

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: 10 ЛЕТ ЗНАКОМСТВА

УДК 616.12–008.46:612.173.4

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ, КЛИНИКА, ХСН, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

DIASTOLIC DYSFUNCTION, CLINICAL PRESENTATION, CHRONIC HEART FAILURE, EPIDEMIOLOGY

РЕЗЮМЕ

В статье анализируется произошедшая за последнее десятилетие трансформация представлений о причинах и механизмах развития диастолической дисфункции, ее связи с систолической дисфункцией ЛЖ, о прогностическом значении и терапии диастолической дисфункции.

SUMMARY

This article examines changes in conception of causes and mechanisms of diastolic dysfunction, occurred over last decade, its relation with left ventricular systolic dysfunction, prognostic significance and treatment.

Прошло почти 10 лет с момента опубликования во втором номере нашего журнала за 2000 год статьи Ю. Н. Беленкова, Ф. Т. Агеева, В. Ю. Мареева «Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность» [1], которая стала своеобразной отправной точкой для многих российских терапевтов и кардиологов при изучении этого заболевания. Что изменилось, какими новыми данными, идеями и терминами пополнилась за это время наука, получившая название «диастология»?

Определения

Помимо привычного термина «диастолическая СН» (ДСН), в последние годы все чаще используются термины «СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ (СН–ССФ)» и «СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СН–СФВ)». По сути, речь идет об одном и том же заболевании (состоянии), но использование термина ДСН требует обязательно наличия объективных доказательств (ЭхоКГ, МРТ, изотопного исследования сердца) присутствия диастолической дисфункции 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 ФВ ЛЖ). Исследование диастолы у таких больных не проводилось, и диастолическая дисфункция, как возможная причина существующей симптоматики СН, лишь предполагается. Для описания таких больных и используются такие термины, как СН–ССФ или СН–СФВ соответственно.

Эпидемиология, клиническая картина, прогноз

Прошедшее десятилетие подтвердило наши самые худшие опасения: диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) является не просто «чрезвычайно распространенным явлением», встречаясь у 16–19% населения и у 60% больных АГ [2]. ДДЛЖ в настоящее время стала самой частой причиной развития ХСН и поводом для госпитализации декомпенсированных больных. По данным Т. Owen [3], в период с 1986 по 2002 год число больных, госпитализированных в стационары США с диагнозом ХСН и имевших ФВ более 50% (т. е. с предполагаемой диастолической природой заболевания), увеличилось с 38 до 54%.

В Российской Федерации распространенность СН, протекающей на фоне сохраненной ФВ ЛЖ (СН–СФВ) выглядит еще более впечатляющей. По данным эпидемиологического исследования ЭПОХА (госпитальный этап), выполненного среди больных, госпитализированных с клинически выраженной СН, соответствующей II–IV ФК, лишь 9% имели «классическую» сниженную ФВ <40%; еще 20% больных имели «промежуточную» ФВ от 40 до 60% и 71% больных показали, по сути, гиперкинетический тип сокращения ЛЖ с ФВ, превышающей 60% [4]. Встречаемость высокой (>60%) ФВ среди всех больных СН (т. е. с I по IV ФК) достигает еще большей цифры – 78%.

Исследование возможных причин столь высокой частоты встречаемости СН–СФВ показывает, что этот феномен связан со значительным распространением в нашей стране плохо леченной АГ (до 40% населения; лишь менее 20% с эффективным контролем АД [5]), которая, в свою очередь, чаще других причин ассоциируется с СН. По данным исследования ЭПОХА [4], диагноз СН в 87% случаев сочетается с диагнозом гипертонической болезни*. Причинно-следственная связь очевидна: АГ ассоциирована с гипертрофией ЛЖ, повышением жесткости сердечной камеры и развитием диастолической дисфункции, составляющей патофизиологическую основу клиники СН на фоне сохраненной ФВ ЛЖ. Другой причиной роста численности больных СН–СФВ является эпидемия СД, который вносит свой самостоятельный вклад в развитие диастолической дисфункции, а также общее старение населения. Это объясняет тот факт, что СН–СФВ чаще встречается у женщин преклонного возраста, страдающих гипертонией, осложненной СД или метаболическим синдромом, избыточным весом и мерцательной аритмией. Средние цифры 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

