

Современная концепция диастолической сердечной недостаточности

Ф.Т. Агеев

НИИ клинической кардиологии им. А.А.Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития. Москва, Россия

Modern concept of diastolic heart failure

F.T. Ageev

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

В статье обсуждаются современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), протекающей на фоне сохраненной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (СНСФВ ЛЖ). СНСФВ составляет > 50 % всех случаев ХСН, чаще встречается у женщин старшей возрастной группы. Среди этиологических причин преобладают артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет (СД). Показано, что существующие проблемы в диагностике связаны с переоценкой значимости сниженной ФВЛЖ, свидетельствующей лишь о грубом повреждении миокарда, не свойственном АГ или СД. Обсуждаются недостатки классической доплерографии в диагностике диастолической дисфункции; сочетание классической и тканевой доплерографии позволяет более точно оценивать как систолическую, так и диастолическую функции ЛЖ, а при присоединении к ним определения натрийуретических пептидов строить алгоритм диагностики СНСФВ. Предложена новая гемодинамическая концепция развития ХСН. В статье дан обзор основных клинических исследований по лечению СНСФВ. В статье дискутируется вопрос о том, является ли СНСФВ самостоятельным заболеванием или это фенотипическое проявление (этап) классической “систолической” СН. Приводятся доводы за и против той и другой концепции.

Ключевые слова: диастолическая сердечная недостаточность, сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией.

The paper discusses modern aspects of epidemiology, pathogenesis, clinical course, diagnostics, and treatment of the patients with chronic heart failure (CHF) and intact left ventricular ejection fraction (LVEF). CHF with intact LVEF comprises over 50% of all CHF cases, and is more prevalent in elderly women. Its leading causes include arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM). Current diagnostic problems are related to over-estimated role of LVEF reduction, which reflects substantial myocardial damage not typical for AH and DM. The limitations of classical Doppler ultrasound in diastolic dysfunction (DD) diagnostics are discussed. The combination of classical and tissue Doppler ultrasound provides a more precise estimation of systolic and diastolic LV function. This method, in combination with natriuretic peptide level measurement, is the basis for the diagnostic algorithm of CHF with intact LVEF. A new hemodynamic concept of CHF development is presented. The key clinical trials on the treatment of CHF with intact LVEF are reviewed. In conclusion, the author discusses strengths and limitations of the two concepts of CHF with intact LVEF, as a separate disease or a phenotypical manifestation (stage) of “classical” systolic CHF.

Key words: Diastolic heart failure, heart failure with intact systolic function.

Помимо привычного термина “диастолическая сердечная недостаточность” (ДСН) в последние годы все чаще используется термины “сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) (СНСФ)” и “сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (СНСФВ)”. По сути, речь идет об одном и том же состоянии, но использование термина ДСН требует обязательного

наличия объективных доказательств — эхокардиография (ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография (МРТ), изотопного исследования сердца, присутствия диастолической дисфункции (ДД) у конкретного больного. На практике врачи нередко ограничиваются констатацией факта, что у больного есть клиника СН, которая наблюдается на фоне нормальной систолической функции, как правило — нормальной ФВЛЖ. Исследования диастолы у таких

©Агеев Ф.Т., 2010

e-mail: natty@orc.ru; ageev@cardio.ru

[Агеев Ф.Т. — руководитель научно-диспансерного отдела].

больных не проводилось и ДД, как возможная причина существующей симптоматики СН, лишь предполагается. Для описания таких больных используются такие термины, как СНССФ или СНСФВ, соответственно.

Эпидемиология, клиническая картина, прогноз

Прошедшее десятилетие показало, что СНСФВ в настоящее время стала преобладающей формой хронической СН (ХСН) и причиной госпитализации декомпенсированных больных [1,2]. В период 1986-2002 гг. число больных, госпитализированных в стационары США с диагнозом ХСН и имевших ФВ $> 50\%$ (т. е. с предполагаемой диастолической природой заболевания), увеличилось с 38% до 54% [3]. В Российской Федерации (РФ) распространенность СНСФВ, протекающей на фоне сохраненной ФВ ЛЖ выглядит еще более впечатляющей. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА (ЭПидемиологическое Обследование больных в Европейской ЧАсти России) (госпитальный этап), выполненного среди больных, госпитализированных с клинически выраженной СН, соответствующей II-IV функциональному классу (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), только 9% имели “классическую” сниженную ФВ $< 40\%$; еще 20% больных — “промежуточную” ФВ $40-60\%$ и 71% больных показали, по сути, гиперкинетический тип сокращения ЛЖ с ФВ $> 60\%$ [4]. Частота распространения высокой ($> 60\%$) ФВ среди всех больных СН (т. е. I-IV ФК) достигает еще большей величины — 78% .

