© Коллектив авторов, 2020

УДК 612.67; 616-005

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НАРУШЕНИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

Е.А. Перуцкая[1,2], А.А. Зарудский[1,2], Д.Н. Перуцкий[1,2], К.И. Прощаев[3], А.Н. Ильницкий[3], М.Е. Зарудская[2]

[1]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

[2]ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» ул. Некрасова 8/9, г. Белгород, 308007 Российская Федерация

[3]АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология» (представительский офис) - Волоколамское шоссе, 116, стр. 1, оф. 321г. 125371, Москва, Россия

Автор для переписки: Е.А. Перуцкая (l.perutsky@gmail.com)

Актуальность: Количество пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) возрастает с каждым годом. Патофизиологические аспекты ХСНсФВ остаются дискутабельными, особенно, в группе пациентов старшего и пожилого возраста. **Цель исследования:** анализ и обобщение современных данных о патофизиологии ХСНсФВ у пациентов старших возрастных групп. **Материалы и методы:** Русско- и англоязычные источники, представленные в поисковых системах. **Результаты:** Анализ научной литературы показал, что сложные патофизиологические закономерности развития ХСНсФВ у пациентов старших возрастных групп неразрывно связаны с диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка и объясняются процессами естественного старения, наличием коморбидной патологии. Данное сочетание запускает системную воспалительную реакцию в коронарном микрососудистом эндотелии, приводит к изменению комплайентности и растяжимости миокарда, и, при неразрывности систолодиастолических процессов, является важным механизмом развития ХСНсФВ. **Заключение:** У пациентов старших возрастных групп нарушение диастолической функции является одним из ключевых механизмов объясняющих развитие ХСНсФВ. В настоящее время проблема возникновения ХСНсФВ и ее прогрессирования среди пациентов старших возрастных групп требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая функция, комплайентность, коморбидность.

PATHOPHYSIOLOGY OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC DYSFUNCTION IN OLDER AGE PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

Elena A. Perutskaya[1,2], Aleksandr A. Zarudsky[1,2], Dmitri N. Perutskiy[1,2], Kirill I. Proschaeu[3], Andrei N. Ilnitsky[3], Maria E. Zarudskaya[2]

[1]*Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia*

[2]*Belgorod Regional Clinical Hospital of Saint Ioasaf, Nekrasova Street 8/9, Belgorod, 308007, Russia*

[3] *Autonomous nonprofit organization "Research medical center "Gerontology" – Volokolamskoe Shosse 116/1, 321, Moscow, 125371, Russia*

Corresponding author: Elena A. Perutskaya (l.perutsky@gmail.com)

Abstract

Background: The number of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHFpEF) is increasing every year. The pathophysiological aspects of CHFpEF remain controversial, especially in the group of elderly patients. **The aim of the study:** analysis and generalization of modern data on the pathophysiology of CHFpEF in patients of older age groups. **Materials and methods:** Russian and English-language sources presented in search engine. **Results:** Analysis of the scientific literature has shown that pathophysiological patterns of CHFpEF development in patients of older age groups are inextricably linked with diastolic dysfunction of the left ventricular myocardium and are explained by the processes of natural aging and comorbid pathology. This combination triggers a systemic inflammatory response in the coronary microvascular endothelium, leads to a change in myocardial compliance and extensibility. It also confirms the concept of the continuity of systolic-diastolic processes. **Conclusion:** In patients of older age groups, diastolic dysfunction is one of the key mechanisms explaining the development of CHFpEF. Currently, the problem of the occurrence of CHFpEF and its progression among patients of older age groups requires further study.

Keywords: chronic heart failure, diastolic function, compliance, comorbidity.

Введение: Одним из наиболее дискутабельных вопросов в современной кардиологии является проблема хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ). Согласно национальным клиническим рекомендациям, доля пациентов с ХСНсФВ составляет около 50% от всех пациентов с сердечной недостаточностью, и по прогнозам это число будет лишь увеличиваться [1]. В связи с развитием медицинской науки наблюдается увеличение продолжительности жизни, а, следовательно, особенно актуальными становятся вопросы ведения пожилых пациентов. Частота летальности среди пациентов старших возрастных групп с различными типами ХСН примерно одинакова [2].

Особую трудность в понимание процессов патофизиологии ХСНсФВ у пожилых пациентов вносят процессы естественного старения, сопровождающиеся увеличением жесткости миокарда, снижением количества кардиомиоцитов, фиброзом клапанного аппарата, а также развитием ряда коморбидных состояний [3].

Целью нашей работы явился анализ и обобщение современных данных о патофизиологии ХСНсФВ у пациентов старших возрастных групп.

Материалы и методы: Русско- и англоязычные источники, представленные в поисковых системах google, pubmed, yandex.