* – Для сравнения, лишь 57,8% больных ХСН имеют диагноз ИБС

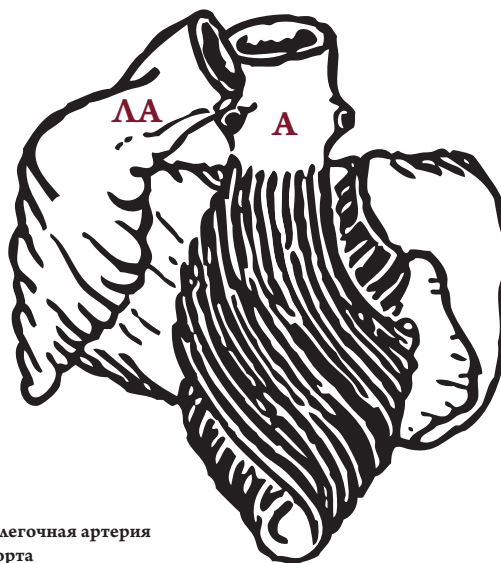
утомляемость. Эта форма заболевания позже обычной систолической СН осложняется симптомами застоя жидкости (хрипами, периферическими отеками, гепатомегалией), часто ограничиваясь пастозностью голени и стоп или вообще без таковой. Для таких больных характерно отсутствие грубого очагового рубцового поражения миокарда, что обуславливает соответствующую 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 СН–СФВ может быть столь же плохим, как и при классической систолической СН [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–HF, посвященном этому вопросу, было показано, что выживаемость начинает резко ухудшаться лишь после снижения ФВ ниже 40% [10]. Эти данные полностью повторяют вывод 30-летнего регистра НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова (1977–2007 гг.), включившего 837 больных, госпитализированных в специализированное отделение с диагнозом ХСН [11]. Была показана достоверно лучшая выживаемость в подгруппе больных с ФВ ЛЖ выше медианы ($\geq 34\%$), чем у пациентов с ФВ $< 34\%$ (снижение ОР=21%; 95% ДИ 4,3%–34,7%, $p=0,014$).

Новые диагностические подходы. Роль ФВ ЛЖ

Само название заболевания – СН с сохраненной ФВ (СН–СФВ) – 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 (≥ 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 собой сложную трехслойную мышечную конструкцию (рис. 1). Наружный (эпи-) и внутренний (эндо-) слои миокарда являются «нисходящим» и «восходящим» коленом 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 не отображен) 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. Тем самым 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, гиперто-



ЛА – легочная артерия
А – аорта

Рисунок 1. Схематическое расположение эпи- и эндокардиального мышечного слоя с формированием апикальной петли, обеспечивающей продольное сокращение левого желудочка

фии, начальной 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. Более того, 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 СН–СФВ. Таким образом, ориентируясь только на ФВ ЛЖ, мы пропускаем ранние стадии развития СН и диагностируем ее только тогда, когда патологический процесс затрагивает средний мышечный слой, например, при глубокой диффузной ишемии миокарда или при трансмуральном 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 или боковой стенки) получаемый спектр (S_m) будет отражать амплитуду систолического движения контрольного объема по направлению к датчику (от основания сердца → к его верхушке). Другими словами, величина S_m является аналогом ФВ ЛЖ, отражающим сократимость преимущественно эндо- и эпикардиальных слоев миокарда. Возможность контролировать этот показатель открывает перспективу более раннего выявления нарушений сократимости и позволяет предложить новую гемодинамическую модель развития СН. Как видно из рисунка 2, 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. 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 сни-

