

© Д.В. Мрикаев, 2017

УДК 616.124.2-008.6:616.12-008.46

Д.В. Мрикаев

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ФГБУ «Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Мрикаев Давид Валерьевич, канд. мед. наук, науч. сотр., кардиолог

Патофизиологические механизмы сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка (СНСФВ ЛЖ) пока до конца неизвестны. Смертность среди больных с СНСФВ ЛЖ такая же высокая, как и у больных с СН со сниженной ФВ ЛЖ. Несмотря на эти тревожные тенденции, на сегодняшний день не оптимизированы диагностика и лечение больных с СНСФВ ЛЖ. Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ при СНСФВ ЛЖ является краеугольным камнем этого патологического процесса. Основным инструментом верификации ДД является эхокардиография (ЭхоКГ). В статье представлен обзор современных подходов к диагностике ДД ЛЖ, патофизиологическое обоснование применения различных эхокардиографических показателей, а также перспективы направления исследований.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция; сердечная недостаточность; тканевое доплеровское исследование.

Для цитирования: Мрикаев Д.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. *Креативная кардиология*. 2017; 11 (2): 145–58. DOI: <http://dx.doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-2-145-158>

Для корреспонденции: Мрикаев Давид Валерьевич, e-mail: mdv373@mail.ru

D.V. Mrikaev

LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

Bakoulev National Scientific and Practical Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Mrikaev David Valer'evich, Cand. Med. Sc., Researcher, Cardiologist

The pathophysiological mechanisms of Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF) are not fully known. Mortality among patients with HFpEF is as high as in patients with HF with reduced ejection fraction. Despite these alarming trends the diagnosis and treatment of patients with HFpEF are not optimized today. Diastolic dysfunction (DD) of left ventricle (LV) at HFpEF is the cornerstone of this pathological process. The main tool of the DD verification is echocardiography. The article presents an overview of the modern diagnostic approaches to LV DD, pathophysiological rationale for the use of different echocardiographic parameters, as well as the prospects of the researches.

Keywords: diastolic dysfunction; heart failure; tissue Doppler imaging.

For citation: Mrikaev D.V. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with heart failure. *Kreativnaya kardiologiya (Creative Cardiology, Russian journal)*. 2017; 11 (2): 145–58 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-2-145-158>

For correspondence: Mrikaev David Valer'evich, e-mail: mdv373@mail.ru

Information about authors:

Mrikaev D.V., <http://orcid.org/0000-0003-4237-0758>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received June 06, 2017
Accepted June 14, 2017

Традиционно сердечную недостаточность (СН) и ее тяжесть ассоциируют со снижением сократительной способности сердца (систолическая СН), которую чаще оценивают по величине фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Однако значительная часть больных СН имеет нормальную ФВ ЛЖ (более 50%) [1]. Было сделано предположение, что большая часть «эпидемии сердечной недостаточности» вызвана именно диастолической дисфункцией (ДД) ЛЖ. В таких случаях целесообразно говорить о СН с сохранной систолической функцией или, что более правильно, о СН с сохранной ФВ ЛЖ (СНСФВ ЛЖ). Частота встречаемости больных с СНСФВ ЛЖ зависит от тяжести обследуемой популяции и критериев оценки ФВ ЛЖ. На СНСФВ ЛЖ приходится более 50% новых случаев СН [2]. Кроме того, смертность среди больных с СНСФВ ЛЖ так же высока, как и у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ [3, 4]. Несмотря на эти тревожные тенденции вопросы оптимальных диагностических подходов пока остаются без ответа. Выявление СНСФВ ЛЖ особенно актуально для пациентов на ранней стадии заболевания без выраженных признаков СН, так как на этой стадии верификация диагноза затруднительна: одышка при сохранной ФВ ЛЖ и отсутствие объективных признаков СН (отеки) могут переключить внимание на другие, некардиальные причины одышки – заболевания легких, ожирение или детренированность [5].

Термин «диастолическая функция» прочно вошел в кардиологию и обозначает способность ЛЖ к достаточному наполнению для обеспечения требуемого ударного объема без превышения определенных пределов давления в период наполнения. Следует различать термины «диастолическая дисфункция» и «диастолическая сердечная недостаточность»: диастолическая СН всегда включает в себя ДД, но наличие ДД еще не свидетельствует о наличии СН.

Диастолическая дисфункция сопровождается все заболеваниями сердца, часто предше-

ствует систолической дисфункции или зарождается вместе с ней. Систолическую дисфункцию ЛЖ, обособленную от диастолической, представить сложно. Причинами ДД являются: клапанные пороки сердца, поражения миокарда (дисплазия, дистрофия, амилоидоз, гипертрофия с относительной коронарной недостаточностью, воспалительные процессы, кардиосклероз), ишемическая болезнь сердца, аритмии (синусовые бради-, тахикардия, фибрилляция предсердий); болезни перикарда и эндокарда, кардиомиопатии, артериальная гипо- и гипертензия, проблемы периферического сосудистого сопротивления, системные заболевания, эндокринопатии самого разного генеза [6].

Диастола – основополагающий процесс в биомеханике сердца. Именно она формирует систолу и через нее – всю циклическую деятельность кровообращения. Восстановительные процессы и энергетические «генераторы» сердечного сокращения формируются в диастоле. Диастола представлена двумя периодами:

1. Период изоволюмического расслабления – энергозависимый процесс (обеспечиваемое аденозинтрифосфатом расхождение актомиозиновых нитей с уменьшением активных деформаций кардиомиоцитов).

2. Период наполнения:

– фаза быстрого пассивного наполнения – в значительной мере активный процесс (реализуется потенциальная энергия сжатия миокарда, накопленная опорнотрофическим остовом в конце периода изгнания, когда желудочки, расширяясь, «засасывают» кровь из предсердий);

– фаза медленного пассивного наполнения (диастазис) – пассивный процесс за счет предсердно-желудочкового градиента давления с поступлением в желудочки редуцированного объема крови;

– фаза активного наполнения (систола предсердий), когда оставшаяся в предсердиях часть крови после выравнивания давления в предсердиях и желудочках

поступает в последние за счет систолы предсердий.

Факторами, определяющими диастолу ЛЖ, являются активное изоволюмическое расслабление, пассивные вязкоупругие и геометрические (толщина, размеры, форма) свойства миокарда и полостей ЛЖ и левого предсердия (ЛП), конечное диастолическое давление (наполнения) в систолу предсердий, состояние митрального клапана и связанных с ним структур, систолическая функция ЛП, транзитная функция ЛП для крови легочных вен, продолжительность и временная структура диастолы, состояние перикарда, реологические свойства крови. Эти факторы в их совокупности определяют присасывающую функцию ЛЖ во время раннего диастолического наполнения, свойства активного энергозависимого расслабления миокарда, его жесткость, диастолическую деформацию полости ЛЖ, уровень давления в ЛП в начале диастолы и в ЛЖ в момент открытия митрального клапана, насосную функцию ЛП в его систолу, градиент давления между ЛП и ЛЖ, ригидность стенок и конечное диастолическое давление в полости ЛЖ.