Исследование возможных причин столь высокой частоты распространения СНСФВ показывает, что этот феномен связан со значительной распространенностью в РФ плохо леченной артериальной гипертензии (АГ) (до 40% населения — и только $< 20\%$ с эффективным контролем АД [5], которая в свою очередь, чаще других причин ассоциируется с СН. По результатам ЭПОХА [4], диагноз СН в 87% случаев сочетается с диагнозом гипертонической болезни (ГБ). Причинно-следственная связь очевидна: АГ ассоциирована с гипертрофией ЛЖ (ГЛЖ), повышением жесткости сердечной камеры и развитием ДД, составляющей патофизиологическую основу клиники СН на фоне сохраненной ФВ ЛЖ. Другой причиной роста численности больных СНСФВ является эпидемия сахарного диабета (СД), который вносит свой, самостоятельный вклад в развитие ДД, а также общее старение населения. Это объясняет тот факт, что СНСФВ чаще встречается у женщин преклонного возраста, страдающих АГ, осложненной СД или метаболическим синдромом (МС), избыточной массой тела и мерцательной аритмией (МА). Средние цифры артериального давления (АД) у таких больных достигают “гипертонического уровня” $159,5/94,7$ мм рт.ст. [6] вместо привычной нормы или гипотонии, более свойственной систолической форме заболевания. Превалирующая гипертоническая и диабетическая этиология декомпенсации обуславливает иную, отличную от привычной, клиническую картину СН, где главными являются стертость и неочевидность симптомов СН. Жалоба на одышку, по-прежнему, является самой частой ($90-100\%$), но наряду с этим на первый план выходит слабость, быстрая утомляемость. Эта форма заболевания позже обычной систолической СН (ССН) осложняется симптомами застоя жидкости (хрипами, периферическими отеками, гепатомегалией), часто ограничиваясь пастозностью голеней и стоп или вообще без таковой. Для таких больных характерно отсутствие грубого очаго-

вого рубцового поражения миокарда, что обуславливает соответствующую электрокардиограмму (ЭКГ) и ЭхоКГ картину сердца без дилатации и деформации полостей, но часто с признаками концентрической гипертрофии стенок ЛЖ.

Обсервационные и проспективные исследования, проведенные на протяжении последних 10 лет, свидетельствуют о том, что прогноз больных с СНСФВ может быть столь же плохим, как и при классической ССН [7,8], но все же, по мнению большинства авторов, он несколько лучше, чем у больных со сниженной ФВ ЛЖ [3,9]. В специальном исследовании MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure), посвященном этому вопросу, было показано, что выживаемость начинает резко ухудшаться лишь после снижения ФВ $< 40\%$ [10].

Новые диагностические подходы. Роль ФВ ЛЖ

Само название заболевания — СНСФВ — свидетельствует о том, что некогда “незыблемый” показатель сократимости миокарда — сниженная ФВ ЛЖ, начинает терять свою значимость главного диагностического маркера СН, цели терапевтического воздействия и прогностического фактора. В подавляющем большинстве случаев заболевание протекает с “нормальной” ФВ ЛЖ $\geq 45-50\%$, и многим врачам становится непонятно, на что тогда воздействовать, и что следует улучшать? В этой связи следует разобраться с тем, что вообще “показывает” ЭхоКГ величина ФВ ЛЖ?

Как известно, ЛЖ представляет сложную трехслойную мышечную конструкцию (рисунок 1).

Наружный (эпи-) и внутренний (эндо-) слои миокарда являются “нисходящим” и “восходящим” коленами единой мышцы, прикрепляющейся у основания сердца, веретенообразно “по часовой стрелке” охватывающей верхушку (эпикардиальный слой) и возвращающейся вновь к основанию сердца (эндокардиальный слой) “против часовой стрелки”. Сокращение этих слоев обеспечивает продольное укорочение ЛЖ с его частичной ротацией. Более толстый средний мышечный слой (на рисунке отсутствует) обеспечивает сокращение сердца по короткой поперечной оси. Как известно из законов гидродинамики при правильной геометрии сокращения ЛЖ, имеющего форму эллипсоида вращения, основной вклад в величину показателя ФВ ЛЖ вносит систолическое укорочение камеры сердца именно по короткой (поперечной) оси [12]. В меньшей степени величина ФВ ЛЖ зависит от укорочения сердца по длинной (продольной) оси. Таким образом, ФВ ЛЖ отражает главным образом сокращение среднего толстого мышечного слоя и лишь частично — сокращение эндо- и эпикардиальных слоев миокарда. Это является принципиально важным для понимания роли снижения ФВ ЛЖ в процессе появления и прогрессирования СН. Ранние проявления ишемии миокарда при АГ, ГЛЖ, начальной ишемической болезни сердца (ИБС) затрагивают в первую очередь наиболее чувствительные и уязвимые к ишемии эндо- и эпикардиальные слои миокарда, ответственные за продольное укорочение и ротационное движение сердца и поэтому “невидимые” для ФВ ЛЖ. Ухудшение сокращения по длинной оси компенсируется усилением сокращения по короткой оси, которое обеспечивается “здоровым” средним мышечным слоем. Это явление может лежать в основе широкого распространения феномена гиперкинеза (высокой ФВ ЛЖ) у больных СНСФВ. Таким образом, ориентируясь только на ФВ

ЛЖ, пропускают ранние стадии развития СН и диагностируют ее только тогда, когда патологический процесс затрагивает средний мышечный слой, например, при глубокой диффузной ишемии миокарда или при трансмуральном инфаркте (ИМ).

Реальная возможность контролировать сокращение сердца по продольной оси появилась с появлением тканевой доплер-ЭхоКГ (Tissue Doppler Imaging — TDI). При съемке из верхушечной позиции и при расположении контрольного объема у основания ЛЖ в области межжелудочковой перегородки (МЖП) или боковой стенки, спектр (S_m) будет отражать амплитуду систолического движения контрольного объема по направлению к датчику (основание сердца → верхушка). Другими словами, величина S_m является аналогом ФВ ЛЖ, отражающим сократимость преимущественно эндо- и эпикардиального слоев миокарда. Возможность контролировать этот показатель открывает перспективу более раннего выявления нарушений сократимости и позволяет предложить новую гемодинамическую модель развития СН. Величина S_m начинает плавно снижаться еще на доклинических этапах СН (при АГ, ИБС, СД), при этом ФВ ЛЖ не только не снижается, а может даже компенсаторно возрастать (рисунок 2). Этот процесс может продолжаться длительное время (амбулаторно-поликлинический этап заболевания, который, как правило, упускается врачами) до момента срыва компенсации (перегрузка, ИМ — повреждение среднего мышечного слоя). Именно с этого момента начинается быстрое падение ФВ ЛЖ (а снижение S_m из плавного переходит в резкое), что и фиксируется врачами, как начало СН.