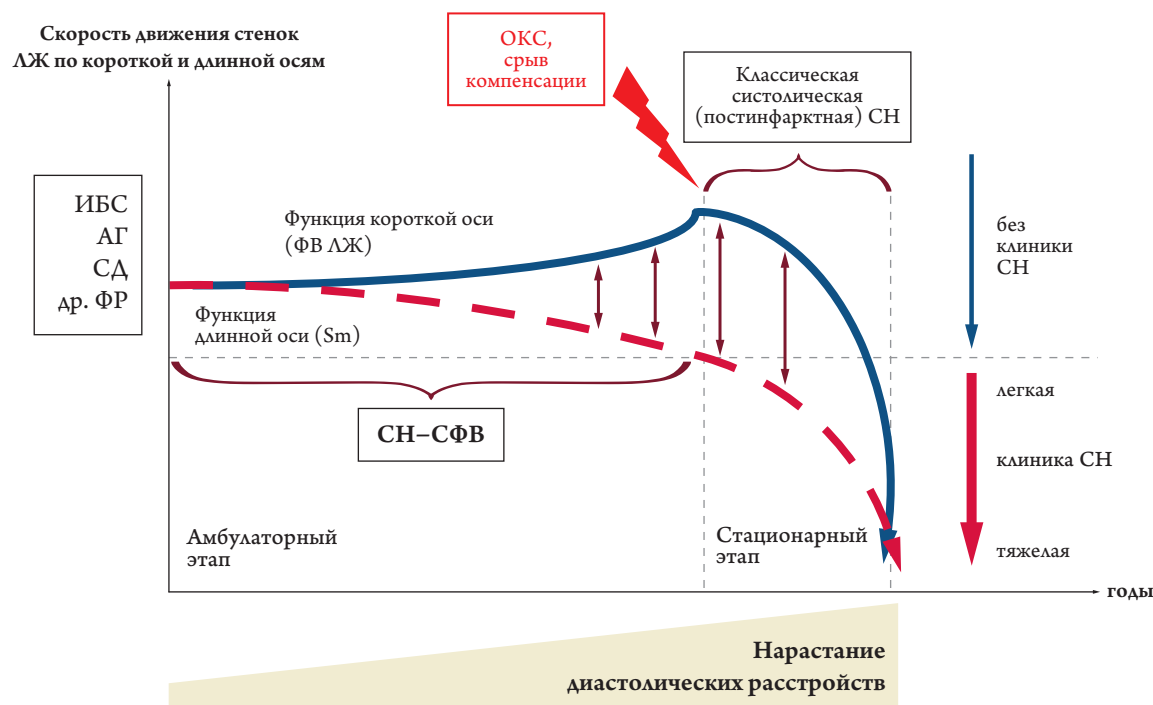


Рисунок 2. Гемодинамическая модель развития СН

жение 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 с гипертонией, ИБС или СД. Следует добавить, что современные ультразвуковые технологии позволяют фиксировать нарушения ротационного сокращения эндо- и эпикардимальных 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, вызывая повышение давления в системе легочных вен и ухудшение легочной перфузии – главной причины одышки у таких больных.

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 в ЛЖ в раннюю (пик Е) и позднюю (пик А) диастолу, а также их соотношение (Е/А) легли в основу метода оценки диастолы – ультразвуковой доплерографии 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 диастолической дисфункции 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 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. Тканевая доплерография позволяет зафиксировать скорости движения участков миокарда не только в систолу, но и в диастолу («зеркальные» ТМДП пики Е' и А' – рис. 3). В отличие от скорости потока Е скорость движения участка ткани (Е') мало зависит от величины преднагрузки и в большей степени определяется собственно диастолической активностью (движением) сердечной мышцы. Возникает уникальная ситуация, когда мы имеем возможность одновременно оценивать и диастолическое движение крови (Е), и диастолическое движение ткани (Е'), а сопоставив их, получить величину (индекс Е/Е'), 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 выше 12 мм рт. ст., что говорит о значимом повышении жесткости камеры ЛЖ, которое требует патологического повышения ДЗЛЖ.

*Более подробно методы УЗ оценки ДЗЛА описаны в 4 номере «Журнала СН» за 2009 год [14]

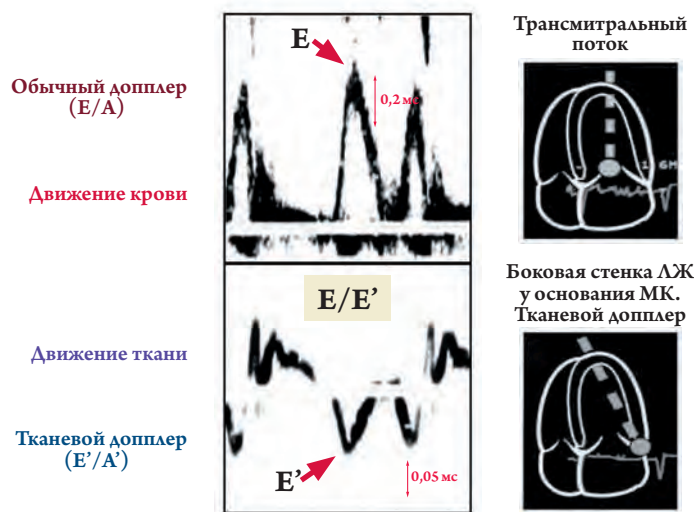


Рисунок 3. Методика вычисления индекса Е/Е'