Активное изоволюмическое расслабление — основа механизма Франка–Старлинга. Принцип данного механизма — чем больше диастолическое наполнение, тем больше систола, если оно совершается в пределах физиологических изменений актомиозинового перекрытия. Давно установлена ультраструктурная основа этого закона, заключающаяся в том, что количество актомиозиновых мостиков является максимальным при растяжении каждого саркомера до 2,2 мкм. Чем дальше в физиологическом диапазоне изменений диастолы, тем она совершеннее. Дальше диастолы — дальше период изоволюмического расслабления, более полное актомиозиновое расхождение и больше сила сердечных сокращений.

Давление в ЛЖ во время диастолы практически идентично давлению в ЛП и легочных капиллярах, потому что последние

структуры имеют открытое сообщение с ЛЖ во время диастолы. Увеличение давления в ЛП ведет к застою в малом круге кровообращения, что и является причиной одышки у пациентов с левожелудочковой СН. Клинический интерес к данному состоянию повышен потому, что, как упоминалось ранее, около половины пациентов с симптомами СН имеют «сохранную» ФВ ЛЖ (более 50%), хотя при углубленном обследовании часто выявляют и систолические функциональные нарушения, например снижение продольного укорочения ЛЖ.

Согласно рекомендациям Рабочей группы Европейского общества кардиологов, диагноз первичной (изолированной) диастолической СН правомочен при обязательном наличии следующих критериев [7, 8]:

1. Клинические признаки собственно хронической СН.
2. Нормальная или незначительно сниженная сократительная способность миокарда (ФВ ЛЖ 50% и более или 40–49% для умеренной СН).
3. Увеличение уровня натрийуретических пептидов (BNP более 35 пг/мл и/или NT-proBNP более 125 пг/мл).
4. Данные о других функциональных и структурных изменениях, лежащих в основе СН.
5. При неопределенном диагнозе — стресс-тест или инвазивное определение повышенного давления наполнения для подтверждения диагноза.

Первоначальная оценка СН включает клинические данные в сочетании с оценкой систолической функции ЛЖ (измерение ФВ ЛЖ). Оценка диастолической функции ЛЖ должна начинаться с оценки его систолической функции — ФВ ЛЖ и/или показателей его деформации. ФВ ЛЖ 50% является пограничной для диагноза СНСФВ ЛЖ. Пациенты с ФВ ЛЖ 40–49% также часто классифицируются как больные с СНСФВ ЛЖ [9]. Однако в последних рекомендациях эти пациенты находятся в «серой зоне» и определены как больные

с СН с умеренным снижением ФВ ЛЖ (СНУФВ ЛЖ) [7]. Клинические симптомы у пациентов с СН с сохранной, умеренной и сниженной ФВ ЛЖ одинаковы.

Следующий этап включает углубленное обследование в случае подтверждения СНСФВ ЛЖ и СНУФВ ЛЖ, а также определение структурных и функциональных изменений сердца. Эхокардиографии (ЭхоКГ) принадлежит основная роль в диагностическом поиске СНСФВ ЛЖ. Если ДД является визитной карточкой патофизиологического процесса при СНСФВ ЛЖ, то ЭхоКГ-диагностика при СНСФВ ЛЖ в основном сосредоточена на показателях ДД. Единого показателя измерения диастолической функции ЛЖ в настоящее время не существует — их множество. Основными структурными показателями ДД являются индексированный объем ЛП более 34 мл/м² или индексированная масса миокарда ЛЖ 115 г/м² и более для мужчин и 95 г/м² и более для женщин [10].

Согласно последним рекомендациям, диагноз ДД у больных с СНСФВ ЛЖ правомочен при наличии трех любых критериев из четырех: e' (септальная) менее 7 см/с и/или e' (боковая) менее 10 см/с, E/e' более 14, индексированный объем ЛП более 34 мл/м², скорость трикуспидальной регургитации более 2,8 см/с [7].

Дополнительными ЭхоКГ-показателями являются оценка потока в легочных венах и время спада давления в ЛЖ (deceleration time (DT)) [10]. Физиологическими признаками ДД ЛЖ являются нарушение релаксации, потеря способности к восстановлению, снижение диастолического комплаенса и повышение давления наполнения ЛЖ. Последний показатель является компенсаторным механизмом для поддержания наполнения ЛЖ и ударного объема сердца.

Показатели расслабления и восстановительных процессов миокарда

Замедление расслабления ЛЖ и нарушение процессов восстановления миокарда приводят к снижению скоростей удли-

нения и раскручивания ЛЖ, а также к уменьшению скорости снижения давления в ЛЖ во время фазы изоволюмического расслабления. Скорость снижения давления в ЛЖ во время диастолы может быть инвазивно измерена микроманометром, и ее замедление проявляется увеличением *константы времени релаксации* τ (*tau*), отражающей именно время снижения давления в желудочке в период релаксации. Скорость движения фиброзного кольца (ФК) митрального клапана (МК) в фазу раннего наполнения (e') измеряется в режиме тканевого доплеровского исследования и является ключевым показателем диастолической функции, потому что она отражает расслабление миокарда наряду с процессами восстановления [11] (рис. 1). Показатель e' измеряется из апикальной проекции в области латеральной и септальной зон ФК МК. Из-за различий в ориентации волокон миокарда септальные ранние диастолические скорости миокарда немного меньше латеральных. Скорость e' находится в обратной зависимости с константой релаксации τ . Подобно множеству других показателей функции ЛЖ, e' изменяется в зависимости от диастолического давления, но при СН e' является менее вариабельным показателем, чем трансмитральные скорости. Кроме того, при нарушении (замедлении) релаксации начало и пик e' , которые в норме совпадают с началом и пиком трансмитральной E-волны, задерживаются, так как e' меньше зависит от давления в ЛП [12]. В таблице показаны нормальные значения e' в зависимости от возраста [13].