Как правило, это уже стационарный этап заболевания, который активно лечится. На самом деле, снижение ФВ ЛЖ — свидетельство уже далеко (в случае ИМ — глубоко) зашедшей стадии патологического процесса. В этом контексте сниженная ФВ ЛЖ уже не может служить ранним диагностическим критерием и уверенно выявлять СН у больных

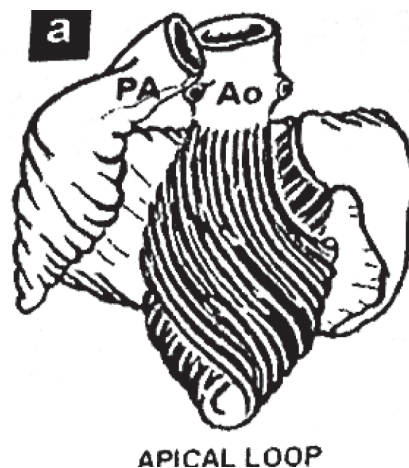
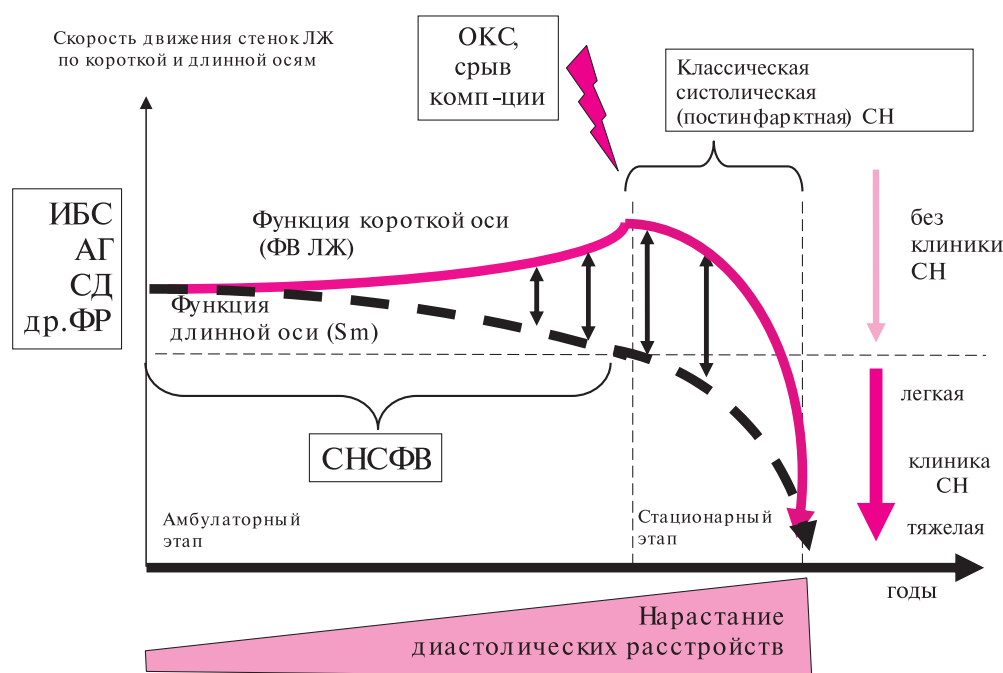


Рис. 1 Схематическое расположение эпи- и эндокардиального мышечных слоев с формированием апикальной петли, обеспечивающей продольное сокращение ЛЖ.

АГ, ИБС или СД. Следует добавить, что современные ультразвуковые (УЗ) технологии позволяют фиксировать нарушения ротационного сокращения эндо- и эпикардиального слоев миокарда (strain rate imaging), которые отражают еще более ранние нарушения систолической функции [13].

Исследования диастолической функции. Преодоление проблемы псевдонормализации трансмитрального диастолического потока

Развитие клиники СН (одышки, утомляемости) в условиях сохраненной ФВ ЛЖ может объясняться только одним — затруднением диастолического наполнения ЛЖ и вынужденным (компенсаторным) повышением давления заполнения ЛЖ (ДЗЛЖ). Повышение ДЗЛЖ “бумерангом” ударяет по легочной гемодинамике, обуславливая повышение давления в системе легочных вен и ухудшение легочной перфузии — главной причины одышки у таких больных.



Примечание: ФР — фактор риска.

Рис. 2 Гемодинамическая модель развития СН.

Затруднения заполнения камеры ЛЖ кровью могут быть вызваны нарушением энергозависимого активного расслабления ЛЖ (ранняя диастола) и снижением механической податливости камеры (пассивного расслабления) ЛЖ (поздняя диастола). Регистрация и анализ “М”-образного характера поступления крови из левого предсердия (ЛП) в ЛЖ в раннюю (пик E) и позднюю (пик A) диастолу, а также их соотношение (E/A) лег в основу метода оценки диастолы — УЗ доплер трансмитрального диастолического потока (ТМДП).

Этот метод оказался простым и доступным, однако широкому распространению мешала его “ахиллесова пята” — эффект псевдонормализации ТМДП. Суть проблемы заключается в том, что как в норме, так и при умеренной степени ДД скорости потоков в раннюю и позднюю диастолу, а также их соотношение становятся одинаковыми. Это не позволяло однозначно трактовать имеющийся спектр у здорового пациента и больного с СН, могло привести к ошибочной диагностике и выбору неверной тактики ведения.

