на оптоварување значајно почесто се јавуваат кај пациентите со дијабетес мелитус, како и кај оние со негово подолго траење. Достигнување на помалку MET-си и пократко траење на оптоварувањето беше значајно почесто кај пациентите со артериска хипертензија и дијабетес мелитус, односно кај оние со негово подолго траење. Пушењето, пак, беше значајно почесто присутно кај пациентите со понизок капацитет на оптоварување, кој беше значајно понизок и кај оние со поголем број на ризик фактори.

17. Резултатите покажаа отсуство на каква било статистички значајна поврзаност на појавата на симптоми за време на оптоварување со кој било маркер на дијастолна дисфункција. Сепак помалку достигнатите MET-си и покусото траење на оптоварувањето, како одраз на намалениот капацитет на оптоварување кај пациентите со СС-СЕФ, беа статистички значајно поврзани со параметрите, кои покажуваат поизразена дијастолна дисфункција определени со пулсен и ткивен Доплер, во мирување. Како независни предиктори за намалениот капацитет на оптоварување, манифестиран во намален број на достигнати METс и/или бројот на достигнати минути, се јавија параметрите на поизразена дијастолна дисфункција како што се: намалениот E/A однос ($p=0.013$, $p=0.018$; последователно), зголемениот E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.0001$, $p=0.001$; последователно) и зголемената ЛК

маса нормализирана за површината на телото ($p=0.019$, $p=0.027$; последователно).

18. Пациентите кои покажаа редуциран капацитет на оптоварување, манифестиран со достигнати < 7 METс и редуциран капацитет на оптоварување од $< 100\%$, покажаа присуство на субклиничка систолна дисфункција во мирување, манифестирана како статистички значајно редуцирана брзина на движење на митралниот прстен, значајно намален GLS, тежок степен на GLS од $< 12\%$, односно значајно зголемен број на сегменти со глобален GLS од $< 12\%$. Како независен предиктор за намалениот капацитет на оптоварување, манифестиран со намален број на достигнати METс, достигнатите минути за време на оптоварувањето и процентот на капацитетот на оптоварување, се јави бројот на сегменти со GLS од $< 12\%$ ($p=0.006$; $p=0.007$; $p=0.013$; последователно).

19. Сакајќи да ја провериме сензитивноста и специфичноста на варијаблите на дијастолната и систолната дисфункција, како независни предиктори за функционална онеспособеност манифестирана како намален капацитет на оптоварување, артикулиран во бројот на достигнати METс за време на оптоварување, конструиравме ROC крива. Резултатите покажаа дека поголемиот E/A однос на трансмитралниот проток има способност во 58.5%, поголемиот E/E' однос на ниво на меѓукоморната преграда во 43.5%, поголемата ЛК-маса нормализирана на површина на телото во 49.8% и поголемиот број на сегменти со GLS $< -12\%$ во 39.0% на сите можни парови на субјекти да предвиди, кој од нив ќе има помал капацитет на оптоварување изразен како MET-си. Оптималната сензитивност за E/A односот на трансмитралниот проток изнесуваше 60%, а специфичноста 60%; за E/E' односот на ниво на меѓукоморната преграда сензитивноста изнесуваше 20%, а специфичноста 80%; за ЛК-маса нормализирана за површина на телото сензитивноста изнесуваше 20%, а специфичноста 82% и за бројот на сегменти со GLS $< -12\%$ сензитивноста изнесуваше 25%, а специфичноста 58%.

Резултатите потврдија дека знаците за поизразена дијастолна дисфункција и субклиничка систолна дисфункција стојат во основа на намалениот капацитет на оптоварување манифестиран со намален број на достигнати MET-ци.

Хронотропен одговор на оптоварување

19. Хронотропна инкомпетенција (ХИ), дефинирана како отсуство надостигнување на 85% од максимална со возраст предвидена СФ (%МаксПСФ), беше најдена кај 74 (43.3%) од испитуваната популација, додека истата дефинирана како процент на резерва на СФ (%СФР), каде $\%СФР \leq 80\%$ како индикативна за ХИ беше најдена кај 116 (67.8%) пациенти. Иако бета-адренергичните блокатори, во терапијата на пациентите со СС-СЕФ покажаа зголемен ризик од постоење на ХИ, ние не можевме статистички поткрепено да докажеме дека ХИ стои во основа на намалениот капацитет на оптоварување кај пациентите со СС-СЕФ.

20. Пациентите со ХИ, претставена преку %СФР за време на оптоварување во споредба со оние без ХИ, не покажаа статистички значајни разлики ниту во однос на траењето на оптоварувањето, ниту, пак, во однос на капацитетот на оптоварување, односно со гранична статистичка значајност ($p=0.061$) имаа почесто ХИ, манифестирана како %СФР од $\leq 80\%$.

21. ХИ претставена преку %МаксПСФ и/или %СФР, кај пациентите со СС-СЕФ, покажаа значајна поврзаност со параметрите кои го отсликуваат зголемениот ЛК-притисок на полнење, односно поизразената дијастолна дисфункција и субклиничка систолна дисфункција, што може да има прогностички импликации кои не беа предмет на нашето испитување. Во однос на евентуалната систолната субклиничка дисфункција, резултатите од нашето испитување покажаа дека дека за секој cm/s намалување на MAPSV земен како просек од обата зида, доаѓа до намалување на %МаксПСФ за 1.396 проценти ($p=0.045$), односно до намалување на %СФР за 3.262 проценти ($p=0.023$). Од друга страна, пак, за секоја единица единица пораст на бројот на GLS $< 12\%$,

доаѓа до намалување на Δ СФ за време на оптоварување за 1.27 удари/минута ($p=0.001$).