Трансмитральные скорости и характер наполнения ЛЖ также используются для оценки расслабления ЛЖ. Уменьшение скорости спада давления в ЛЖ (DT) в связи с замедлением релаксации и нарушением восстановления приводит к увеличению минимального давления в ЛЖ и, следовательно, к снижению раннего диастолического трансмитрального градиента давления, трансмитральной скорости (E)

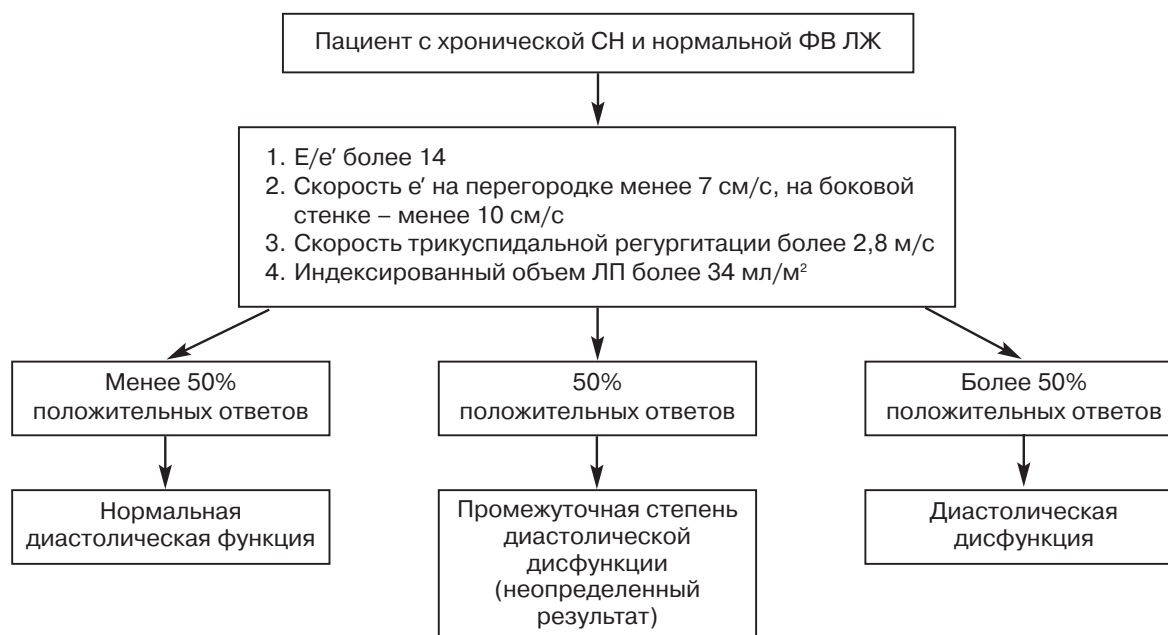


Рис. 1. Алгоритм диагностики дисфункции ЛЖ у больных с нормальной ФВ ЛЖ [14]

Нормальные значения e' и E/e'

Пол, возраст	e' , см/с	В среднем	E/e'	В среднем
Женщины моложе 40 лет	10,0–19,2	5,4–18,2	3,0–8,2	2,5–10,9
Женщины 40–59 лет	6,5–16,1		3,2–10,4	
Женщины старше 60 лет	1,8–14,6		3,1–14,3	
Мужчины моложе 40 лет	8,7–19,5	4,8–16,8	2,5–8,5	2,4–10,4
Мужчины 40–59 лет	6,1–15,3		3,0–9,4	
Мужчины старше 60 лет	4,4–12,0		3,1–12,3	

и компенсаторному увеличению А-волны. Результатом является уменьшение соотношения E/A и увеличение DT Е-волны, что определяется как нарушение релаксации. При дальнейшем прогрессировании ДД эта картина может исчезнуть из-за компенсаторного повышения давления в ЛП, которое обеспечивает давление наполнения ЛЖ. В результате возникает картина псевдонормализации с нормальным соотношением E/A . В отличие от нормального наполнения это обычно сопровождается уменьшением e' и часто – повышением скорости обратного кровотока в легочные вены во время сокращения предсердий.

Диастолический комплаенс

Диастолический комплаенс – это соотношение между изменением объема и давления в ЛЖ во время диастолы, или снижение соотношения давление–объем (dp/dt). Это определяется как комплаенсом миокарда, так и эластичностью структур, расположенных вокруг желудочков (то есть перикарда и легких) и давлением в правом желудочке. Поскольку соотношение давление–объем ЛЖ не отражает податливость миокарда, часто используется термин «комплаенс камер» [9]. Отношение давление–объем в ЛЖ криволинейное. Изменение комплаенса камер ЛЖ не обязательно

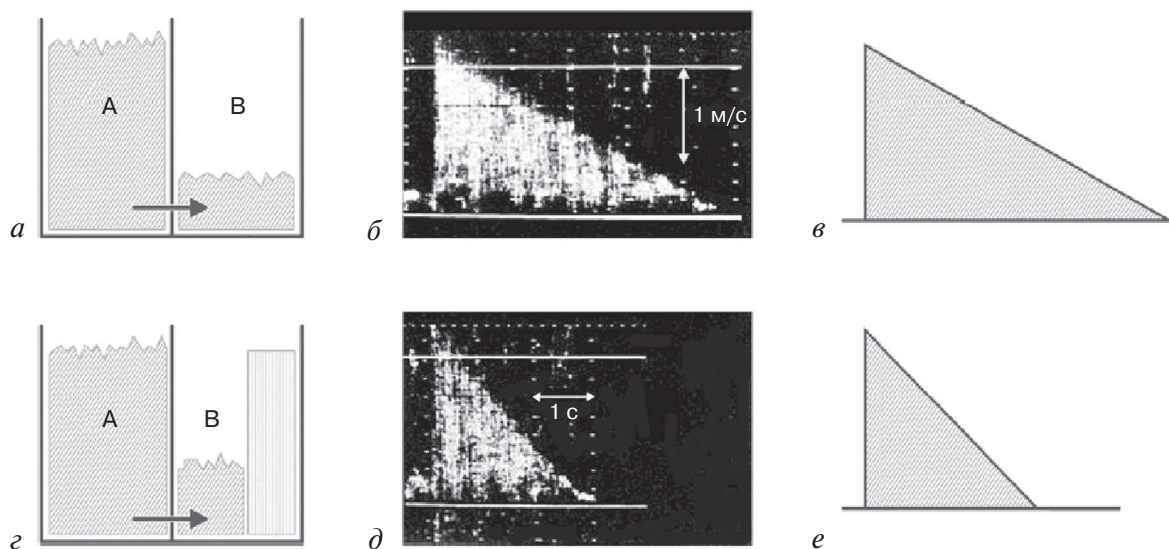


Рис. 2. Диастолический комплаенс. Гидравлическая модель ЛЖ. Поток жидкости из камеры А в камеру В имитирует трансмитральный кровоток в фазу раннего (пассивного) наполнения ЛЖ. Показателем уменьшения комплаенса (податливости) камеры В (желудочка) является укорочение времени спада давления DT (deceleration time) [16]:

$a-e$ – нормальный комплаенс: a – жидкость; b – трансмитральная скорость импульсно-волнового доплера; c – комплаенс 30 мл/мм рт. ст.; $z-e$ – сниженный комплаенс (жесткая камера): z – жидкость; d – трансмитральная скорость импульсно-волнового доплера; e – комплаенс 15 мл/мм рт. ст.