Для преодоления этого недостатка было предложено несколько методов (исследование потоков легочных вен, артефактов, функциональных нагрузочных проб и т. д.), однако ни один из них не стал эталонным*.

Значительное снижение остроты этой проблемы стало возможным с появлением метода TDI. Он позволяет зафиксировать скорости движения участков миокарда не только в систолу, но и в диастолу — “зеркальные” ТМДП пики E' и A' (рисунок 3). В отличие от скорости потока E, скорость движения участка ткани (E') мало зависит от величины преднагрузки, и в большей степени определяется собственно диастолической

* Более подробно методы УЗ оценки ДЗЛА описаны в 4 номере Журнала Серд недостат 2009; № 14.

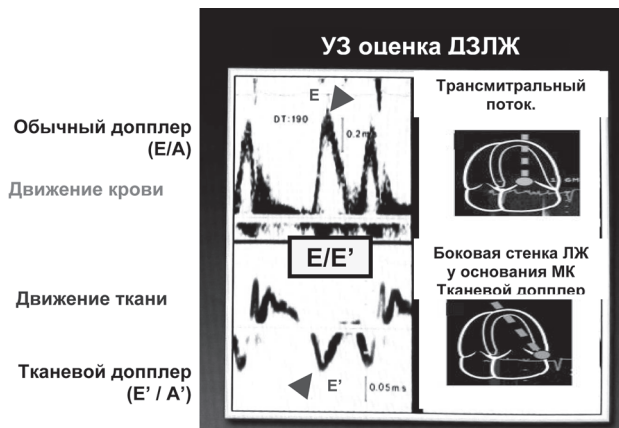
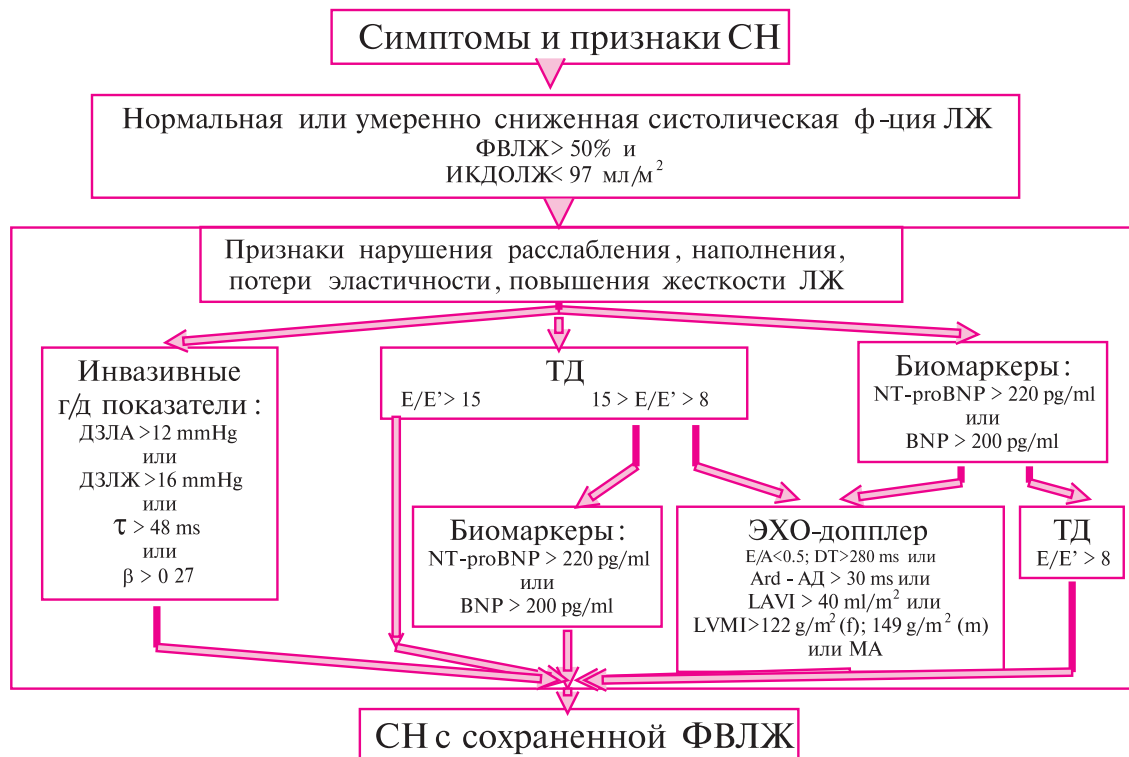


Рис. 3 Методика вычисления индекса E/E'.

активностью (движением) сердечной мышцы. Возникает уникальная ситуация, когда существует возможность одновременно оценивать и диастолическое движение крови (E) и диастолическое движение ткани (E'), а сопоставив их, получить величину (индекс E/E'), которая, как показывают многочисленные исследования, очень тесно коррелирует с уровнем ДЗЛЖ. При величине E/E' < 8, ДЗЛЖ не превышает 12 мм рт.ст. — т. е. абсолютно нормальное, что свидетельствует о полном отсутствии диастолических проблем. При величине E/E' > 15, ДЗЛЖ существенно > 12 мм рт.ст., что говорит о значимом повышении жесткости камеры ЛЖ, которое требует патологического повышения ДЗЛЖ. Единственная проблема использования TDI для оценки диастолы — т.н. “сумеречная” или пограничная зона, в которой величина индекса E/E' > 8, но < 15. Уровень



Примечание: ИКДОЛЖ — индекс конечного диастолического объема; LAVI — объемный индекс левого предсердия; LVMI — индекс массы левого желудочка; DT — время замедления потока в раннюю диастолу.