Значи ХИ кај пациентите со СС-СЕФ покажа значајна поврзаност со параметрите кои го отсликуваат зголемениот ЛК-притисок на полнење, односно поизразено нарушената ЛК-дијастолна функција и субклиничка систолна дисфункција, што може да има прогностички импликации кои не беа предмет на нашето испитување.

22. Резервата на опоравок на срцевата фреквенција (РОСФ), која се пресметуваше како разлика меѓу максимално достигнатата со оптоварување срцева фреквенција (СФ) и СФ добиена една минута по запирање на движечката лента, се сметаше дека е абнормална ако изнесуваше ≤ 18 удари/min. Од вкупно 171 пациент кој беше оптоварен на движечка лента кај 60 од нив (35.1%) постоеше абнормална РОСФ.

23. Пациентите со абнормална РОСФ, во однос на базалните карактеристики, имаа статистички значајно само поголем SCORE ризик скор, додека во однос на ехокардиографските карактеристики, како значаен независен предиктор на РОСФ се јави односот E/E' на ниво на меѓукоморната преграда ($p=0.026$).

Можеме на крај да заклучиме дека СС-СЕФ може да се согледа како фундаментална болест на кардиоваскуларната резервна функција - дијастолна, систолна, хронотропна и васкуларна.

Натамошни истражувања се потребни за да се одреди како овие абнормалности треба да се лекуваат.

Листа на кратенки

АКЕИ= ангиотензин конвертирачки ензим инхибитор;
АРБ=ангиотензин рецептор блокатор;
АСА= ацетил салицилна киселина;
А= брзина на трансмитралниот проток на доцно полнење;
А' = брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен;
Аг= брзина преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена;
Аг-А= разлика во траењето на реверзниот преткоморен проток во белодробната вена и траењето на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење;
А4С = апикален четири-шуплински пресек;
А2С= апикален две-шуплински пресек;
А= врвна брзина на трансмитралниот проток на доцно дијастолно полнење;
А's= брзина на доцно дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморна преграда;
Аг= брзина на преткоморен реверзен проток детектиран во белодробна вена;
ББ=бета адренергичен блокатор;
ВМI= body mass index (индекс на телесна маса);
BNP=brain natriuretic peptide (мозочен натриуретичен пептид)
BSA= body surface area (површина на тело);
b =ЛК пасивна крутост;
CI=cardiac index (срцев индекс)
ДК=десна комора;
ДКs' = врвна брзина на ниво на трикуспиден прстен одредена со пулсен доплер;
ДМ=дијабетес мелитус;
ДП=десна преткомора;
ДПп= притисок во десна преткомора;
DCT = време на децелерација;
DT= децелерационо време на трансмитралниот проток на рано полнење;
DWS= diastolic wall strain (дијастолен сиден деформитет);
E= брзина на трансмитралниот проток на рано полнење;
ЕФ= ејекциона фракција
E' = брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен;
E/A = однос на брзините на трансмитралниот проток на раното и доцно полнење;
E/E' = однос на брзина на трансмитралниот проток на рано полнење и брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен;
E's= брзина на рано дијастолно движење на митралниот прстен на ниво на меѓукоморната преграда;
FEV1= форсиран експираторен волумен
FVC= форсиран витален капацитет;
GLS=global longitudinal strain (глобален лонгитудинален деформитет);
ХИ=хронотропна инкомпетенција
ХОББ=хронична обструктивна белодробна болест
IVRT=изоволуметриско релаксационо време;
IVRT/E-e' = тау индекс;
КАБ=коронарна артериска болест;
Капац.=процент на капацитет на оптоварување;
КДВ= крајно-дијастолен волумен;
ККБ= калциум канал блокатор;
КПс=систолен крвен притисок;
КПд= дијастолен крвен притисок;
КСВ= крајно-систолен волумен;
КСВИ= крајно-систолен волумен нормализиран за површината на телото;
КПК= коморна предвремена контракција;
КТ=коморна тахикардија;
ЛК=лева комора;
ЛКХ= левокоморна хипертрофија
ЛКИ маса=левокоморна маса нормализирана за површината на телото;
ЛККДд= левокоморна крајна димензија во дијастола;
ЛККДс= левокоморна крајна димензија во систола;
ЛП=лева преткомора;
ЛПИ=левопреткоморна димензија нормализирана за површина на телото;
ЛПВ=левопреткоморен волумен;
ЛПВИ=левопреткоморен волумен нормализиран за површина на телото;

ЛПЕФ= левопреткоморна ежекциона фракција;
 ЛПЕФИ= левопреткоморна ежекциона фракција нормализирана за површина на телото
 LAX=апикален пресек по долга оска
 LVEDVI = ЛК крајно дијастолен волумен индекс;
 LVEF= ЛК ежекциона фракција;
 LVH = ЛК хипертрофија;
 METс= метаболен еквиваленти еднакви на количество на потрошен кислород во мирување еднакво на 3.5 O₂/kg/ min;
 Мин= минути на траење на оптоварување
 МКПд= меѓукоморна преграда во дијастола;
 МКПс= меѓукоморна преграда во систола;
 МР=митрална регургитација;
 MAPSE (mitral annular plane of systolic excursion)= изместување на митралниот прстен;
 MAPSV (mitral annular plane of systolic velocity)= брзина на движење на митралниот прстен во систола;
 mPCWP = среден белодробен капиларен притисок;
 NT-proBNP = N-terminal pro-B-type натриуретичен пептид;
 NYHA= New York Heart Association
 ПА=пулмонална артерија
 ПАХ=пулмонална артериска хипертензија
 ПАПс= притисок во пулмонална артерија во систола;
 ПФ= преткоморна фибрилација;
 ППК=преткоморна предвремена контракција;
 ПВ=пулмонална вена
 РФ=ризик фактори
 РОСФ= Резервата на опоравок на срцевата фреквенција
 RWT=relative wall thickness (однос на сидна дебелина)
 СФ=срцева фреквенција;
 СФ макс.= максимално достигната срцева фреквенција;
 СС-НЕФ=систолна слабост со намалена ЛК ежекциона фракција
 СС-СЕФ=систолна слабост со сочувана ЛК ежекциона фракција;
 SCORE=Systematic COronary Risk Evaluation
 S/D= однос меѓу врвната систолна и дијастолна брзина на проток во белодробната вена;
 s=меѓукоморна преграда
 TDI=ткивен Доплер
 УВ= ударен волумен;
 VAC=ventricular arteria coupling (преткоморно-коморно спојување)
 Vp= брзината на пропагацијата на протокот проценувана со Color M-mode;
 ЗСд= заден сид во дијастола;
 ЗСс=задан сид во систола;
 САД= сидни абнормални движења;
 τ=константа на време на изоволуметриско опаѓање на притисокот;
 %МаксПСФ=процент на максимална со возраст предвидена срцева фреквенца;
 %СФР=процент на резерва на срцева фреквенца;
 ΔКПс= промена на систолен крвен притисок