Единственная проблема использования TDI для оценки диастолы – так называемая «сумеречная» или пограничная зона, в которой величина индекса $E/E' > 8$, но < 15 . Уровень ДЗЛЖ в этом случае может носить пограничный характер. Как быть в этом случае? Если не ФВ ЛЖ и не E/E' , то что?

Натрий-уретические пептиды при СН-СФВ. Диагностический алгоритм для определения СН-СФВ

Исследования уровня и динамики натрийуретических пептидов (НУП-BNP, NT-proBNP) при повышении ДЗЛЖ выявило наличие их тесной корреляционной связи. Было доказано, что параллельно росту ДЗЛЖ (главной гемодинамической величины, определяющей диастолическую функцию) проис-

ходит повышение сыровоточного 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 2007 году нового диагностического алгоритма выявления больных с СН-СФВ [16].

Этот алгоритм (рис. 4) предусматривает наличие трех 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) – ультразвуковая оценка сократимости миокарда по ФВ ЛЖ и определение объемов ЛЖ. При их нормальных значениях переход к 3-му этапу – доказательству диастолической природы предъявленных жалоб и выявленных клинических признаков СН. Здесь предлагаются на выбор три варианта действий.

Вариант первый: можно напрямую, инвазивно, определить уровень ДЗЛЖ, поставив катетер в ЛЖ сердца. Этот вариант является как самым точным, так и самым неосуществимым в реальной практике 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 нашего 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