отражает изменение эластических свойств миокарда, а может быть обусловлено изменением преднагрузки. Не существует неинвазивной методики, определяющей комплаенс, но есть ЭхоКГ-показатели, отражающие его. Так, выявлена связь между снижением диастолического комплаенса и укорочением DT E-волны. Значения DT менее 150 мс сочетаются с уменьшением диастолического комплаенса ЛЖ, например, при рестриктивном типе митрального кровотока [15] (рис. 2).

Дополнительной особенностью этой модели наполнения является сокращение времени изоволюмического расслабления (IVRT) из-за преждевременного открытия митрального клапана, вызванного повышением давления в ЛП [17]. Важно отметить, что взаимосвязь между DT E-волны и степенью ДД нелинейная. Поэтому при легкой ДД преобладают нарушения расслабления, проявляющиеся удлинением DT E-волны из-за продолжающегося расслабления во время замедления потока. Поэтому у молодых здоровых людей с вы-

сокой трансмитральной волной E DT часто менее 150 мс [18]. Следовательно, короткое время DT не должно использоваться в качестве автономного показателя уменьшения диастолического комплаенса. Снижение диастолического комплаенса ЛЖ также находит свое отражение в снижении скорости [17] и уменьшении длительности трансмитральной волны А и, как правило, в сочетании с увеличением и пролонгацией скорости обратной волны А в легочных венах [19]. При снижении диастолического комплаенса ЛЖ незначительные изменения объема приводят к большему изменению давления в ЛЖ. Поэтому предсердные сокращения приводят к более заметному увеличению давления ЛЖ. При снижении комплаенса желудочков сокращения предсердий приводят к меньшему поступлению крови в желудочки, и антеградный трансмитральный поток прекращается преждевременно. Возникает регургитация крови в легочные вены. Низкая амплитуда и короткая продолжительность трансмитральной скорости А-волны в сочетании с высо-

кой амплитудой и большой длительностью скорости обратного кровотока в легочные вены типичны для желудочка с уменьшенным диастолическим комплаенсом камер и повышенным конечным диастолическим давлением [19].

Ограничениями измерения длительности А-волны как показателя диастолического комплаенса ЛЖ являются сниженная сократимость ЛП и низкое качество визуализации потока из легочных вен. Кроме того, обратная волна А может укорачиваться при тахикардии и при удлинении PR-интервала в связи с атриовентрикулярной блокадой I степени, а также при наличии значительного антеградного легочного венозного кровотока во время предсердного сокращения, вызывающего эффект инерции. В этих случаях соотношение изменения длительности волны А между митральным и легочным венозным потоками имеет меньшее прогностическое значение для повышенного диастолического давления.

Таким образом, короткое DT E-волны вместе с небольшой и «урезанной» А-волной трансмитрального кровотока и высокой обратной волной А из легочных вен с увеличенной продолжительностью соответствуют снижению диастолического комплаенса ЛЖ.

Определение давления наполнения в ЛЖ

Давление наполнения ЛЖ определяется при инвазивном исследовании как конечное диастолическое ЛЖ (КДД ЛЖ) или как давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК), отражающее среднее давление в ЛП. Давление наполнения считается повышенным при превышении среднего ДЗЛК более 12 мм рт. ст. или при конечном диастолическом давлении более 16 мм рт. ст. [20].

Как и все методы визуализации, эхокардиография не позволяет непосредственно измерить давление в ЛЖ. Необходимо полагаться на отношение давление—объем в ЛЖ в диастолу. Поскольку трансмитральные скорости определяются трансмитраль-

ным градиентом давления, то E является важным показателем при измерении давления в ЛП. Существенным недостатком измерения трансмитральной скорости E-волны как показателя давления в ЛП является то, что она отражает только разность предсердно-желудочкового давления. В нормальном сердце определяется низкое или даже слегка отрицательное раннее диастолическое давление ЛЖ, но с увеличенной E-волной, что не подразумевает повышенное давление в ЛП. Однако при сниженной ФВ ЛЖ или сниженной e' при нарушенной релаксации ЛЖ можно ожидать повышение раннего диастолического давления в ЛЖ. Именно поэтому сочетание высокой волны E и сниженной скорости e' указывает на повышенное диастолическое давление ЛЖ и выражается повышенным значением E/e'. Поскольку диапазон нормальных значений e' достаточно широк (5–18 см/с) (см. таблицу), то очевидно, что отношение E/e' не может быть точным показателем давления в ЛП. Использовать этот параметр необходимо в комбинации с другими показателями. Кроме того, отношение E/e' более 15, как правило, является патологическим независимо от возраста, свидетельствуя о ДД. Например, признаками рестриктивного митрального наполнения являются высокий пик E, укороченное DT E-волны и небольшая А-волна, что характеризует повышение давления в ЛП, если e' снижена (рис. 3).

Как показано в таблице, минимальное нормальное значение для e' составляет 6–6,5 см/с (6,1 см/с) для людей до 60 лет. При значениях e' более 8 см/с нарушение релаксации ЛЖ может быть исключено, и в дальнейших исследованиях нет необходимости в выявлении ДД. Единственным важным исключением являются пациенты с констриктивным перикардитом, которые зачастую имеют нормальные значения e'.