Референци

1. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
2. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2007; 93:155-8.
3. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobson SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
4. 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;355:260-9.
5. 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 Echocardiography associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
6. Borlaug BA and Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011; 32: 670-9
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012; www.escardio.org, пристапено на 01.06.2012.
8. Burkhoff D. Mortality in heart failure with preserved ejection fraction: an unacceptably high rate. *Eur Heart J* 2012; 33:1718-20.
9. Shah AM and Solomon SD. Phenotypic and pathophysiological heterogeneity in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2012; 33:1716-7.
10. 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;350:1953-9.
11. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 2008;117:2051-60.
12. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-133.
13. From AM & Borlaug BA Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology and emerging therapies. *Cardiovasc Therap* 2011; 29: e6-e21.
14. Yu CM, Lin H, Yang H, et al. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105:1195-201.
15. 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;54:410-18.
16. 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.
17. 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;14:475-80.
18. 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.
19. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, 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;54:402-9.
20. 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.
21. Kawaguchi M, Hay I, Fetis 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;107:714-20.
22. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008;4:23-36

23. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;117:2051-60.
24. Brubaker PH, Joo KC, Stewart KP, Fray B, Moore B, Kitzman DW. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26:86-9.
25. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:1146-50.
26. 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;17:1065-72.
27. 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;115:1982-990.
28. 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.
29. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: Time for a redefinition? *Heart* 2002;87:121-5.
30. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, Fetis BJ, Maughan WL, Kass DA. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: Implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1221-7.
31. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:796-802.
32. Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, et al. Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1570-7.
33. 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.
34. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: A mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res* 1999;43:344-53.
35. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002;288:2144-50.
36. Abramov D, Cohen RS, Katz SD, et al. Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 2008;102:1069-72.
37. 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; 11:177-87.
38. 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;49:972-81.
39. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: The role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:198-207.
40. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, et al. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons ≥ 65 years of age (the cardiovascular health study). *Am J Cardiol* 2006;97:83-9.
41. Fung JW, Sanderson JE, Yip GW, et al. Impact of atrial fibrillation in heart failure with normal ejection fraction: A clinical and echocardiographic study. *J Card Fail* 2007;13:649-55.
42. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: Results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1432-8.
43. 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;53:1119-26.

44. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: Central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092-102.
45. Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J* 2006;151:457-62.
46. Latado AL, Passos LC, Darze ES, Lopes AA. Comparison of the effect of anemia on in-hospital mortality in patients with versus without preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2006;98:1631-4.
47. Borbely A, van der Velden J, Papp Z, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 111:774-81.
48. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 2006;92:1259-64.
49. 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
50. 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.
51. Brucks S, Little WC, Chao T, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005;95:603-6.
52. 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;49:229-40.
53. 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: 1283-9.
54. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation* 2006;113:296-304.
55. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2005;111:2306-12.
56. Phan TT and Frenneaux M. The pathophysiology of diastolic heart failure. *Biology Reports* 2010;2:16-20.
57. 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.
58. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. Load dependent diastolic dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev* 2000;5:345-55.
59. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 2008;105:1342-51.
60. Chen CH, Nakayama M, Talbot M, et al. Verapamil acutely reduces ventricular-vascular stiffening and improves aerobic exercise performance in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 1999;33: 1602-9.
61. Guazzi M, Samaja M, Arena R, et al. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 2136-44.
62. Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest* 2007;131:94-100.
63. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, et al. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009;119:2663-70.
64. Boilson BA, Schirger JA, Borlaug BA. Caveat medicus! Pulmonary hypertension in the elderly: a word of caution. *Eur J Heart Fail* 2010;12:89-93.
65. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, et al. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res* 1986;58:281-91.
66. Nonogi H, Hess OM, Ritter M, Krayenbuehl HP. Diastolic properties of the normal left ventricle during supine exercise. *Br Heart J* 1988;60:30-38.
67. Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta EG. Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation* 1984;69:203-13.