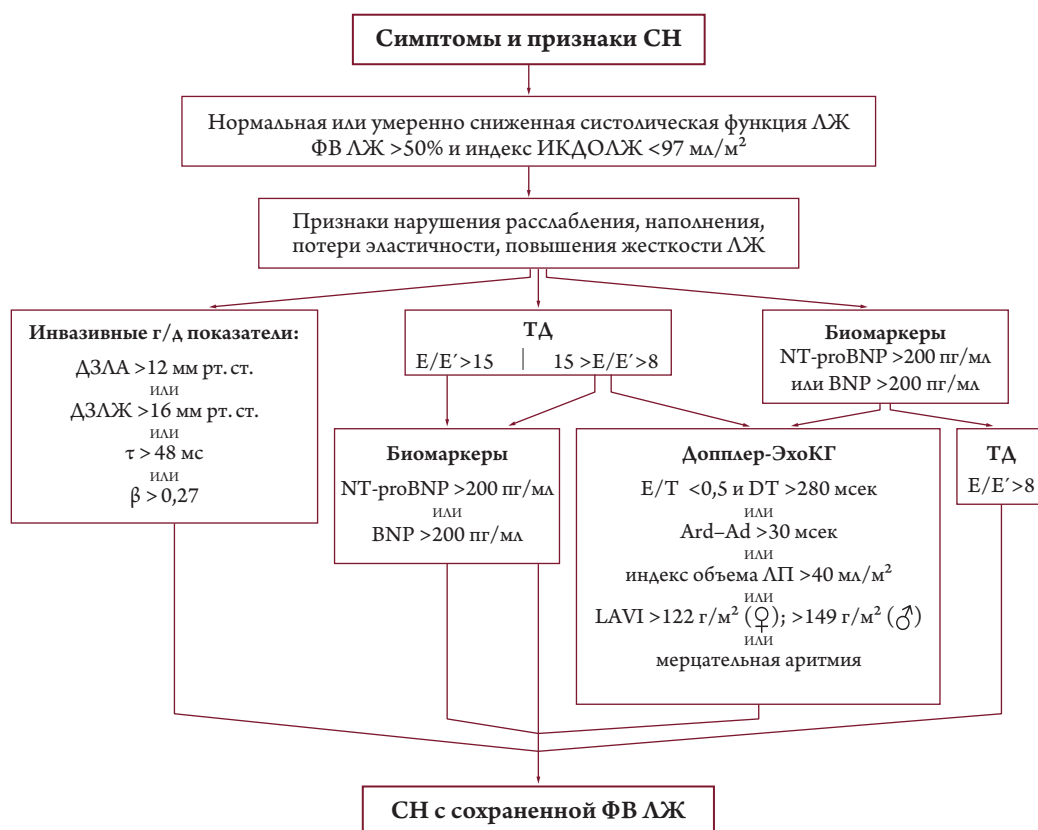


Рисунок 4. Алгоритм выявления больных с СН и сохраненной ФВ ЛЖ

>220 пг/мл (BNP>200 пг/мл) подтверждает факт значимого повышения ДЗЛЖ (выше допустимого предела) и однозначно свидетельствует в пользу диагноза СН с сохраненной ФВ ЛЖ. Другой способ (если нет возможности определения НУП) – более детальное ультразвуковое обследование на предмет выявления иных признаков диастолической дисфункции, среди которых знакомые функционалистам патологические доплеровские индексы, увеличение размеров левого предсердия, повышение ИММЛЖ, мерцательная аритмия. Наличие любого из них (в сочетании с $15 > E/E' > 8$) также достаточно для постановки диагноза СН–СФВ.

Наконец, *третий* (не менее реалистичный, удобный для поликлинического приема) *вариант*: после выявления нормальной ФВ ЛЖ обследование таких больных можно начать сразу с экспресс-определения уровня НУП. Если их уровень превышает указанные пределы, наличие патологического повышения ДЗЛЖ (как причины СН–СФВ) следует подтвердить уже ЭхоКГ, по величине индекса E/E' (он должен быть >8) или с помощью описанных выше доплер–ЭхоКГ признаков диастолической дисфункции. Данный алгоритм диагностики СН–СФВ привлекателен для широкой практики еще и тем, что он не требует обязательного наличия в медицинском учреждении (поликлинике) дорогостоящих и тканевого доплера (TDI) и возможности определения НУП. Достаточно одной из этих двух методик в сочетании с несложной (но квалифицированной) доплер–ЭхоКГ.

Лечение больных СН–СФВ

Несмотря на очевидную важность и социальную значимость проблемы, к 2009 году не существует (не разработано) методов лечения, доказавших свою способность снижать смертность больных СН–СФВ. В последних Рекомендациях Европейского общества кардиологов 2008 года в разделе, посвященном лечению СН–СФВ, так и записано, что «не существует терапии, которая бы доказала способность снижать заболеваемость и смертность больных с СН–СФЛЖ» [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 гипертонии и ишемии,
- контроль ЧСС при мерцательной аритмии.

Анализируя причины такого «провала» в теории и практике лечения больных СН–СФВ, все кардиологи единодушно указывают на недостаточное внимание к этой проблеме в целом. Сосредоточившись на классической систолической СН с низкой ФВ ЛЖ, больных с СН с сохраненной ФВ исследователи мало включали или вовсе исключали из клинических исследований по СН. Вообще, исследований, специально сконцентрированных на таких больных и на этой проблеме, практически не проводилось и не проводится в должном количестве по сей день. В качестве иллюстрации: поиск в Интернете на специализированном сайте www.ClinicalTrials.gov показал, что к концу августа 2009 года по ключевым словам «Heart Failure» было зарегистрировано 1848 исследований, в то время, как по словам «Diastolic Heart Failure» – всего 162, что составляет ничтожные 9% от общего числа работ, посвященных СН! Следует напомнить, что число больных СН–СФВ составляет 50–70% от общего числа пациентов с СН.