Поскольку e' используется в качестве показателя глобальной диастолической функции ЛЖ, но измеряется локально, некоторые изменения сердца могут влиять на e',

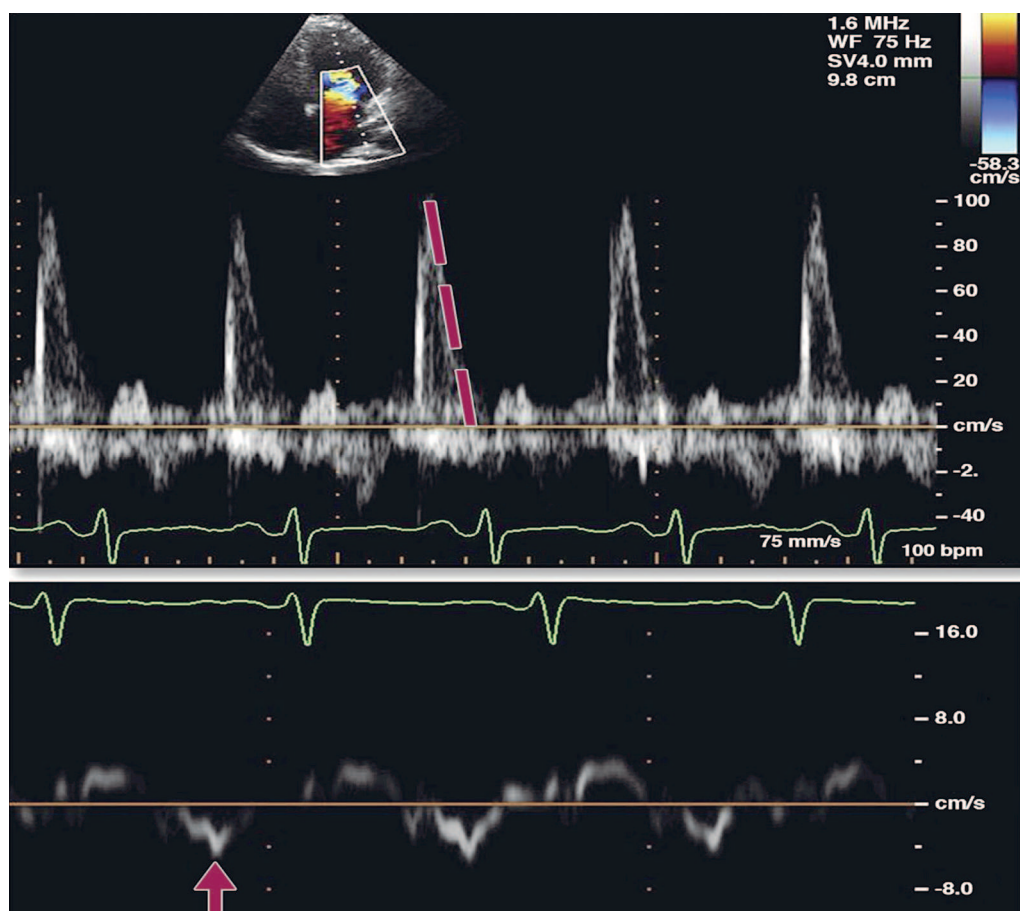


Рис. 3. Рестриктивный тип диастолической дисфункции. Пациент с гипертонией и выраженным снижением систолической и диастолической функций ЛЖ. Пунктирной линией отмечена крутизна спада давления E-волны. Короткое время спада E-волны, сниженная скорость A-волны (отношение E/A составляет 100/20) и очень низкие скорости движения септальной части ФК как в систолу, так и в диастолу (e' указана стрелкой) характерны для рестриктивного типа ДД

не отражая глобальную функцию ЛЖ. В частности, перегородочный инфаркт миокарда, желудочковая стимуляция при электрокардиостимуляции, кальциноз ФК МК и блокада левой ножки пучка Гиса могут привести к занижению значений e', измеряемого на перегородке. В этих случаях e' следует измерять в базальном сегменте боковой стенки. Необходимо использовать средние значения e' из межжелудочковой перегородки и боковой стенки (которые обычно примерно на 10% выше, чем измерения межжелудочковой перегородки e'). В качестве альтернативы рекомендовано измерение e' всех 6 стенок ЛЖ. Однако в некоторых случаях (например, при дила-

тированных желудочках) почти невозможно правильно измерить продольные скорости боковой стенки ЛЖ, так как происходит смешивание радиальных и продольных скоростей.

При условии отсутствия заболеваний легких повышенное давление в легочной артерии (ЛА) предполагает повышенное давление в ЛП. Систолическое давление в ЛА рассчитывается как сумма предполагаемого давления в правом предсердии и систолического трикуспидального градиента давления. Оно может быть измерено у большинства пациентов и является одним из наиболее ценных показателей при оценке диастолической функции ЛЖ.

Возможной причиной повышенного давления в ЛА является митральная регургитация.

Для определения КДД ЛЖ могут использоваться величина и длительность трансмитральной А-волны и обратной А-волны в легочных венах. Превышение длительности ретроградной А-волны в легочных венах по сравнению с длительностью антеградной трансмитральной волны А более чем на 30 мс свидетельствует о повышении КДД ЛЖ более 18 мм рт. ст. [21]. Иным показателем кровотока в легочных венах при оценке КДД ЛЖ является соотношение между пиковой систолической и пиковой диастолической скоростями. Соотношение между пиками систолической и диастолической скорости менее 1 соответствует, но не является характерным для повышенного давления наполнения ЛЖ [22]. Другими признаками повышенного давления в ЛП являются трансмитральная L-волна (рис. 4), связанная с продолжением антеградного потока в легочных венах в конце диастолы при нарушении релаксации ЛЖ, а также задержка начала e' по сравнению с E-волной, что указывает на то, что ЛП объем крови через МК «вытолкнуло» раньше, чем его «втянул» ЛЖ.

Увеличенное ЛП является маркером повышенного давления в ЛП, а небольшое ЛП предполагает нормальное давление. Объем ЛП не является показателем мгновенного изменения давления, а отражает кумулятивный эффект повышения давления в течение длительного времени. Увеличение ЛП может долго сохраняться после нормализации давления. Верхней границей нормального объема ЛП является 34 мл/м². Превышение этого значения может наблюдаться у спортсменов, а также у больных с брадикардией, анемией, предсердными аритмиями, митральными пороками [22]. С другой стороны, легкая ДД без существенного повышения давления в состоянии покоя может сосуществовать с верхней границей нормального объема ЛП. Таким образом, объем ЛП не должен

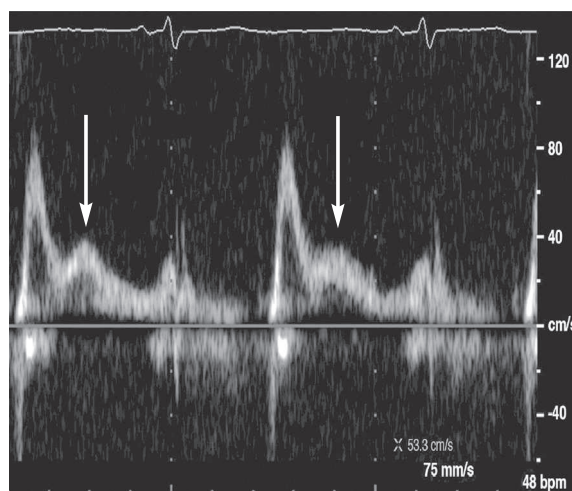


Рис. 4. Трансмитральная L-волна, измеренная в легочных венах (указана стрелками). Вызвана продолжающимся легочным венозным потоком в среднюю и позднюю фазу наполнения ЛП и является признаком повышенного давления в ЛП и давления наполнения ЛЖ

использоваться в качестве единственного показателя, подтверждающего или исключающего диастолическую дисфункцию.