Рис. 4 Алгоритм выявления больных с СН и сохраненной ФВЛЖ.

Таблица 1

Перспективные терапевтические воздействия при СНСФВ

Препарат	Механизм действия
Алагебриум	AGE/коллаген cross-link breaker
Амбризентан/босентан/сикстазентан	Антагонисты эндотелиновых рецепторов, улучшение расслабления
Ивабрадин	блокатор I_f — каналов урежение ритма (при МА)
Ранолазин	ингибитор поздних натриевых токов, антиишемическое, метаболическое действие
Перексиллин	ингибитор CPT (карнитин пальмитоилтрансферазы-1), антиишемическое, метаболическое действие
LCZ 696 — блокатор рецепторов ангиотензина	Антагонист рецептора к неприлизину (ARNI)

ДЗЛЖ в этом случае может носить пограничный характер. Как быть в этом случае? Если не ФВ ЛЖ и не $E/E' > 15$, то что?

Натрийуретические пептиды при СНСФВ. Диагностический алгоритм для определения СНСФВ

Исследования уровня и динамики натрийуретических пептидов (НУП) — мозговой натрийуретический пептид (BNP), N-концевой BNP (NT-proBNP) при повышении ДЗЛЖ выявило наличие их тесной корреляционной связи. Было доказано, что параллельно росту ДЗЛЖ (главной гемодинамической величины, определяющей диастолическую функцию) происходит повышение сывроточного уровня BNP и NT-proBNP, независимо от уровня ФВ ЛЖ [15]. Фактически определение НУП стало биохимической “палочкой-выручалочкой”, которая позволяет уточнить ситуацию с наличием диастолических расстройств в случаях, когда величина E/E' носит пограничный характер. Это легло в основу предложенного в 2007г нового диагностического алгоритма выявления больных с СНСФВ [16].

Этот алгоритм (рисунок 4) предусматривает наличие 3-х последовательных этапов. Этап первый: выявление у больного жалоб и/или клинических признаков (одышки, утомляемости, отеков и т. д.), соответствующих критериям СН. После этого (второй этап) — УЗ оценка сократимости миокарда по ФВ ЛЖ и определение объемов ЛЖ. При их нормальных значениях переход к 3 этапу — доказательству диастолической природы предъявленных жалоб и выявленных клинических признаков СН. Здесь предлагается на выбор три варианта действий.

- Вариант первый: можно напрямую, инвазивно определить уровень ДЗЛЖ, поставив катетер в ЛЖ сердца. Это вариант является как самым точным, так и самым не осуществимым для реальной практики и представляет для нас скорее теоретический интерес.

- Вариант второй (более реалистичный, удобный для стационара): можно определить уровень ДЗЛЖ неинвазивно, по величине индекса E/E' : если он > 15 , то это свидетельствует о клинически значимом повышении ДЗЛЖ, и этого достаточно для подтверждения диастолической природы одышки у больного, и диагностику СН можно считать законченной. Если индекс $E/E' < 15$, но > 8 (“пограничная зона”), то здесь самое место для уточняющей биохимической диагностики: одновременное повышение уровня NT-proBNP > 220 pg/ml (BNP > 200 pg/ml) подтверждает факт значимого повышения ДЗЛЖ (выше допустимого предела) и однозначно свидетельствует в пользу диагноза

СНСФВ ЛЖ. Другой способ (если нет возможности определения НУП) — более детальное УЗ обследование на предмет выявления иных признаков ДД, среди которых знакомые функционалистам патологические доплеровские индексы, увеличение размеров ЛП, повышение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), МА. Наличие любого из них (в сочетании с $15 > E/E' > 8$) также достаточно для диагностики СНСФВ.

- Третий (не менее реалистичный, удобный для поликлинического приема) вариант: после выявления нормальной ФВ ЛЖ, обследование таких больных можно начать сразу с экспресс-определения НУП. Если их уровень превышает указанные пределы, наличие патологического повышения ДЗЛЖ как причины СНСФВ следует подтвердить уже ЭхоКГ, по величине индекса E/E' (он должен быть > 8) или с помощью описанных выше доплер-ЭхоКГ признаков ДД.

Такой алгоритм диагностики СНСФВ привлекателен для широкой практики еще и тем, что он не требует обязательного наличия в медицинском учреждении (поликлинике) дорогостоящих и TDI и возможности определения НУП. Достаточно одной из этих двух методик в сочетании с несложной (но квалифицированной) доплер-ЭхоКГ.

Лечение больных СНСФВ

Несмотря на очевидную важность и социальную значимость проблемы, к 2009г не существует (не разработано) методов лечения, доказавших свою способность снижать смертность больных с СНСФВ. В последних Рекомендациях Европейского общества кардиологов 2008г в разделе, посвященном лечению СНСФВ, так и записано, что “не существует терапии, которая бы доказала способность снижать заболеваемость и смертность больных с СНСФВ ЛЖ” [17]. Все рекомендации носят исключительно “симптоматический” характер и принципиально не отличаются от того, что рекомендовалось 15-20 лет назад:

- диуретики для устранения одышки и отеков,
- лечение АГ и ишемии,
- контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) при МА.