Среди того небольшого числа проведенных исследований было несколько открытых наблюдений, которые показали, что терапия модуляторами РААС (иАПФ, блокаторами ангиотензиновых рецепторов, антагонистами альдостерона) может оказывать положительное влияние на течение заболевания и даже прогноз больных СН–СФВ [7, 11, 18]. Данные этих наблюдательных исследований полностью согласовывались с существующими представлениями о ведущей роли гиперактивности РААС в патогенезе как систолической, так и диастолической СН. Следующим этапом нужно было подтвердить выводы наблюдательных исследований результатами специально спланированных проспективных плацебо-контролируемых исследований. Таких работ к 2007 году было завершено всего три: PEP–CHF с периндоприлом [19], CHARM–preserved с кандесартаном [20] и I-PRESERVE с ирбесартаном [21]. К сожалению, ни одно из них не доказало возможности снижения смертности с помощью этих препаратов, хотя отдельные достижения все же следует отметить. Так, в исследовании CHARM–preserved кандесартан приводил к уменьшению 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 СН–СФВ, окончательно себя еще не исчерпала. В научно-диспансерном отделе НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова недавно была закончена диссертационная работа, в ходе которой нам удалось доказать, что только комбинация кандесартана и спиронолактона (а не терапия одним кандесартаном) у больных с диастолической СН способна «заблокировать» прогрессирование диастолической дисфункции, 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 диастолической СН будет получено по завершении независимого мега-исследования ТОРСАТ в 2011 году.

Другие, «не ренин-альдостероновые» направления в лечении СН–СФВ представлены в таблице 1.

Особое внимание в последнее время уделяется новому препарату алагебриуму – специфическому «разрушителю» аминокислотных связей (cross-link breaker) в А.Г.Е.с-комплексах* [24]. Свободная глюкоза связывается с коллагеноподобным сывороточный протеином, образуя А.Г.Е.с-комплексы, имеющие свои клеточные рецепторы (RAGE). Стимуляция RAGE – рецепторов клеток миокарда (и сосудистой стенки) приводит к выработке цитокинов, усиливающих выработку и депозицию «свежего» коллагена, эластина,

*A.G.E.s – advanced glycation end products

Таблица 1. Перспективные терапевтические воздействия при СНСФВ

Препарат	Механизм действия
Алагелбриум	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 карнитин пальмитоилтрансферазы (CPT-1), антиишемическое, метаболическое действие
LCZ 696 – блокатор рецепторов ангиотензина	ингибитор неприлизина (ARNI)

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 диабета, как причины эпидемического роста диастолической СН, работы по изучению клинических возможностей алагелбриума приобретают особую важность. В настоящее время заканчивается II фаза испытаний алагелбриума, при удачном исходе которой можно ожидать появления этого препарата в клинике.

Подводя итог, можно перефразировать высказывание Dr. Milton Packer: «Чтобы эффективно лечить больных с СН–СФВ, мы должны понять, что мы лечим, поскольку мы не понимаем этого заболевания вообще».

СН–СФВ – 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 невозможен 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 две основные точки зрения, каждая из которых имеет свои доводы «за» и «против». Одна точка зрения: СН со сниженной ФВ (систолическая) и СН с сохраненной ФВ (диастолическая) – 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 – гипертония; мужчины – женщины; разный возраст);
- разный патогенез (систола – диастола; дилатация – гипертрофия);
- разная морфология (удлинение саркомера – утолщение саркомера);
- хотя активация РААС наблюдается везде, но эффективность блокаторов РААС разная: при систолической СН – высокая; при сохраненной ФВ – сомнительная;
- разный популяционный прогноз: при систолической – хуже, при сохраненной ФВ – несколько лучше.

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

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

- одномодальное распределение ФВ ЛЖ среди пациентов, участвовавших в клинических испытаниях;
- постепенное снижение насосной функции ЛЖ при переходе от диастолической к систолической СН;
- наблюдения естественного перехода от концентрического к эксцентрическому типу ремоделирования;
- на конечных стадиях гипертрофической кардиомиопатии 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 De Keulenaer GW, Brutsaert DL [25]).

Гипертония, ИБС и/или диабет при «естественном» течении (синяя стрелка) могут со временем привести к развитию диастолической СН (или СН–СФВ) разной степени тяжести. Но в любой момент при развитии 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 диастолической СН 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 систолической СН. Свойствами модификаторов обладают разные факторы, среди которых описаны: женский пол, сопутствующие АГ и СД, ожирение, метаболический синдром, ряд генетических дефектов [25].

К таким модификаторам мы относим и субклинический гипотиреоз, вклад которого в патогенез СН–СФВ в настоящее время исследуется в Научно-диспансерном отделе НИИ кардиологии им. А. А. Мясникова [26].