Эхокардиографические показатели диастолической функции являются предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в то время как скоростные доплеровские показатели и временные интервалы отражают давление наполнения и диастолическое расслабление во время измерения. Поскольку объем ЛП отражает повышение давления наполнения и совокупные эффекты ДД в течение длительного времени, то его назвали «гликированный гемоглобин» диастолической функции. Исследования с использованием этого маркера в качестве вторичной конечной точки должны проводиться в течение достаточного времени, при котором ЛП претерпевает ремоделирование до меньшего объема. Это, вероятно, одна из причин, почему большинство исследований, тестирующих лечение диастолической функции в основном фокусировались на показателях E и/или отношении E/e' [23].

В исследовании PARAMOUNT (Prospective Comparison of the Angiotensin Receptor

Nepriylsin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) изучалась эффективность препарата LCZ696. Торговое название этого препарата Entresto, он состоит из ингибитора непротирина сакубитрила (АНУ377) и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана. ЭхоКГ-показатели являлись вторичными конечными точками. Первичной конечной точкой было изменение уровня NT-proBNP. Исследователи обнаружили, что единственным ЭхоКГ-показателем, который совпал со снижением уровня NT-proBNP, был размер ЛП. Авторы не обнаружили никаких изменений e' или соотношения E/e' [24].

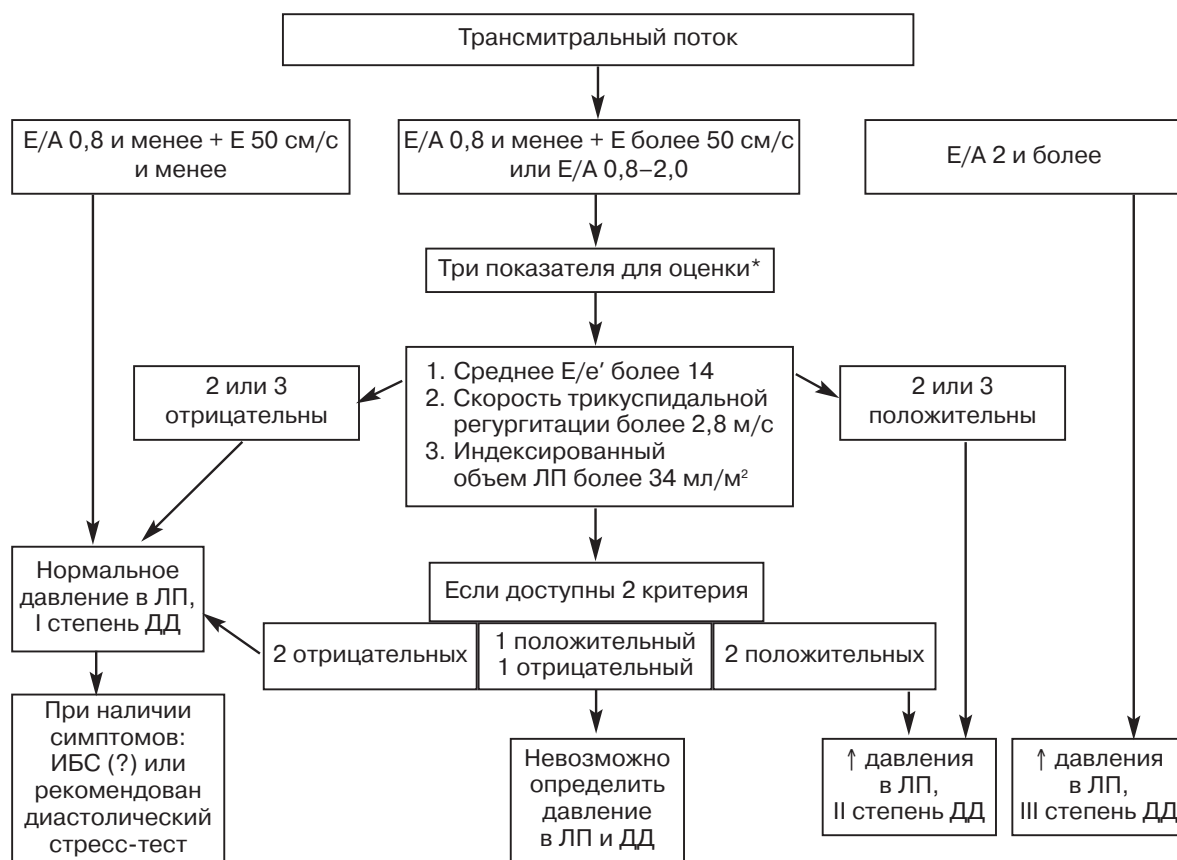
Недавние исследования были сфокусированы не на размере ЛП, а на оценке функции ЛП в качестве чувствительного маркера диастолической дисфункции и заболеваемости [25]. Так как ЛП представляет собой тонкостенную структуру, то оно непрерывно подвергается воздействию давления при дисфункции ЛЖ и может дать информацию о раннем ухудшении функции ЛЖ еще до появления клиники. Изменение функции ЛП предполагает незначительное ухудшение функции ЛЖ даже тогда, когда ФВ ЛЖ остается нормальной [25]. Функциональные параметры ЛП (например, продольное укорочение, минимальный размер, фракция опорожнения), определяются сократимостью ЛП и мгновенными условиями нагрузки, которые сильно зависят, в свою очередь, от свойств ЛЖ и растяжимости легочных вен, в то время как максимальный размер ЛП является маркером хронической перегрузки давлением, вызванной в основном тяжелой диастолической дисфункцией ЛЖ. H.J. Park et al. предложили дополнительный показатель ДД (у больных с синусовым ритмом) — $\text{left atrial volume index}/A'$ ($LAVI/A'$, где A' — скорость движения миокарда в фазу сокращения предсердий (см/с), измеренная при тканевом доплеровском исследовании [26]. Они показали, что при $E/e' 8-15$ $LAVI/A' 4,0$ и более яв-

лялся независимым предиктором повторных госпитализаций и сердечно-сосудистой смертности.