Анализируя причины такого “провала” в теории и практике лечения больных СНСФВ, все кардиологи единодушно указывают на недостаточное внимание к этой проблеме в целом. Сосредоточившись на классической ССН с низкой ФВ ЛЖ, больных с СН с сохраненной ФВ исследователи мало включали или совсем исключали из клинических исследований по СН. Вообще, работ, спе-

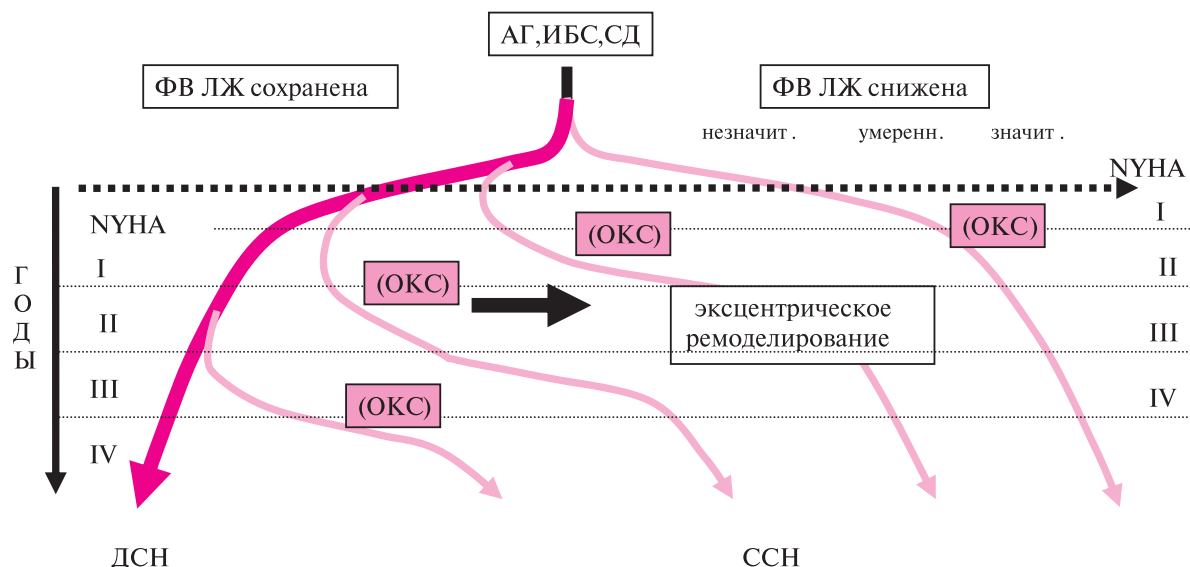


Рис. 5 ХСН — единое заболевание с целым множеством «траекторий» течения, дающих начало различным фенотипам болезней.

циально сконцентрированных на таких больных и на этой проблеме, практически не проводилось и не проводится в должном количестве по сей день. Среди того небольшого числа выполненных исследований было несколько открытых наблюдений, которые показали, что терапия модуляторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторами ангиотензиновых рецепторов (БАР), антагонистами альдостерона, может оказывать положительное влияние на течение заболевания и даже прогноз больных СНСФВ [7,11,18]. Результаты этих обсервационных исследований полностью соответствовали существующим представлениям о ведущей роли гиперактивности РААС в патогенезе как ССН, так и ДСН. Следующим этапом необходимо было подтвердить выводы наблюдательных исследований результатами специально спланированных проспективных плацебо-контролируемых трайлов. Таких работ к 2007г было завершено всего три: PEP-CHF (The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) с периндоприлом [19], CHARM-Preserved (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity — Preserved) с кандесартаном [20]

и I-PRESERVE (Irbesartan in heart failure with Preserved systolic function) с ирбесартаном [21]. К сожалению, ни одно из них не доказало возможности снижения смертности с помощью этих препаратов, хотя отдельные достижения следует отметить. В исследовании CHARM-Preserved кандесартан уменьшал число госпитализаций из-за СН; терапия периндоприлом в исследовании PEP-CHF ассоциировалась с достоверным снижением сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций из-за СН, но только на протяжении первого года наблюдения.

Объясняя причины неудачных результатов исследований с блокаторами РААС вообще и ирбесартаном в исследовании I-PRESERVE, в частности, Dr Milton Packer (University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas), писал: «Множество ученых полагают, что у таких больных сердце мало изменено, и первопричина кроется в периферии, а сердце — всего лишь «невинный свидетель». Возможно, мы должны понять, что мы изучаем; мы не понимаем этого заболевания вообще» [22].

Следует добавить, что идея более полной и плотной блокады РААС, как основы лечения СНСФВ, окончательно себя еще не исчерпала. В научно-диспансерном