68. Wachter R, Schmidt-Schweda S, Westermann D, et al. Blunted frequency dependent upregulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2009;30:3027-36.
69. Sohn DW, Kim HK, Park JS, et al. Hemodynamic effects of tachycardia in patients with relaxation abnormality: abnormal stroke volume response as an overlooked mechanism of dyspnea associated with tachycardia in diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:171-6.
70. Dauterman K, Pak PH, Maughan WL, et al. Contribution of external forces to left ventricular diastolic pressure. Implications for the clinical use of the Starling law. *Ann Intern Med* 1995;122:737-42.
71. Chattopadhyay S, Alamgir MF, Nikitin NP, et al. Lack of diastolic reserve in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:35-43.
72. Smith CS, Bottomley PA, Schulman SP, et al. Altered creatine kinase adenosine triphosphate kinetics in failing hypertrophied human myocardium. *Circulation* 2006;114:1151-8.
73. Liu C-P, Ting C-T, Lawrence W, et al. Diminished contractile response to increased heart rate in intact human left ventricular hypertrophy: systolic vs. diastolic determinants. *Circulation* 1993;88(part 1): 1893-906.
74. Phan TT, Nallur Shivu G, 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.
75. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of post-synaptic beta-receptor desensitization. *Circulation* 1989;80:314-23
76. Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53, 905-18.
77. Tan YT, Sanderson JE. Forgotten atrial: driver of symptoms in heart failure with normal ejection fraction? *Heart* 2012;98:1261-2.
78. Rossi A, Ciccoira M, Zanolla L, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1425.
79. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of atrial mechanical dysfunction in coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2005;105:178e85.
80. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Left atrial volume as a morphophysiological expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284-9
81. Wong RC, Yeo TC. Left atrial volume is an independent predictor of exercise capacity in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Int J Cardiol* 2010;144:425-7.
82. 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;96:1017-23.
83. McMurray JJ, Carson PE, Komajda M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail* 2008;10:149 - 56.
84. 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: 777-81.
85. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338-45.
86. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1997-2004.
87. Al-Omari MA, Finstuen J, Appleton CP, Barnes ME, Tsang TS. Echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function and filling pressure in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008;101:1759-65.
88. Borlaug BA, Redfield MM. Are systolic and diastolic heart failure overlapping or distinct phenotypes within the heart failure spectrum? *Circulation* 2011; 23:2006-14.

89. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321:215-8.
90. Cleland JG, Taylor J, Tendera M. Prognosis in heart failure with a normal ejection fraction. *N Engl J Med* 2007;357:829-30.
91. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005;26:1887-94.
92. Tschope C, Kasner M, Westermann D, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: Correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005;26:2277-84.
93. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. Perception of symptoms is out of proportion to cardiac pathology in patients with “diastolic heart failure.” *Heart* 2008;94: 748-53.
94. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: Comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 742-8.
95. Yamamoto K, Sakata Y, Ohtani T, et al. Heart failure with preserved ejection fraction. What is known and unknown. *Circ J* 2009; 73: 404 -10.
96. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118 -21.
97. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 1440–63.
98. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-63.
99. Lo Q and Thomas L. Echocardiographic evaluation of diastolic heart failure. *AJUM* 2010; 13:14–26.
100. Rosca M, Lancellotti P, Popescu BA, Pie´rard A. Left atrial function: Pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart* 2011;97:1982-9.
101. Bouchard JL, Aurigemma GP, Hill JC, et al. Usefulness of the pulmonary arterial systolic pressure to predict pulmonary arterial wedge pressure in patients with normal left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2008;101:1673-6.
102. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-84.
103. Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005; 23: 183-91.
104. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527–33.
105. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterisation study. *Circulation* 2000; 102: 1788–94.
106. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler conductance catheterization study. *Circulation* 2007; 116: 637–47.
107. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 2004; 109: 2432–9.
108. Rivas-Gotz C, Khoury DS, Manolios M, et al. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular relaxation: experimental studies and clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1463-70.

109. Min PK, Ha JW, Jung JH, et al. Incremental value of measuring the time difference between onset of mitral inflow and onset of early diastolic mitral annulus velocity for the evaluation of left ventricular diastolic pressures in patients with normal systolic function and an indeterminate E/E'. *Am J Cardiol* 2007;100:326-30.
110. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 789-93.
111. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000;102:1158-64.
112. Abraham TP, Belohlavek M, Thomson HL, et al. Time to onset of regional relaxation: feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1531-7.
113. Kato T, Noda A, Izawa H, Nishizawa T, et al. Myocardial velocity gradient as a noninvasively determined index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:278-85.
114. Wang J, Khoury DS, Thohan V, et al. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. *Circulation* 2007;115:1376-83.
115. Morris DA, Pe´rez AV, Blaschke F, et al. Myocardial systolic and diastolic consequences of left ventricular mechanical dyssynchrony in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 556-67
116. 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;29:1283-9.
117. Wang J, Kurrelmeyer KM, Torre-Amione G, Nagueh SF. Systolic and diastolic dyssynchrony in patients with diastolic heart failure and the effect of medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:88-96.
118. Shah RV, Desai AS, Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2010;16: 260-7.
119. Ohtani T, Mohammed SF, Yamamoto K, et al. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodeling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2012;33:1742-9.
120. Hung CL, Verma A, Desai AS, et al. Abnormalities of myocardial systolic function are related to cardiac structural changes in patients with hypertension and diastolic dysfunction: The VALIDD study. *Circulation* 2008;118:S785.
121. Aurigemma GP, Silver KH, Priest MA, Gaasch WH. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:195-202.
122. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595- 601.
123. Januzzi JL Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948 -54.
124. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537- 41.
125. Tschope C, Kasner M, Westermann D, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005;26:277-84.
126. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, et al. Aminoterminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:345-53.
127. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2010 -7.
128. Otto MEB, Pereira MM, Beck ALS, Milani M. Correlation between diastolic function and maximal exercise capacity on exercise test. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96: 107-13