Таким образом, ЭхоКГ-оценка наполнения ЛЖ должна включать в себя [10]: 1) измерение систолического давления в ЛА (2,8 см/с и более) в отсутствие заболеваний легких); 2) пик митрального E; 3) соотношение E/e' . Среднее отношение $E/e' 8$ и менее указывает на нормальное давление наполнения ЛЖ, а отношение 13 и более — на повышенное давление наполнения ЛЖ. В случае если это отношение составляет 8–13, необходимо провести дополнительные измерения (рис. 5). Дополнительными показателями являются: разница в длительности ретроградной волны (Ar) в легочных венах и антеградной A-волны (Ar–A) 30 мс и более, а также объем ЛП (34 мл/м² и более) и время спада (DT) E-волны. Единственный показатель в этом списке, который позволяет измерить давление, — это скорость трикуспидальной регургитации. Преимуществом измерения систолического давления в ЛА и разницы в длительностях трансмитральной и обратной A-волны является то, что они существенно не зависят от возраста. Это также справедливо и для соотношения E/e' , которое менее 15 у здоровых людей. За исключением расчета давления в ЛА по скорости трикуспидальной регургитации, все другие показатели и предикторы давления наполнения ЛЖ должны интерпретироваться с некоторыми оговорками

Диастолический стресс-тест

У части больных СН диастолическое давление в ЛЖ в состоянии покоя нормальное, но увеличивается после нагрузки. У здоровых людей диастолическое давление при физической нагрузке остается в пределах нормы, в частности вследствие лучшей релаксации миокарда (более короткого τ). Поэтому нормальное давление наполнения в состоянии покоя не исключает клинически значимой ДД у больных с СНСФВ ЛЖ [27]. Следовательно,



*Давление в ЛП не определяется при 1 положительном показателе.

Рис. 5. Алгоритм оценки давления наполнения ЛЖ и степени ДД ЛЖ у больных со сниженной и нормальной ФВ ЛЖ [11]

при сохранной ФВ ЛЖ, неуверительных показателях ДД и сомнительных признаках СН в покое выполняется стресс-ЭхоКГ для подтверждения ДД, возникающей при нагрузке [28]. В норме высокий диастолический резерв (способность к увеличению расслабления миокарда при нагрузке) предупреждает повышение давления наполнения ЛЖ. При СНСФВ ЛЖ диастолический резерв истощается при нагрузке и давление наполнения в ЛЖ возрастает [29].

Стандартными ЭхоКГ-показателями, используемыми при стресс-тестах, являются соотношение E/e' и пиковая скорость трикуспидальной регургитации. Дополнительно используются показатели продольной деформации (систолическая функция), ударный объем и изменение сердеч-

ного выброса при нагрузке [30]. Поскольку тест изначально не предполагает выявление ишемии, он может выполняться на небольших степенях нагрузки. Но чаще применяется стресс-ЭхоКГ до достижения субмаксимальной возрастной частоты [30]. Пороговым значением для ДД является стресс-индуцированное увеличение E/e' более 13. Инвазивное подтверждение ДД определяется в покое по ДЗЛК 15 мм рт. ст. и более или КДД ЛЖ 16 мм рт. ст. и более [31].

Одно из первых исследований, в котором указывалось на повышение диастолического давления при нагрузке у больных с нормальной гемодинамикой в покое, было опубликовано В.А. Vorlaug et al. [29]. Исследователи показали, что более чем у 50% больных с одышкой при нагрузке

увеличивалось давление наполнения ЛЖ. Результаты этого исследования навели на мысль, что измерение ДЗЛК при катетеризации правых отделов может помочь раскрыть наличие ДД у больных с необъяснимой одышкой на ранних стадиях заболевания. Кроме того, инвазивное определение повышенного ДЗЛК в состоянии покоя или при физической нагрузке у пациентов с подозрением на СНСФВ ЛЖ выявляет пациентов с более высокой смертностью. Так, в исследовании с инвазивным контролем давления в ЛЖ, включившем 355 пациентов, оценивали 10-летнюю смертность. У 7% из умерших отмечалось нормальное ДЗЛК в состоянии покоя и при физической нагрузке, у 28% повышалось давление только при физических нагрузках и у 32% – гипертония отмечалась в покое и при физической нагрузке (в этих группах не было различий в ФВ ЛЖ) [32]. E. Donal et al. также выявили прогностическую роль стресс-ЭхоКГ у больных с повышенным риском госпитализации и/или смертности по расчету давления в ЛА, основанном на максимальной скорости трикуспидальной регургитации при нагрузке у пациентов СНСФВ ЛЖ [28].

M.I. Burgess et al. определили, что у пациентов, которым выполняли катетеризацию ЛЖ, E/e' в течение нагрузки коррелировало с инвазивным измерением давления наполнения в ЛЖ [33]. Соотношение E/e' более 13 после нагрузки имело чувствительность 73% и специфичность 96% для КДД ЛЖ более 15 мм рт. ст. В противоположность этому M.T. Maeder et al. [34] сообщили, что при физической нагрузке E/e' незначительно различалось между больными с СНСФВ ЛЖ и контрольной группой, и это не коррелировало с ДЗЛК, полученным при катетеризации правых отделов во время нагрузки. 498 пациентов с сохранной ФВ ЛЖ были отобраны C.Y. Shim et al. [35] на диастолический стресс-тест для выяснения генеза одышки при физической нагрузке. У 171 (34%) из них возникла стресс-индуцированная легочная гипертония, из которых только у 49 (29%) уве-

личивался показатель E/e' более 15 после нагрузки. Стресс-индуцированная легочная гипертония имела неблагоприятный прогноз, если сопровождалась значением E/e' более 15, тогда как прогноз у больных с легочной гипертонией без увеличения E/e' был схож с таковым у пациентов без индуцируемой легочной гипертонии. Пациенты не имели стресс-индуцируемого нарушения контрактильности миокарда.

В исследовании, проведенном в Австралии, из 493 пациентов с сохранной ФВ ЛЖ, 436 имели нормальное соотношение E/e' в состоянии покоя, но только у 41 (9%) увеличивалось E/e' более 13 при физической нагрузке [36]. Не было взаимосвязи между соотношением E/e' и возникновением ишемии, которая встречалась более чем у половины пациентов. Одногодичное наблюдение за пациентами показало отсутствие сердечно-сосудистой смертности, но в группе с увеличенным отношением E/e' при физической нагрузке было достоверно больше госпитализаций.

Стоит отметить, что в опубликованных выше исследованиях использовались различные протоколы обследования. Это, конечно, добавляет неясности касательно диагностической точности теста.