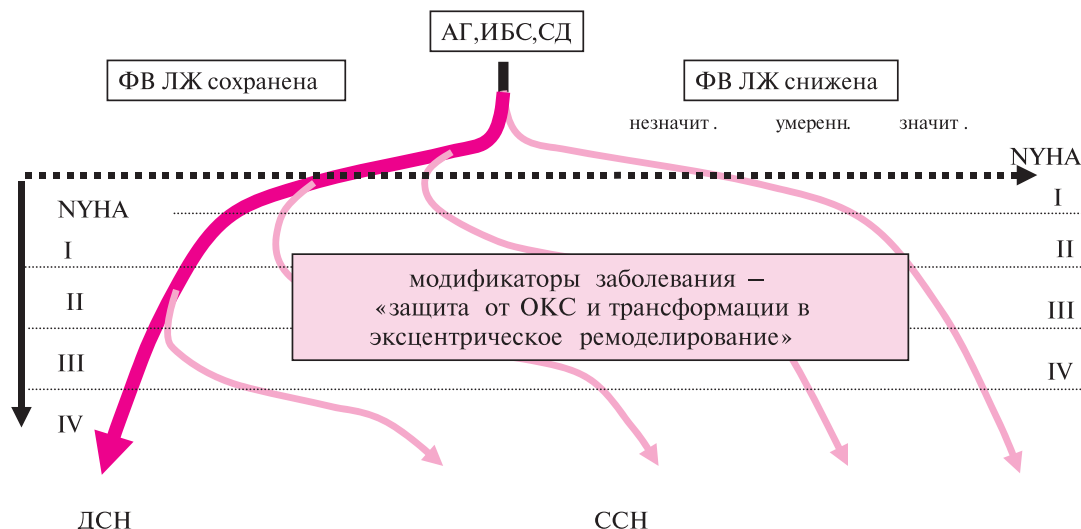


Рис. 6 Модификаторы заболевания «препятствуют» переходу на траекторию ССН.

отделе НИИ кардиологии им.А.Л.Мясникова недавно была закончена диссертационная работа, в ходе которой удалось доказать, что только комбинация кандесартана и спиронолактона, а не терапия одним кандесартаном, больных с ДСН способна “заблокировать” прогрессирование ДД, снизить уровень НУП и, самое главное, добиться восстановления баланса коллагенового обмена в миокарде [23].

Окончательное решение вопроса о целесообразности полной нейрогуморальной блокады РААС с участием антагониста альдостероновых рецепторов спиронолактона в лечении больных с ДСН будет получено по завершении независимого исследования TOPCAT (Trial of Aldosterone Antagonist Therapy in Adults With Preserved Ejection Fraction Congestive Heart Failure) в 2011г.

Другие, “не ренин-альдостероновые” направления в лечении СНСФВ представлены в таблице 1.

Особое внимание в последнее время уделяется новому препарату алагебриуму — специфическому “разрушителю” аминокислотных связей (cross-link breaker) в A.G.E.s (advanced glycation end products)-комплексах [24]. Свободная глюкоза связывается с коллагено-подобным сывороточным протеином, образуя A.G.E.s-комплексы, имеющие свои клеточные рецепторы к A.G.E.s-комплексам (RAGE). Стимуляция RAGE-рецепторов клеток миокарда (и сосудистой стенки) приводит к выработке цитокинов, усиливающих выработку и депозицию “свежего” коллагена, эластина, факторов, повышающих проницаемость тканей, т. е. тех процессов, которые лежат в основе механизма повышения жесткости миокарда (и сосудистой стенки) и развития диастолической дисфункции. Разрушение аминокислотных связей и снижение риска образования A.G.E.s-комплексов может иметь терапевтическое значение для профилактики и лечения состояний, ассоциированных с повышением жесткости миокарда и сосудистой стенки. Этот механизм особо важен для больных с нарушениями углеводного обмена, ожирением, СД. Учитывая возрастающую значимость СД, как причины эпидемического роста ДСН, работы по изучению клинических возможностей алагебриума приобретают особую важность. В настоящее время заканчивается II фаза испытаний алагебриума, при удачном исходе которой можно ожидать появления этого препарата в клинике.

Подводя итог, можно перефразировать высказывание Dr Milton Packer: “Чтобы эффективно лечить больных с СНСФВ, мы должны понять, что мы лечим, поскольку мы не понимаем этого заболевания вообще”.

СНСФВ — что это: самостоятельное заболевание, вариант развития классической СН или осложнение АГ и СД?

Этот вопрос является одним из наиболее важных и обсуждаемых, поскольку ответ на него не возможен без определения главных механизмов и причинно-следственных связей, приводящих к развитию СН [25]. Ответ на этот вопрос ляжет в основу выработки патогенетически обоснованных методов лечения таких больных.

Существуют 2 основные точки зрения, каждая из которых имеет свои доводы “за” и “против”. Одна точка зрения: СН со сниженной ФВ (ССН) и СН с сохраненной ФВ (ДСН) — это два самостоятельных заболевания. На поздних этапах они могут протекать одновременно. Другая точка зрения: это

одно и то же заболевание, но с разными фенотипическими проявлениями.

В пользу того, что это разные заболевания, говорят следующие факты:

- отличающаяся превалирующая этиология, разный демографический субстрат (ИБС — АГ; мужчины — женщины; разный возраст)
- разный патогенез (систола — диастола; дилатация — гипертрофия)
- разная морфология (удлинение саркомера — утолщение саркомера)
- хоть активация РААС везде, но эффективность блокаторов РААС — разная: при ССН — высокая; при СНСФВ — сомнительная
- разный популяционный прогноз: при ССН — хуже, при СНСФВ — несколько лучше.

Тем не менее, на финальных этапах одного и другого заболевания имеется схожая клиническая картина (застой жидкости, гипоперфузия тканей).

В пользу того, что это единое заболевание, говорят другие факты:

- одномодалное распределение ФВ ЛЖ среди пациентов, участвовавших в клинических испытаниях,
- постепенное снижение насосной функции ЛЖ при переходе от ДСН к ССН,
- наблюдения естественного перехода от концентрического к эксцентрическому типу ремоделирования,
- на конечных стадиях гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) изменения ЛЖ идут по эксцентрическому варианту ремоделирования,
- систолические и диастолические расстройства практически всегда сосуществуют.

Тем не менее, при этой точке зрения совершенно неразгаданной остается причина разной эффективности блокаторов РААС.

Та точка зрения, что СН — это единое заболевание, но протекающее по разным фенотипическим вариантам, хорошо иллюстрируется рисунками 5 и 6 [адаптировано из 25].