129. Woo JS, Derleth C, Stratton JR, Levy WC. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1049-57
130. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Fang ZY, et al. Myocardial and vascular dysfunction and exercise capacity in the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1686-91.
131. Shubair MM, Kodis J, McKelvie RS, et al. Metabolic profile and exercise capacity outcomes: their relationship to overweight and obesity in a Canadian cardiac rehabilitation setting. *J Cardiopulm Rehabil* 2004; 24: 405-13.
132. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346: 793-801.
133. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW 3rd, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA* 1996; 276: 205-10.
134. Kavanagh T, Mertens DJ, Hamm LF, et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 2002; 106: 666-71.
135. Mancini D, LeJemtel T, Aaronson K. Peak VO₂: a simple yet enduring standard. *Circulation* 2000; 101: 1080-2.
136. Skaluba SJ, Litwin SE. Mechanisms of exercise intolerance: insights from tissue Doppler imaging. *Circulation* 2004; 109: 972-7.
137. J, McCully RB, Kane GC, et al. Left ventricular function and exercise capacity. *JAMA* 2009; 301: 286-94.
138. Okura H, Inoue H, Tomon M, et al. Impact of Doppler-derived left ventricular diastolic performance on exercise capacity in normal individuals. *Am Heart J* 2000; 139: 716-22.
139. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105:1928-33.
140. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1891-1900.
141. Jones RC, Francis GS, Lauer MS. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1025-9.
142. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, et al. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE) trial. *Circulation* 2010;121:1393-1405.
143. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, et al. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail* 2008;1:91-7.
144. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
145. Cohn JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction: the V-HeFT Study. *Circulation* 1990;81:Suppl III:III- 48-III-53.
146. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 1565-74
147. Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, et al. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1510-8.
148. Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2002;7:17-27.
149. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJ, et al. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2009;11:855-62.
150. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33:1750-7.
151. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67.

152. SOLVD-Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
153. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772-776.
154. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 184-192.
155. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005;112:357-63.
156. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.
157. Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol* 2010;55:526-537.
158. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33:1635-701.
159. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
160. Георгиевска-Исмаил Љ, Попоска Л, Трајков И, Ѓоргов Н. Електрокардиографија. Скопје: АзБуки, 2008.
161. Chronic obstructive pulmonary disease - Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care, 2010. <http://www.nice.org.uk/CG012>, пристапено на 01.11.2012
162. Belammy D. Spirometry in practice. A practical guide to using Spirometry in primary care. London: BTS COPD Consortium, 2005.
163. Echobasics-tutorial. <http://www.echobasics.de/long-en.html>, пристапено на 01.11.2012
164. Otto C. Textbook of Clinical Echocardiography. Philadelphia:Saunders, 2009.
165. Feigenbaum H; Armstrong W, Ryan T (editors). Feigenbaum's echocardiography 6th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
166. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
167. Horton KD, Meece RW and Hill JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: A primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:776-92.
168. Posteraro A, Salustri A, Trambaiolo P, et al. Echocardiographic estimation of pulmonary pressures. *J Cardiovasc Med* 2006; 7:545-54.
169. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:277-313.
170. Morris CK, Myers J, Froelicher VF, et al. Nomogram based on metabolic equivalents and age for assessing aerobic exercise capacity in men. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:175-182.
171. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, et al. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality: the case of stress echocardiography. *Circulation* 2001; 104:1911-6.
172. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999, 281:565-6.
173. Kligfield P and Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing: Beyond the ST segment. *Circulation* 2006; 114:2070-82.
174. Kawasaki T, Kaimoto S, Sakatani T, et al. Chronotropic incompetence and autonomic dysfunction in patients without structural heart disease. *Europace* 2010; 12, 561-6.
175. Wilkoff BL, Miller RE. Exercise testing for chronotropic assessment. *Cardiol Clin* 1992;10:705-17.
176. Astrand I. Aerobic work capacity in men and women with special reference to age. *Acta Physiol Scand Suppl* 1960;49:1-92.
177. 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.

178. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, et al. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-Preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol* 2012;56:2349-56.
179. McDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure. An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29: 1377-85.
180. Ho JE, Gona Ph, Pencina MJ, et al. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community. *Eur Heart J* 2012; 33: 1734-41.
181. Ahmed A, Zile MR, Rich MW, et al. Hospitalizations due to unstable angina pectoris in diastolic and systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99:460-4
182. Lund LH, Jurga J, Edner M, et al. Prevalence, correlates, and prognostic significance of QRS prolongation in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2013; 34:529-39.
183. Santos ABS, Kraigher-Krainer E, Bello N, et al. Left ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014; 35: 42-7.
184. Lam CSP, Lyass A, Kraigher-Krainer E, et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation* 2011; 124:24-30.
185. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:130-9.
186. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction. Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71.
187. Brucks S, Little WC, Chao T, et al. Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect on outcome. *Am J Cardiol* 2004;93:1055-7.
188. Shamagian LG, Roman AV, Garcia-Acuna JM, et al. Anaemia is associated with higher mortality among patients with heart failure with preserved systolic function. *Heart* 2006;92:780-4.
189. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. CHARM Committees and Investigators. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure. Results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2006;113:986-94.
190. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, Fraser AG. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:820-8.
191. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, and Vasani RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18-28.
192. Wang J and Nagueh SF. Current perspectives on cardiac function in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2009;119:1146-57.
193. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al on behalf of the Echocardiography Study Group of the Italian Society of Cardiology. Speckle-tracking echocardiography. A new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med* 2011; 30:71-83
194. Popovic ZB, Kwon DH, Mishra M, et al. Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1299-305.
195. Wenzelburger FW, Tan YT, Choudhary FJ, et al. Mitral annular plane systolic excursion on exercise: a simple diagnostic tool for heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:953-60.
196. Hu K, Liu D, Herrmann S, et al. Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* 2013;14: 205-12.
197. Blanche C, Fumeaux T, Polikar R. Heart failure with normal ejection fraction (HFNEF): is it worth considering? *Swiss Med Wkly* 2010; 139:66-72.
198. Maciver DH, Townsend M. A novel mechanism of heart failure with normal ejection fraction. *Heart* 2008;94:446-9.
199. Bruch C, Gradaus R, Gunia S, Breithardt G, Wichter T. Doppler tissue analysis of mitral annular

- velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1031-6.
200. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J III. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996; 77:979-84
 201. Yamada H, Oki T, Tabata T, et al. Assessment of left ventricular systolic wall motion velocity with pulsed tissue Doppler imaging: comparison with peak dP/dt of the left ventricular pressure curve. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:442-9.
 202. Waggoner AD, and Bierig MS. Tissue Doppler imaging: A useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143-52.
 203. Strand A, Kjeldsen SE, Gudmundsdottir H, et al. Tissue Doppler imaging describes diastolic function in men prone to develop hypertension over twenty years. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:34-9.
 204. Van de Veire NR, De Sutter J, Bax JJ, Roelandt JRTC. Technological advances in tissue Doppler imaging echocardiography. *Heart* 2008; 94:1065-74.
 205. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Advantages of deformation indices over systolic velocities in assessment of longitudinal systolic function in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13, 292-302.
 206. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation* 2007;116:2597-609.
 207. Blessberger H and Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart* 2010; 96:716-22.
 208. Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:80-4.
 209. Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J* 2008;29:2014-23.
 210. Dalen H, Thorstensen A, Aase S, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:176-83.
 211. Goncalves S, Cortez-Dias N, Nunes A, et al. Left ventricular systolic dysfunction detected by speckle tracking in hypertensive patients with preserved ejection fraction. *Rev Port Cardiol* 2014;33: 27-37.
 212. Lo C, Lai Y, Wu J, et al. Cardiac Systolic Mechanics in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: New Insights and Controversies *Acta Cardiol Sin* 2013;29:515-23.
 213. Yip GW, Zhang Q, Xie J, et al. Resting global and regional left ventricular contractility in patients with heart failure and normal ejection fraction: insights from speckle-tracking echocardiography. *Heart* 2011;97:287-94.
 214. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;69:447-56.
 215. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:926-32.
 216. Kosmala W, Plaksej R, Strotmann JM, et al. Progression of left ventricular functional abnormalities in hypertensive patients with heart failure: an ultrasonic two-dimensional speckle tracking study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:1309-17.
 217. Henein MY, Gibson DG. Long axis function in disease. *Heart* 1999;81: 229-31.
 218. 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; 15:782-9.
 219. Nishikage T, Takeuchi M, Nakai H, et al. Possible link between strain ST-T change on the electrocardiogram and subendocardial dysfunction assessed by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:451-9.
 220. Morris DA, Boldt L, Eichstadt H, et al. Myocardial systolic and diastolic performance derived by 2-dimensional speckle tracking echocardiography in heart failure with normal left ventricular

- ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2012;5:610-20.
221. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, et al. Assessment of left ventricular systolic function using echocardiography in patients with preserved ejection fraction and elevated diastolic pressures. *Am J Cardiol.* 2008;101:1766-71.
 222. Nguyen JS, Lakkis NM, Bobek J, Goswami R, Dokainish H. Systolic and diastolic myocardial mechanics in patients with cardiac disease and preserved ejection fraction: impact of left ventricular filling pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:1273-80.
 223. Foppa M, Duncan BB and Rohde LEP. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:17-30.
 224. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens* 2014;32:16-25.
 225. Drazner M. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 2011;123:327-34.
 226. Rosei-Agabiti E, Muiesan ML. Pathophysiology and treatment of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Dialogues Cardiovasc Med* 2005;10:3-18
 227. De Simone G, Palmieri V, Bella JN, et al. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002; 20:323-31.
 228. 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 European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J- Cardiovasc Imaging* 2015;16: 233-71.
 229. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102:470-9.
 230. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation* 2008;118:1433-41.
 231. Saito M, Okayama H, Yoshii T, et al. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J- Cardiovasc Imag* 2012;13:617-23
 232. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, et al. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:2148-55.
 233. Barbieri A, Bursi F, Mantovani F, et al. Left ventricular hypertrophy reclassification and death: application of the Recommendation of the American Society of Echocardiography/European Association of Echocardiography. *Eur Heart J- Cardiovasc Imaging* 2012;13:109-17.
 234. Katz DH, Beussink L, Sauer AJ, et al. Prevalence, clinical characteristics, and outcomes associated with eccentric versus concentric left ventricular hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2013;112: 1158-64.
 235. Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ, et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 2014;113:117-22.
 236. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:87-92.
 237. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang T. Structural and functional remodeling of the left atrium. Clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1-11.
 238. Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size. Is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1018-23.
 239. Teo SG, Yang H, Chai P, and Yeo TC. Impact of left ventricular diastolic dysfunction on left atrial volume and function: a volumetric analysis. *Eur J Echocardiog* 2010;11:38-43.
 240. Otani K, Takeuchi M, Kaku K, et al. Impact of diastolic dysfunction grade on left atrial mechanics assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:961-7.
 241. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2005;96:832-6.
 242. Boyd AC, Schiller NB, Leund D, et al. Atrial dilation and altered function are mediated by age and diastolic function but not before the eighth decade. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:234-42.

243. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, Johansen A, Gerke O, Vach W et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease. *Circ Cardiovasc Imag* 2010;3:24-31.
244. Kadappu K, Boyd A, Eshoo S, Haluska B, Yeo AET, Marwick TH and Thomas L. Changes in left atrial volume in diabetes mellitus: more than diastolic dysfunction? *Eur Heart J-Cardiovasc Imag.* 2012; 13:1016-23.
245. Hristovski Z, Zafirovska P, Projevska-Donagati D, Georgievska-Ismail Lj. Assessment of diastolic dysfunction in patients with diabetic cardiomyopathy and preserved systolic left ventricular function. *Physioacta* 2013; 7:9-22.
246. Matsuda M, Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol.* 1996;19:954-9.
247. Eshoo S, Ross DL, Thomas L. Impact of mild hypertension on left atrial size and function. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:93-9
248. Cioffi G, Mureddu GF, Stefenelli C. Influence of age on the relationship between left atrial performance and left ventricular systolic and diastolic function in systemic arterial hypertension. *Exp Clin Cardiol.* 2006;11:305-10.
249. Gottdiener JS, Reda DJ, Williams DW, Materson BY for the Department of Veterans Affairs Cooperative Study. Left atrial size in hypertensive men: Influence of obesity, race and age. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:651-8.
250. Stritzke J, Markus MRP, Duderstadt S, et al for the MONICA/KORA Investigators. The aging process of the heart: Obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1982-9.
251. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, et al. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons ≥ 65 years of age (the cardiovascular health study). *Am J Cardiol* 2006;97:83-9.
252. Morris DA, Gailani M, Perez AV, Blaschke F. Left atrial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:651-62
253. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. Relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:231-9
254. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:421-30.
255. Perez-Paredes M, Gonzalvez M, Ruiz Ros JA, et al. Assessment of left atrial wall velocities by pulsed wave tissue Doppler imaging. A new approach to the study of atrial function. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:1059-65.
256. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, Mahrous H, Porter TR. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:353-60.
257. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left atrial function in diastolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:10-5.
258. Boudoulas KD, Paraskevaidis, Boudoulas H, Triposkiadis FK. The Left Atrium: From the research laboratory to the clinic. *Cardiology* 2014;129:1-17
259. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, et al. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:857-64.
260. Arques S, Roux E and Luccioni R. Current clinical applications of spectral tissue Doppler echocardiography (E/E' ratio) as a noninvasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Cardiovascular Ultrasound* 2007; 5:16-32 .
261. Hill JC, and Psalma RA. Doppler Tissue Imaging for the assessment of left ventricular diastolic function: A systematic approach for the sonographer. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:80-90.
262. Georgievska-Ismail Lj, Hristovski Z, Projevska-Donagati D. Evaluation of left atrial function using 2D speckle tracking echocardiography in patients with diabetes mellitus and diastolic dysfunction with preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 2014; 35 (Abstract Suppl): 119
263. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, and Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart

- failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011;13:18-28.
264. Galderisi M, Lancellotti P, Donal E, et al. European multicentre validation study of the accuracy of E/e' ratio in estimating invasive left ventricular filling pressure: EURO-FILLING study. *Eur Heart J- Cardiovasc Imaging* 2014;15:810-16.
 265. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, et al. Risk stratification in chronic heart failure: independent and incremental prognostic value of echocardiography and brain natriuretic peptide and its N-terminal fragment. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:522-8.
 266. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, et al. ASCOT Investigators. Tissue Doppler E/e' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. *Eur Heart J* 2010;31: 747-52.
 267. Bhella PS, Pacini EL, Prasad A, et al. Echocardiographic indices do not reliably track changes in left-sided filling pressure in healthy subjects or patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:482-9.
 268. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007;116:2702-98.
 269. Galderisi M, Rapacciuolo A, Esposito R, et al. Site-dependency of the E/e' ratio in predicting invasive left ventricular filling pressure in patients with suspected or ascertained coronary artery disease. *Eur Heart J-Cardiovasc Imaging* 2013;14:555-61.
 270. Ohte N, Narita H, Akita S, et al. Striking effect of left ventricular systolic performance on propagation velocity of left ventricular early diastolic filling flow. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:1070-4.
 271. Rovner A, de las Fuentes L, Waggoner AD, et al. Characterization of left ventricular diastolic function in hypertension by use of Doppler tissue imaging and color M-mode techniques. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:872-9.
 272. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, et al. A noninvasive method for assessing impaired diastolic suction in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:2921-9.
 273. De Boeck BWL, Oh JK, Vandervoort PM, et al. Colour M-mode velocity propagation: a glance at intra-ventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *Eur J Heart Fail* 2005;7:19-28.
 274. Palecek T, Linhart A, Bultas J, Aschermann M. Comparison of early diastolic mitral annular velocity and flow propagation velocity in detection of mild to moderate left ventricular diastolic dysfunction. *Eur J Echocardiography* 2004;45:196-204.
 275. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, et al. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:448-54.
 276. Arques S, Roux E, Sbragia P, et al. Comparative accuracy of color M-mode and tissue Doppler echocardiography in the emergency diagnosis of congestive heart failure in chronic hypertensive patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005, 96:1456-1459.
 277. Gonzalez-Vilchez F, Ayuela J, Ares M, et al. Comparison of Doppler echocardiography, color M-mode Doppler, and Doppler tissue imaging for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2002, 15:1245-50.
 278. Barbier P, Grimaldi A, Alimento M, et al. Echocardiographic determinants of flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2002;90:613-9.
 279. Matsuda Y, Toma Y, Matsuzaki M, et al. Change of left atrial systolic pressure waveform in relation to left ventricular-end diastolic pressure. *Circulation* 1990;82:1659-67.
 280. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-96.
 281. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1972-82.
 282. Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, et al. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1819-26.