Заключение

В настоящее время остается много пробелов в понимании механизмов диастолической СН. Задержка релаксации ЛЖ, снижение его комплаенса и дисфункция предсердий могут быть вызваны разными причинами, но все они приводят к возникновению клинической картины ДД. Существующие диагностические подходы выявляют незначительную часть больных с СНСФВ ЛЖ. Актуален и вопрос классификации ДД. Большое обсервационное исследование показало, что пациенты часто (17% обследованных) имели промежуточную степень ДД (между I и II типом) (E/A 0,75 и менее, DT более 140 мс, E/e' 10 и более), а также определенно худший прогноз, чем больные с классическим I типом ДД

(отличающиеся тем, что E/e' 8 и менее). При промежуточном варианте ДД прогноз такой же, как при II типе ДД [37]. Классификация основывается только на эхокардиографических показателях, что позволяет оценить лишь косвенные признаки повышения диастолического давления в ЛЖ, неспецифичные для какой-либо конкретной патологии. Не ясно также, являются ли существующие градации ДД оптимальными для использования в клинической практике.

Большинство из оцениваемых в рутинной практике показателей диастолической функции, таких как характер трансмитрального кровотока и кровотока в легочных венах, E/e' , систолическое давление в ЛА, размер ЛП и другие показатели, могут изменяться при митральной недостаточности так же, как при первичной дисфункции миокарда ЛЖ. Митральная недостаточность, часто присутствующая у больных, значительно усложняет интерпретацию получаемых ультразвуковых данных и оценку диастолической функции ЛЖ. Все это подчеркивает необходимость комплексного подхода в изучении ДД.

Литература/References

1. Hogg K., Swedberg K., McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (3): 317–27.
2. Lam C.S.P., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart. Fail.* 2011; 13: 18–28.
3. McMurray J.J.V., Carson P.E., 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.
4. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал сердечная недостаточность.* 2017; 18 (1): 3–40 / Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrabbekova Yu.L., Belenkov Yu.N. et al. Clinical guidelines. Congestive heart failure. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost' (Russian Heart Failure Journal).* 2017; 18 (1): 3–40 (in Russ.).
5. Hancock H.C., Close H., Mason J.M. et al. High prevalence of undetected heart failure in long-term care residents: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFinCH) study. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15: 158–65.
6. Коваленко В.Н., Яблчанский М.И. Диастола сердца (физиология, изменения при патологических состояниях) *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина».* 2003; 597 (6): 5–14 / Kovalenko V.N., Yabluchansky M.I. Heart diastole (physiology, changes in pathological conditions). *Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta imeni V.N. Karazina. Seriya "Meditsina" (The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, series "Medicine", Ukrainian journal).* 2003; 597 (6): 5–14 (in Russ.).
7. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.C. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
8. Ларина В.Н., Чукаева И.И. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.). *Лечебное дело.* 2016; 3: 37–48 / Larina V.N., Chukaeva I.I. Diagnosis and treatment of chronic heart failure (based on 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure). *Lechebnoe delo (Medical Care, Russian journal).* 2016; 3: 37–48 (in Russ.).
9. Kelly J.P., Mentz R.J., Mebazaa A., Voors A.A., Butler J., Roessig L. et al. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65: 1668–82.
10. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2015; 16: 233–70.
11. Opdahl A., Remme E.W., Helle-Valle T. et al. Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation.* 2009; 119: 2578–87.
12. Iwano H., Pu M., Upadhyya B., Meyers B., Vlachos P., Little W.C. Delay of left ventricular longitudinal expansion with diastolic dysfunction: impact on load dependence of e' and longitudinal strain rate. *Physiol. Rep.* 2014; 2: e12082.
13. Dalen H., Thorstensen A., Vatten L.J., Aase S.A., Stoylen A. Reference values and distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2010; 3: 614–22.
14. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., 3rd, Dokainish H., Edvardsen T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an

- update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29: 277–314.
15. Little W.C., Ohno M., Kitzman D.W., Thomas J.D., Cheng C.P. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation.* 1995; 92: 1933–9.
 16. Flachskampf F.A., Biering-Sørensen T., Solomon S.D., Duvernoy O., Bjerner T., Smiseth O.A. Cardiac imaging to evaluate left ventricular diastolic function. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2015; 8 (9): 1071–93.
 17. Myreng Y., Smiseth O.A. Assessment of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography. Comparison of isovolumic relaxation time and transmitral flow velocities with time constant of isovolumic relaxation. *Circulation.* 1990; 81: 260–6.
 18. Schirmer H., Lunde P., Rasmussen K. Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function in a general population: the Tromso study. *Eur. Heart J.* 2000; 21: 1376–86.
 19. Rossvoll O., Hatle L. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 1687–96.
 20. Paulus W.J., Tschope C., Sanderson J.E. 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: 2539–50.
 21. Persson H., Lonn E., Edner M. et al. for the Investigators of the CHARM Echocardiographic Substudy – CHARMES. 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.
 22. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10: 165–93.
 23. Solomon S.D., Verma A., Desai A. et al. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension.* 2010; 55: 241–8.
 24. Solomon S.D., Zile M., Pieske B. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 1387–95.
 25. Santos A.B.S., Kraigher-Krainer E., Gupta D.K. et al. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 1096–103.
 26. Park H.J., Jung H.O., Min J., Park M.W., Park C.S., Shin D.I. et al. Left atrial volume index over late diastolic mitral annulus velocity (LAVi/A') is a useful echo index to identify advanced diastolic dysfunction and predict clinical outcomes. *Clin. Cardiol.* 2011; 34: 124–30.
 27. Ha J.W., Oh J.K., Pellicka P.A. et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18: 63–8.
 28. Donal E., Lund L.H., Oger E., Reynaud A., Schnell F., Persson H. et al. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2016; 17: 106–13.
 29. Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P., Lam C.S.P., Redfield M.M. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart. Fail.* 2010; 3: 588–95.
 30. Nelson M.D., Szczepaniak L.S., Wei J. et al. Diastolic dysfunction in women with signs and symptoms of ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: a hypothesis-generating study. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7: 510–6.
 31. Moon J.C., Messroghli D.R., Kellman P. et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2013; 15: 92.
 32. Dorfs S., Zeh W., Hochholzer W. et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3103–12.
 33. Burgess M.I., Jenkins C., Sharman J.E., Marwick T.H. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1891–900.
 34. Maeder M.T., Thompson B.R., Brunner-La Rocca H.-P., Kaye D.M. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 855–63.
 35. Shim C.Y., Kim S.A., Choi D. et al. Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise. *Heart.* 2011; 97: 1417–24.
 36. Holland D.J., Prasad S.B., Marwick T.H. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2010; 3: 149–56.
 37. Kuwaki H., Takeuchi M., Chien-Chia Wu V. et al. Redefining diastolic dysfunction grading: combination of E/A ≤ 0.75 and deceleration time > 140 ms and E/ε и более 10. *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2014; 7: 749–58.

Поступила 06.06.2017

Принята к печати 14.06.2017