УДК 616.12-008.46-036.12-07

Калинкина Т.В., Ларева Н.В., Чистякова М.В.

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. *Распространенность диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у больных артериальной гипертензией, по данным различных исследований, колеблется от 30 до 87 %. Известно, что прогрессирование диастолической дисфункции левого желудочка сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистой смерти на 80 %. Авторы статьи рассмотрели современные методы диагностики маркеров диастолической функции левого желудочка у больных гипертонической болезнью с целью раннего выявления таких пациентов и их своевременного лечения. Среди них освещены биомаркеры (мозговой натрийуретический пептид BNPиN-концевой прогормонBNP-NT-proBNP, галектин-3 – растворимый β-галактозид), инструментальные методы (ЭхоКГ, 2D-деформация миокарда).*

Ключевые слова: *диастолическая дисфункция левого желудочка, гипертоническая болезнь, диагностика.*

Kalinkina T.V., Lareva N.V., Chystyakova M.V.

MODERN METHODS OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Abstract. *The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction (LV) in patients with hypertension according to different studies varies from 30% to 87%. The progression of left ventricular diastolic dysfunction is known to be accompanied by an increased risk of cardiovascular death in 80%. The authors determined modern methods of diagnosis of left ventricular diastolic function markers in hypertensive patients for early detection and treatment. Biomarkers (BNP brain natriuretic peptide and N-terminal prohormone BNP - NT-proBNP, galectin-3 - soluble beta-galactoside), instrumental methods (echocardiography, 2D-strain of the myocardium) were also covered.*

Keywords: *left ventricular diastolic dysfunction, hypertonic disease, diagnostics.*

При анализе прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) усиливается интерес к изучению диастолической функции левого желудочка. С физиологической точки зрения, быстрое и полное расслабление является важным условием для адаптации сердечного выброса к изменению преднагрузки [1, 2, 4]. Эти изменения являются, по мнению отдельных авторов, наиболее ранними [2, 3, 4, 13]. Поэтому ранняя диагностика диастолической дисфункции (ДД) будет способствовать выявлению группы пациентов, у которых наиболее велика вероятность последующего развития систолической сердечной недостаточности.

По данным Фремингемского исследования, артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее распространенным предвестникам хронической сердечной недостаточности. У 91% больных с клинически выраженным синдромом сердечной недостаточности в анамнезе регистрируется АГ [2, 3, 26]. Формирование диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) происходит на ранних этапах нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных с гипертонической болезнью [20, 27]. Диастолические расстройства ЛЖ нередко предшествуют гипертрофии ЛЖ, снижению его систолической функции и могут развиваться при отсутствии симптомов сердечной недостаточности [6, 9]. Распространенность диастолической дисфункции ЛЖ у больных гипертонической болезнью колеблется от 30 до 87% [3, 11, 28, 30]. Показано, что диастолическая дисфункция ЛЖ имеет самостоятельное прогностическое значение, поскольку ее прогрессирование сопровождается увеличением сердечно-сосудистого риска на 80% [22]. Однако процессы, которые являются наиболее уязвимыми и имеют важное патогенетическое значение для формирования нарушения диастолической функции при гипертонической болезни, до сих пор не до конца изучены, что служит причиной проведения новых исследований.