Таким образом, главным итогом 10-летнего знакомства с ДСН можно считать то, что на это заболевание наконец-то стали обращать должное внимание как за рубежом, так и в России. Наконец, пришло понимание того, что ДСН (и СНСФВ) – это не экзотическая проблема, а одно

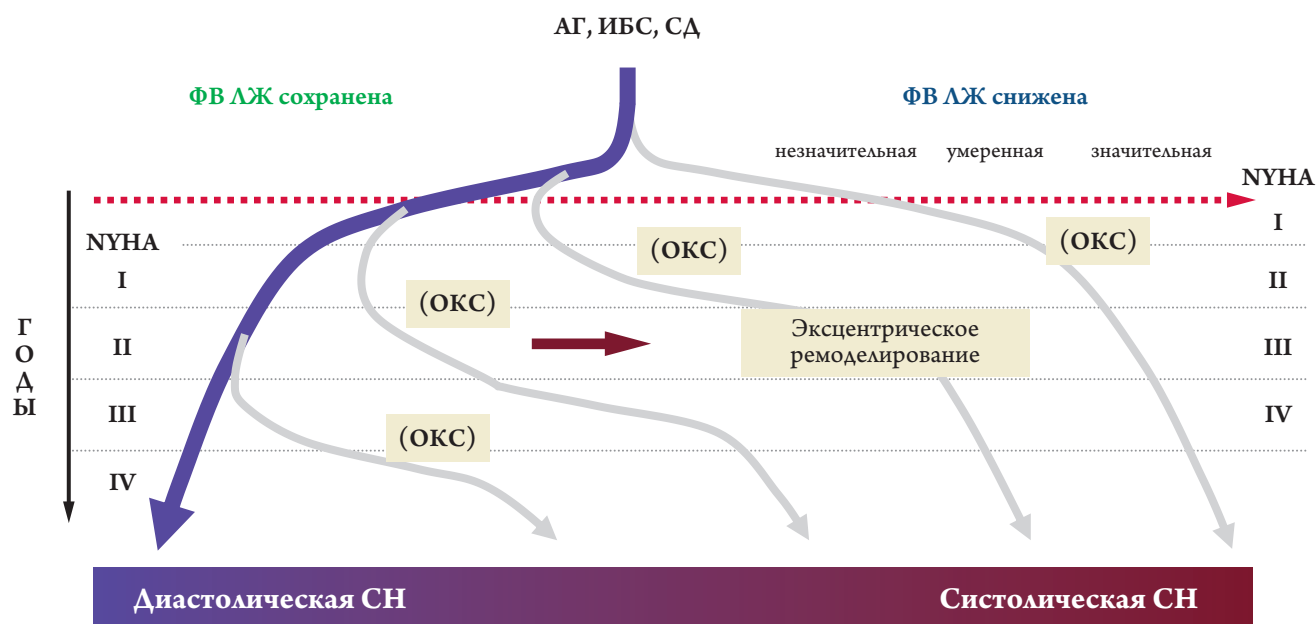


Рисунок 5. ХСН – единое заболевание с целым множеством «траекторий» течения, дающим начало различным фенотипам болезни