АГ, ИБС и/или СД при “естественном” течении (темная стрелка) могут со временем привести к развитию ДСН (или СНСФВ) разной степени тяжести. Но в любой момент при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) или другой перегрузки наступает “смена траектории” и течение СН проходит уже по другому сценарию, с другим типом ремоделирования. Разные фенотипы СН объясняют разные варианты (степень участия) систолических и диастолических расстройств, разную степень вовлечения РААС, разную эффективность блокаторов РААС и разную скорость наступления терминальной СН. При ДСН наступление IV ФК NYHA произойдет позже, чем при другой траектории развития событий, протекающей со снижением систолической функции.

Развитие другой, систолической траектории течения СН “невыгодно” организму и тормозится модификаторами — состояниями, препятствующими трансформации ремоделирования в эксцентрический тип и развитию ССН. Свойствами модификаторов обладают разные факторы, среди которых описаны: женский пол, сопутствующие АГ и СД, ожирение, МС, ряд генетических дефектов [25]. К таким модификаторам относятся и субклинический гипотиреоз, вклад которого в патогенез СНСФВ в настоящее время изучается в Научно-диспансерном отделе НИИ кардиологии им.А.Л.Мясникова [26].

Заключение

Современная концепция ДСН предусматривает признание того, что это не экзотическая проблема, а одно из самых распространенных и прогностических неблагоприятных заболеваний, имеющих большое социальное значение. Плохо леченная АГ и СД являются главной этиологической базой СНСФВ, которая обеспечивает быстрый рост числа таких пациентов, и которых следует не менее быстро и уверенно выявлять еще на поликлиническом этапе обследования. Эта задача может быть успешно решена лишь при условии широкого внедрения и амбулаторной доступности современных диагностических технологий, таких как TDI и определение НУП. Своевременная диагностика СНСФВ — лишь половина успеха, другая

часть — эффективная профилактика и лечение. Относительная неудовлетворенность от применения блокаторов РААС (ИАПФ, БРА) не должна “ставить крест” на этих препаратах, которые остаются основными средствами для профилактики СНСФВ. С другой стороны, выявленные проблемы с лечением стали побудительным мотивом для более углубленного исследования механизмов развития СН у больных с сохраненной ФВ ЛЖ. Уже сегодня стали появляться принципиально новые классы лекарственных средств для предупреждения и лечения СНСФВ, основанные на новых, более полных представлениях о патогенезе этого заболевания.

Насколько верна современная концепция ДСН, как всегда, покажет будущее.

Литература

- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. Серд недостат 2000; 1(2): 40-4.
- Levy D, Anderson K, Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1988; 108: 7-13.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355: 251-9.
- Фомин И.В. Эпидемиология сердечной недостаточности: главные выводы исследования ЭПОХА. Доклад 8 декабря 2006 г. на I Конгрессе Общества специалистов по сердечной недостаточности “Сердечная недостаточность, 2006”, 7-9 декабря 2006 г., Москва.
- Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РКЖ 2006; 4: 45-50.
- Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Ж Серд недостат 2006; 7(4): 164-71.
- Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure: A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. JACC 2007; 50: 768-77.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in population-based study. N Engl J Med 2006; 355: 260-9.
- Somaratne JB, Colin Berry, McMurray JJV, 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.
- Doughty R. Survival in patients with heart failure and preserved vs impaired LV ejection fraction. An individual patient data meta-analysis. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC) Investigators Presented on ESC Congress 02 Sep 2009. Barcelona 30 Aug-02 Sep 2009.
- Петрухина А.А. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 30-и летнего наблюдения). Автореф дисс канд мед наук. Москва 2008.
- Sanderson JE, Fraser AG. Systolic Dysfunction in Heart Failure with a Normal Ejection Fraction: Echo-Doppler Measurements. Progress in Cardiovasc Diseases 2006; 49(3): 196-206.
- Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. Progress in Cardiovasc Diseases 2006; 49(3): 207-14.
- Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Ультразвуковое исследование в оценке диастолического давления в левом желудочке. Ж Серд недостат 2009; 10(4): 221-36.
- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка. Ж Серд недостат 2009; (10): в печати.
- 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 LV ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the ESC. Eur Heart J 2007; 28: 2539-50.
- ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic Heart Failure. Eur Heart J 2008; 29: 2388-442.
- Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II-Receptor Blockers for Ischemic Heart Disease. Ann Intern Med 2009; 151(8): 861-71.
- 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.
- 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.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ for the I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2008; 359.
- AHA 2008: I-PRESERVE: Strike Three for RAAS Inhibition in Preserved-LVEF Heart Failure from Heartwire — a professional news service of WebMD.
- Овчинников А.Г., Свирида О. Н., Агеев Ф.Т. Влияние диастолической дисфункции и на содержание маркеров баланса коллагена и NT-proBNP у больных с сердечной недостаточностью и относительно сохраненной систолической функцией левого желудочка. Сборник тезисов II Конгресса ОССН “Сердечная недостаточность 2007”. Москва, 6-8 декабря 2007 г., стр.6.
- Jing Liu, Masarekar MR, Vatner DE, et al. Glycation end-product cross-link breaker reduces collagen and improves cardiac function in aging diabetic heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285: H2587-91.
- De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Diastolic Heart Failure: A Separate Disease or Selection Bias? Progress in Cardiovasc Diseases 2007; 49(4): 275-83.
- Бланкова З.Н., Середенина Е.М., Агеев Ф.Т. Субклинический гипотиреоз как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце 2009; 8 2(46): 68-72.

Поступила 02/08-2010