Диастолическая дисфункция – это неспособность ЛЖ заполняться объемом крови, необходимым для поддержания адекватного сердечного выброса при нормальном среднем давлении в легочных венах (не более 12 мм.рт.ст.) [2]. Из целого ряда детерминант заполнения ЛЖ основными являются его активное расслабление и податливость камеры [9]. Изменение любого из этих компонентов может привести к возрастанию сопротивления наполнению левого желудочка и нарушению диастолы [3, 13]. Возможности регуляции активного расслабления включают скорость актин-миозиновой диссоциации, активный транспорт Ca2+в саркоплазматический ретикулум (СР) с помощью SERCA2, сродство тропонинаС к кальцию, транспорт Ca2+ за пределы клетки Na+/Ca2+-обменником [5, 28]. Процесс переноса Ca2+-в СР против градиента концентрации, возможно, и является тем самым слабым звеном, которое инициирует ДД в связи с его значительной энергоемкостью. Пассивные свойства миокарда начинают определять заполнение ЛЖ уже в период ранней диастолы [28]. В систолу волоконный каркас, деформируясь, накапливает значительную потенциальную энергию сжатия миокарда. За счет её высвобождения, в фазу быстрого наполнения диастолы, изменение объема ЛЖ опережает поступление в него крови, и она «засасывается» им [6, 7]. Максимально эластические свойства миокарда влияют в позднюю диастолу, так как дальнейшее расширение желудочков кровью встречает их возрастающее сопротивление, которое тем сильнее, чем жестче миокард. Гипертрофия и фиброз уменьшают податливость сердечной мышцы [16]. Жесткость миокарда определяется, в основном, соотношением эластина и коллагена во внеклеточном пространстве, которое снижено при гипертрофии ЛЖ [22]. Активация симпато-адреналовой системы и РААС при гипертонической болезни усиливают процессы клеточной гипертрофии и фиброз миокарда [28]. Ангиотензин II стимулирует продукцию коллагена с относительным повышением коллагена I типа, являющегося главной детерминантой диастолической жесткости. Кроме того, ангиотензин-II достоверно снижает активность металлопротеиназы-1, участвующей в деградации интерстициального коллагена. Существенна роль альдостерона в развитии фиброза. Одним из доказательств того, что в развитии ДД у больных с гипертонической болезнью велика роль фибротических процессов, служит опыт по интраартериальному введению коллагеназы [19]. Говоря о развитии ДД у больных гипертонической болезнью, невозможно не упомянуть закон Франка-Старлинга, который объясняет увеличение силы сокращений при увеличении длины кардиомиоцитов. Характерно, что при нарушении диастолы компенсаторная роль пред- и постнагрузки затруднена в связи со снижением эластичности миокарда [22]. Конечным результатом этого будет создание основы для нередко стремительного роста легочно-венозного давления, что объясняет характерную для пациентов с ДД на фоне гипертонической болезни, опасность в виде острого развития отека легких при гипертоническом кризе после приема соленой пищи [11, 30].

Существует два основных критерия, по которым врач может заподозрить изолированную диастолическую дисфункцию: наличие клинических признаков ХСН (одышка, влажные хрипы в легких) и нормальная или незначительно сниженная сократительная способность миокарда [21, 31, 32]. Однако зачастую ДД часто остается диагнозом исключения, особенно у коморбидных пациентов. В этом случае нельзя полагаться только на клинические критерии, необходимо лабораторное и инструментальное подтверждение. В настоящее время в арсенале клиницистов есть биологические маркеры, которые успешно применяются в диагностике нарушений диастолы. Среди них известны натрийуретические пептиды (мозговой натрийуретический пептид BNP и N-концевой прогормон BNP – NT-proBNP), которые широко используются в обследовании пациентов с одышкой на фоне сохраненной систолической функции [14, 30]. В рамках мультинационального исследования The Breathing Not Properly обследованы 1586 пациентов, находящихся в отделении с одышкой. Показано, что измерение BNP с пороговым значением 100 пг/мл повышает точность диагноза в совокупности с клинической оценкой до 92% [16]. При артериальной гипертензии возрастает риск диастолической сердечной недостаточности, который связан с большей частотой гипертрофии ЛЖ у гипертоников. В свою очередь, гипертрофия кардиомиоцитов является доказанным стимулом для высвобождения натрийуретических пептидов [11]. Поэтому логично ожидать повышен-