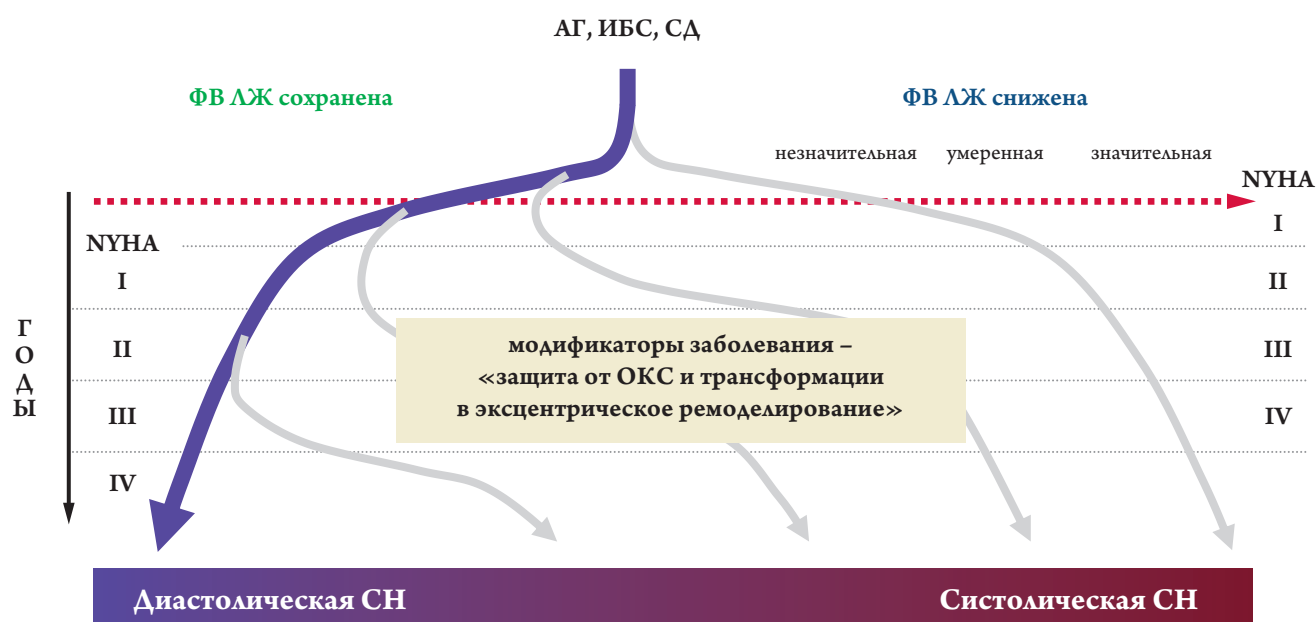


Рисунок 6. Модификаторы заболевания «препятствуют» переходу на траекторию систолической СН

из самых распространенных и прогностических неблагоприятных заболеваний, имеющее большое социальное значение. Плохо леченные гипертония и СД являются главной этиологической базой СН–СФВ, обеспечивающей быстрый рост числа таких пациентов, 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 уровня НУП. Своевременная диагностика СН–СФВ – лишь половина успеха, другая часть – эффективная профилактика и лечение. Относительная неудовлетворенность от применения блокаторов РААС (иАПФ, блокаторов рецепторов АП) 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 СН–СФВ, основанные на новых, более полных представлениях о патогенезе этого заболевания.

- Будут ли они эффективны?
- Как скоро будет решена проблема СН–СФВ?
- Какая новая трансформация ждет СН?

Обсудим это на страницах нашего журнала через следующие 10 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беленков Ю. Н., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Знакомьтесь: Диастолическая сердечная недостаточность. Журнал Сердечная недостаточность. 2000;1 (2):40–44.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 1988;108 (1):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 (3):251–259.
- 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. Российский кардиологический журнал. 2006;4 (60):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 сохранной систолической функцией левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7 (4):164–171.
- Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2007;50 (8):768–777.
- 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 (3):260–269.
- 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 (9):855–862.
- Doughty R. Survival in patients with heart failure and preserved vs impaired LV ejection fraction. An individual patient data meta-analysis. Presented on ESC Congress 02 Sep 2009. Barcelona 30 Aug-02 Sep 2009.
- Петрухина А. А. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 30-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. Prog Cardiovasc Dis. 2006;49 (3):196–206.
- Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. Prog Cardiovasc Dis. 2006;49 (3):207–214.
- Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т. Ультразвуковое исследование в оценке диастолического давления в левом желудочке. Журнал Сердечная недостаточность. 2009;10 (4):221–236.
- Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г. Мозговой натрийуретический гормон и дисфункция левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность. 2009;10 (5):271–281.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28 (20):2539–2550.
- ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society on Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail. 2008;10 (10):933–989.
- 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. <http://www.annals.org/content/early/2009/10/19/0003-4819-151-12-200912150-00162.long>.
- 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 (19):2338–2345.
- Yusuf S, Pfeffer M, 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 (9386):777–781.
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2008;359 (23):2456–2467.
- AHA 2008: I-PRESERVE: Strike Three for RAAS Inhibition in Preserved-LVEF Heart Failure from Heartwire – a professional news service of WebMD <http://www.theheart.org/article/920311.do>
- 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.
- Liu J, Masurekar 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 (6):H2587–2591.
- De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Diastolic Heart Failure: A Separate Disease or Selection Bias? Prog Cardiovasc Dis. 2007;49 (4):275–283.
- Бланкова З. Н., Середенина Е. М., Агеев Ф. Т. Субклинический гипотиреоз как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце. 2009;8 (2):68–72.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 03/11/2009