283. Dini F, Michelassi C, Micheli G, Rovai D. Prognostic value of pulmonary venous flow Doppler signal in left ventricular dysfunction: contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1295-302.
284. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99: 254-61.
285. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1432-8.
286. Shapiro B, Nishimura R, McGoon M, Redfield M. Diagnostic dilemmas: diastolic heart failure causing pulmonary hypertension, pulmonary hypertension causing diastolic dysfunction. *Adv Pulmon Hypertens* 2006;5:13-20.
287. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. A community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1119-26
288. Bouchard JL, Aurigemma GP, Hill JC, et al. Usefulness of the pulmonary arterial systolic pressure to predict pulmonary arterial wedge pressure in patients with normal left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2008;101:1673-6.
289. Appleton CP, Hatle LK, Popp RJ. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-40.
290. Yamada H, Oki T, Mishiro Y, Tabata T, Abe M, Onose Y et al. Effect of aging on diastolic left ventricular myocardial velocities measured by pulsed tissue Doppler imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:574 – 81.
291. AlJaroudi W, Houghtaling P, Agarwal S, et al. Impact of body mass index on diastolic function in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Nutrition and Diabetes* 2012;2:e39.
292. Russo C, Jin Z, Homma S, et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function. A community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1368-74
293. Emery WT, Jadavji I, Choy JB, and Lawrance RA. Investigating the European Society of Cardiology Diastology Guidelines in a practical scenario. *Eur J Echocardiog* 2008;9:685-91.
294. Selvaraj S, Aguilar FG, Martinez EE, et al. Diastolic wall strain: a simple marker of abnormal cardiac mechanics. *Cardiovascular Ultrasound* 2014;12:40.
295. Pina IL, et al. A Statement From the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2003;107:1210-25.
296. Woo JS, Derleth C, Stratton JR, and Levy WC. The Influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1049-57.
297. Carnethon MR, Gulati M, Greenland P. Prevalence and cardiovascular disease correlates of low cardiorespiratory fitness in adolescents and adults. *JAMA* 2005;294:2981-88.
298. Ribisl PM, Lang W, Jaramillo SA, et al. Exercise capacity and cardiovascular/metabolic characteristics of overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2679-84.
299. Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca HP, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:855-63.
300. Haykowsky MJ, Brubaker P, John JM, et al. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:265-74.
301. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail* 2015;8:286-94.
302. Santos M, Opatowsky AR, Shah AM, et al. Central cardiac limit to aerobic capacity in patients with exertional pulmonary venous hypertension implications for heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8:278-85
303. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002; 346:793-801.
304. Ha JW, Lulic F, Bailey KR, et al. Effects of treadmill exercise on mitral inflow and annular velocities in healthy adults. *Am J Cardiol* 2003;91:114-5.
305. Oldershaw PJ, Dawkins KD, Ward DE, Gibson DG. Diastolic mechanisms of impaired exercise tolerance in aortic valve disease. *Br. Heart J* 1983;49:568-73.

306. Sinning D, Kasner M, Westermann, et al. Increased Left Ventricular Stiffness Impairs Exercise Capacity in Patients with Heart Failure Symptoms Despite Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *Cardiology Research and Practice* Volume 2011, Article ID 692862, 10 pages doi:10.4061/2011/692862
307. Hiroyuki O, Hiirou I, Miyo T, et al. Impact of Doppler derived left ventricular diastolic performance on exercise capacity in normal individuals. *Am Heart J* 2000;139:716-22.
308. Arruda LM, Pellikka PA, Olson TP, and Johnson BD. Exercise capacity, breathing pattern, and gas exchange during exercise for patients with isolated diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiog* 2007;20:838-46.
309. Kusunose K, Motoki H, Popovic ZB, et al. Independent association of left atrial function with exercise capacity in patients with preserved ejection fraction. *Heart* 2012;98:1311-7.
310. Henein M, Morner S, Lindmark K, et al. Impaired left ventricular systolic function reserve limits cardiac output and exercise capacity in HFpEF patients due to systemic hypertension. *Int J Cardiol* 2012; 21:1496-9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.11.035
311. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci* 2003; 105:591-9.
312. Bensaid A, Macron L, Nahum J, et al. Myocardial function by longitudinal global strain correlates to exercise capacity in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Disease* 2010 (suppl); 2:39.
313. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, et al. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J-Cardiovasc Imag* 2015;16:217-24.
314. Lauer M. Heart rate response in stress testing: Clinical implications. <https://www.uthsc.edu/cardiology/articles/HRresponse%20in%20ETT.pdf> Пристапено во Април 2015.
315. Brubaker PH and Kitzman DW. Chronotropic incompetence: Causes, consequences, and management. *Circulation* 2011;123:1010-20.
316. Sanders P, Kistler PM, Morton JB, Spence SJ, Kalman JM. Remodeling of sinus node function in patients with congestive heart failure: reduction in sinus node reserve. *Circulation* 2004; 110:897-903.
317. Witte KKA, Cleland JGF, Clark AL. Chronic heart failure, chronotropic incompetence, and the effects of β blockade. *Heart* 2006; 92:481-6.
318. Magri D, Palermo P, Cauti FM, et al. Chronotropic incompetence and functional capacity in chronic heart failure: no role of beta-blockers and beta-blocker dose. *Cardiovasc Therapeutics* 2010;30:100-8.
319. Jorde UP, Vittorio T, Kasper ME, et al. Chronotropic incompetence, beta-blockers, and functional capacity in advanced congestive heart failure: time to pace? *Eur J Heart Fail.* 2008; 10:96-101.
320. Hirsh BJ, Mignatti A, Garan AR, et al. Effect of beta-blocker cessation on chronotropic incompetence and exercise tolerance in patients with advanced heart failure. *Circ Heart Fail* 2012;5:560-5.
321. Gharacholou SM, Scott CG, Borlaug BA, et al. Relationship between diastolic function and heart rate recovery after symptom-limited exercise. *J Card Fail* 2012;18:34-40.
322. Scaluba SJ, Litwin SE. Doppler-derived left ventricular filling pressures and the regulation of heart rate recovery after exercise in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;95:832-7.
323. Guazzi M, Myers J, Peberdy MA, et al. Heart rate recovery and Tissue Doppler echocardiography in heart failure. *Clin Cardiol* 2010;33:E61-4
324. Huang PH, Leu HB, Chen JW, et al. Usefulness of attenuated heart rate recovery immediately after exercise to predict endothelial dysfunction in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;93:10-13.
325. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease. Physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1725-33.