ного уровня натрийуретических пептидов у пациентов с диастолической дисфункцией на фоне АГ. О ценности исследования уровня BNP у пациентов с диастолической дисфункцией при АГ свидетельствуют данные исследования, проведенного Lubien с соавт.[14]. В 1 группу включены 294 пациента с диастолической дисфункцией на фоне АГ, контрольную группу составили пациенты с АГ без диастолической дисфункции. Уровень BNP был достоверно выше у пациентов с ДД, чем в группе больных без ДД. В исследовании Olmsted County, проведенном в Миннесоте с целью оценки частоты асимптоматической ДД, участвовали 2942 человека [31]. Получены данные о том, что уровень BNP повышается у всех пациентов, независимо от степени тяжести ДД. В рамках международной эпидемиологической программы ВОЗ MONIKA была исследована подгруппа участников исследования MONIKA Augsburgstudy с целью выявления связи между асимптомной диастолической дисфункцией и уровнем BNP [14]. Важно, что уровень BNP был выше у пациентов с диастолической дисфункцией и гипертрофией ЛЖ, чем у пациентов как группы контроля, так и пациентов с ДД без гипертрофии, у которых уровень BNP сравним с контрольной группой [9]. На основе данных ROC-анализа можно говорить о том, что применение BNP в качестве скринингового теста снижает процент пациентов, нуждающихся в проведении ЭхоКГ для подтверждения ДД, до 38% [14]. В последние годы имеются данные о возможности применения галектина-3 в качестве нового маркера сердечной недостаточности. Галектин-3 - растворимый β-галактозид-связывающий белок семейства лектинов, который играет важную регуляторную роль в процессе фиброза и ремоделирования сердца [32]. Обнаружено, что пациенты с ХСН и уровнем галектина-3 выше 17,8 пг/мл имеют более высокий риск неблагоприятного исхода, включая смертность и госпитализацию, по сравнению с пациентами, у которых его уровень ниже 17,8 пг/мл [31]. Кроме того, возрастает интерес к изучению дисфункции эндотелия, как предиктору нарушения регуляции артериального давления при гипертонической болезни и нарушению диастолического расслабления миокарда [8].

Алгоритм постановки диагноза диастолической сердечной недостаточности включает в себя, наряду с наличием соответствующих клинических и лабораторных данных, оценку ЭхоКГ- показателей. Главная роль среди них принадлежит определению соотношений скорости кровотока в раннюю фазу диастолы и скорости раннего диастолического смещения фиброзного кольца митрального клапана (E/Em) [4, 12]. Считается, что золотым стандартом диагностики ДД является катетеризация полостей сердца, позволяющая получить значение конечного диастолического давления левого желудочка, среднего легочного капиллярного давления заклинивания, константу активного расслабления и жесткость камеры [3, 4]. Однако она имеет ограничения, свойственные всем инвазивным процедурам, поэтому первостепенное значение приобретает ЭхоКГ-исследование. В основе оценки диастолической функции ЛЖ в режиме импульсно-волнового допплера лежит измерение скорости потока крови через митральный клапан в период наполнения ЛЖ. Получаемый трансмитральный диастолический спектр отражает все гемодинамические процессы в диастолу [10, 17, 20]. На картине монитора мы увидим отражение периода изоволюмического расслабления (IVRT), продолжительность которого определяется скоростью релаксации миокарда ЛЖ. Затем будет регистрироваться пик E, отражающий изменение градиента давления между ЛП и ЛЖ в период быстрого наполнения. Определяя время замедления диастолического наполнения (DT), мы получим информацию о скорости снижения градиента давления в системе ЛП-ЛЖ при наполнении ЛЖ [4, 29]. Оканчивается диастола систолой предсердий, ее вклад отражает пик A. Выделяют 3 типа нарушений наполнения ЛЖ, для каждых из которых характерна своя ЭхоКГ-картина. Они выявляют замедление релаксации, псевдонормальное наполнение ЛЖ и рестриктивный тип трансмитрального диастолического спектра [7, 21, 23]. Для дифференциальной диагностики номального и псевдонормального трансмитрального диастолического спектра применяется допплер-ЭхоКГ потока в легочных венах, проведение пробы Вальсальвы и оценка диастолической функции ЛЖ тканевым допплером с использованием отношения E/Em. Пик Em, регистрируемый с помощью тканевого допплера, показывает, насколько быстро движется миокард во время ранней диастолы, т.е. его податливость. Пик Am при этом свидетельствует о реаль-

ной скорости движения миокарда во время систолы предсердий. Даже если произойдет псевдонормализация трансмитрального диастолического потока, показатели тканевого допплера все равно будут свидетельствовать о нарушении диастолы [10, 24, 26].

Кроме того, в настоящее время с позиции контрактильности рассматривают 2D-деформацию миокарда [4, 19]. В 80-е годы XX столетия I. Mirsky и W.W. Parmley сформулировали концепцию деформации миокарда применительно к использованию свойств жесткости миокарда [26, 30]. Strain – деформация мышечного волокна в систолу относительно его первоначальной длины, выраженная в процентах. Strain-rait отражает скорость изменения длины мышечного волокна. В каждом сердечном цикле сердце подвергается трехмерной деформации (в продольном, радиальном, поперечном направлении, а также по окружности) [32]. Субэндокардиально расположенные слои миофибрилл обеспечивают продольную деформацию, субэпикардиальные – укорочение по окружности (циркумферентное укорочение) и эффект "скручивания" ЛЖ [3]. Стрейн в процентах отражает общую деформацию во время сердечного цикла по отношению к начальной длине. Продольное и циркулярное систолическое укорочение приводит к отрицательному стрейну, а радиальное систолическое – к положительному стрейну. Для двухмерных объектов деформация не ограничивается удлинением или укорочением в одном направлении [4, 19]. Деформация формы заключается в относительном смещении граней двухмерного объекта. Поэтому для двухмерного стрейна существуют 4 компоненты линейной деформации и 2 деформации формы. Линейные стрейны обусловлены силами, которые действуют перпендикулярно поверхности виртуального цилиндра, расположенного в пределах стенки миокарда, приводя к его сокращению или растягиванию без асимметричного изменения объема. Скорость, с которой происходит дефомация миокарда в одном измерении, называется скорость стрейна (strainrate) [3, 10,12]. Продольная деформация оценивается из верхушечного доступа, циркулярная деформация – по короткой оси левого желудочка. Значение локального конечного систолического стрейна отражает локальную фракцию выброса, а глобального конечного систолического стрейна – фракцию выброса левого желудочка. Для оценки сократимости миокарда используют разнообразные показатели, и степень сократимости этими показателями различна [4].

В исследовании Г.В. Дзяк, М.Ю. Колесник, у 16 пациентов с гипертонической болезнью не отмечалась гипертрофия ЛЖ [11]. При сравнении показателей деформации глобальный продольный стрейн был сниженным у гипертоников без гипертрофии ЛЖ. Отмечали уменьшение диастолического стрейн-рейта в фазу ранней диастолы. Примечательно, что при оценке параметров диастолической функции стандартной ЭхоКГ достоверные отличия по сравнению с группой контроля не регистрировались. Схожие результаты были продемонстрированы и в других исследованиях [14, 18]. Y. Mizuguchi и соавт. у 70 пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и нормальной фракцией выброса ЛЖ оценивали систолическую и диастолическую функции продольных, радиальных и окружностных волокон ЛЖ с последующим вычислением деформации миокарда [11]. На основании данного анализа можно предположить, что наиболее ранним и надежным маркером доклинических нарушений сократимости и релаксации ЛЖ является изменение продольной деформации миокарда, поскольку из трех направлений движения миокарда нарушения выявляются прежде всего в продольном направлении [15, 16]. Таким образом, исследование деформации миокарда в разных направлениях движения позволяет выявлять изменения как систолической, так и диастолической функции ЛЖ.

Таким образом, несмотря на многолетнее изучение диастолической дисфункции и накопленные представления о механизмах ее развития, значительное количество проблем остается неразрешенными. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для выяснения, какие из большого числа механизмов ДД являются наиболее значимыми и могут быть использованы в качестве мишеней для терапии.

Литература:

1. Агеев Ф.Т. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. – 2012. – Т.3, №4. – С. 190-195.
2. Агеев Ф.Т. Эволюция представлений о диастолической функции сердца // Сердечная недостаточность. – 2010. – №1. – С.48.
3. Алексеева О.А. Диагностика и клиническое значение диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью // Радиология-практика. - 2011.- №5. - С.4-13.
4. Алехин М.Н. Допплерэхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка / М.Н. Алехин, В.П. Седов // Терапевтический архив. – 2006. – №12. – С.84 - 88.
5. Гуревич М.А. Хроническая сердечная недостаточность. – М., Берег. – 2009. – 182 с.
6. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности / С.Н. Терещенко [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2005. – Т.1, №2. – С.61-65.
7. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. – СПб. – 2006. – 319 С.
8. Ларева Н.В. Функциональное состояние эндотелия у женщин с климаксом различного генеза / Н.В. Ларева, А.В. Говорин, Т.В. Калинкина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. - №1. – С.56-58.
9. Мареев В.Ю. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности / В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Сердечная Недостаточность. – 2012. – Т.3, №3. – С. 109-114.
10. Мелях С. Ф. Связь механической деятельности стенки левого желудочка с кинематикой фиброзного кольца митрального клапана / С.Ф. Мелях, Ф.А. Бляхман // Визуализация в клинике. – 2009. – №14-15. – С. 20-23.
11. Минеева Е.Е. Диагностика диастолической дисфункции на ранних стадиях артериальной гипертензии у лиц молодого возраста / Минеева Е.Е., Гвозденко Т.А. // Успехи современного естествознания. – 2008. - №1. – С.93.
12. Никитин Н.П. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности / Н.П. Никитин, А.Л. Аляви // Кардиология. – 2008. – № 3. – С. 56-61.
13. Овчинников А.Г. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка / А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – Т.1, №2. – С.66-70.
14. Петровская В.В. Параллели структурно-функциональных показателей миокарда и концентрации в плазме С-натрийуретического пептида и эндотелина-1 у женщин с неосложненной гипертонической болезнью // В.В. Петровская, В.Н. Жебель // Актуальні питання фармацевтичноіі и медичноі науки та практики. – 2014.- №3 (16).- С. 84-87.
15. Продольная, глобальная и сегментарная функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью по данным тканевой допплерэхокардиографии / Павлюкова Е.Н. [и др.] // Кардиология.- 2003.- Т. 43.- №8. – С. 45-51.
16. Шалимова А.С. Связи структурно-функциональных изменений сердца и биохимических показателей при хронической сердечной недостаточности на фоне гипертонической болезни // Семейная медицина. – 2012. – №6. – С. 065.
17. Age-adjusted heart rate variability as an index of the severity and prognosis of heart failure/ K. Soejima [et al.] // Jpn Circ J. – 2010. – Vol.64(l). – P. 32-38.
18. Alterations in the mitral flow velocity pattern induced by acute myocardial infarction. Doppler findings before and after infarction / H. Watada [et al.] // Jpn. Circ. J. – 2014. – Vol.59. – P. 274-283.
19. Bluemke D.A. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study / D.A. Bluemke, R.A. Kronmal, J.A. Lima // J Am Coll Cardio.- 2008.- Vol.- 52(25). – P.2148—2155.
20. Doppler tissue imaging expresses non uniformity of left ventricular diastolic function during regional ischemia / T. Edvardsen [et al.] // Eur. Heart Jour. – 2009. – Vol.20. – P.611.

21. Ho J.E. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction/ J.E. Ho, A. Lyass, D.S. Lee // Circ Heart Fail.- 2013.- Vol. 6(2). – P.279-286.
22. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death / Haider A.W. [et al] // J Am CollCardiol. - 1998 . – Vol. 32(5). P. 1454-1459.
23. Katholi R.E. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications / R.E. Katholi, D.M. Couri // Int J Hypertens. – 2011. – Vol. 2011. – P.495349.
24. Okin P.M. Relationship of sudden cardiac death to new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy/ P.M. Okin, C.N. Bang, K. Wachtell // Circ Arrhythm Electrophysiol. – 2013. – Vol. 6(2). – P.243-251.
25. Panikkath R. Electrocardiographic predictors of sudden cardiac death in patients with left ventricular hypertrophy / R. Panikkath, K. Reinier, A. Uy-Evanado // Ann Noninvasive Electrocardiol. – 2013. – Vol. 18(3). – P. 225-229.
26. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study / Levy D. [et al] // N Engl J Med. – 1990. – Vol. 322. – P.1561-1516.
27. Schillaci G. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension / G. Schillaci, P. Verdecchia, C. Porcellati // Hypertension. – 2000. – Vol. 35. – P.580-586.
28. Verdecchia P. Cardiac failure in hypertensive cardiopathy // Ital Heart J. – 2000 Vol. – 1(Suppl 2). – P.72-77.
29. Verdecchia P. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension / P. Verdecchia, C. Porcellati, G. Reboldi // Circulation. – 2001. – Vol. 104(17). – P. 2039-2044.
30. Verma A. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study / A. Verma, A. Meris, H. Skali // JACC Cardiovasc Imaging. – 2008. – Vol.1(5). – P. 582-591.
31. Williamson B.D. Transient left ventricular abnormalities (diastolic stunning) after acute myocardial infarction / B.D. Williamson, M.J. Lim, A.J. Buda // Am J. Cardiol. – 2010. – Vol.12. – P. 897-903.
32. Zoccali C. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis / C.Zoccali, F.A. Benedetto, F. Mallamaci // J Am Soc Nephrol. – 2001. – Vol.12(12). – P.2768-2774.