Результаты и обсуждения:

В нормальном сердце диастола занимает большую часть сердечного цикла и состоит из четырех фаз. Первая – фаза изоволюмического расслабления, которая начинается с расслабления левого желудочка (ЛЖ) после закрытия аортального клапана, характеризуется падением давления в полости ЛЖ и длится до открытия митрального клапана. В эту фазу объем полости ЛЖ остается неизменным. При дальнейшем падении давления в полости ЛЖ, открывается митральный клапан, и кровь, согласно градиенту давления, поступает из левого предсердия (ЛП) в ЛЖ. Эти процессы составляют вторую фазу диастолы – фазу быстрого раннего наполнения, в течение которой происходит основное поступление крови в ЛЖ. Затем наступает третья фаза – диастаз, характеризующийся минимальной разницей в давлении между ЛП и ЛЖ и медленным пассивным наполнением последнего. Четвертая, заключительная фаза – позднее наполнение. В эту фазу происходит сокращение ЛП, которое повышает давление в нем на 5 мм рт. ст., и вносит до 20-30% от общего кровенаполнения в диастолу. ЛЖ становится максимально податливым, возрастает его комплайентность, и, соответственно, минимизируется сопротивление току крови из ЛП во время систолы [4].

Диастолическую функцию ЛЖ (ДФ ЛЖ) характеризуют растяжимость и комплайентность. Это два основополагающих физиологических понятия, которые определяют жесткость миокарда. Комплайентность – способность релаксированного ЛЖ увеличивать объем полости при минимальном повышении внутрижелудочкого давления. Благодаря комплайентности возможно наполнение кровью полости ЛЖ из камеры с более низким давлением – ЛП, а также выброс крови в артериальную систему [5].

Основными критериями адекватного расширения полости ЛЖ при наполнении являются процесс релаксации и пассивные характеристики миокарда. Конечное диастолическое давление в полости ЛЖ регулируется балансом внутрижелудочкового давления, обеспечивающего расширение полости, и пластичности миокарда, ограничивающей это расширение [6]. Растяжимость и комплайентность миокарда могут меняться в течение нескольких минут без повышения конечного диастолического давления в полости ЛЖ. Так происходит у здоровых лиц при перегрузке объемом. Однако при ряде заболеваний (ишемическая кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность с

сохраненной фракцией выброса - ХСНсФВ) эластичность миокарда ЛЖ снижается, увеличивается его жесткость и размер полости, что приводит к резкому повышению конечного диастолического давления при незначительном приросте объема циркулирующей крови [7].

Процессы сократимости и релаксации кардиомиоцита предельно тесно связаны между собой. Одну из главных ролей в процессах сокращения-расслабления играют ионы кальция (Ca^{2+}). Движение ионов кальция в цитозоль приводит к сокращению мышечных волокон, а обратный процесс влияет на реполяризационно-релаксационные отношения [8]. В норме ускорение выхода ионов кальция из саркоплазмы посредством симпатической стимуляции приводит к положительному инотропному и лузитропному эффектам [9]. Нарушение регуляции ионов кальция внутри кардиомиоцита лежит в основе уменьшения силы сокращения, а также изменения жесткости ЛЖ за счет замедления восстановления длины сократившейся клетки [10].

После проведения биопсии у пациентов с различной фракцией выброса ЛЖ была сформулирована новая концепция патогенеза ХСНсФВ [11]. Согласно данной концепции, коморбидность (анемия, обструктивная бронхолегочная патология, сахарный диабет, воспалительные заболевания мочеполовых путей) и, особенно, ожирение индуцирует системный воспалительный ответ [12, 13, 14]. Системный воспалительный ответ способствует выработке активных форм кислорода эндотелием микрососудов коронарного русла, за счет чего ограничивается потребление оксида азота кардиомиоцитами и снижается системный вазодилаторный ответ [15]. Данные процессы приводят к ингибированию активности протеинкиназы G, нарушению релаксации посредством изменения кальциевого обмена, а также изменению жесткости кардиомиоцитов [16].

Одна из ведущих ролей в обеспечении нормальной диастолы принадлежит полости ЛП. На протяжении сердечного цикла ЛП выполняет функцию «резервуара», «кондуита» и «помпы». Функция «резервуара» приходится на время систолы ЛЖ и заключается в наполнении ЛП. После закрытия митрального клапана происходит быстрое наполнение и увеличение объема полости ЛП за счет кровотока из легочных вен. При систоле желудочков, основание сердца движется к верхушке, что обеспечивает эффект «присасывания» крови в ЛП [17, 18]. Фаза «кондуита» представляет собой транзит крови из ЛП в ЛЖ. Фаза «помпы» или предсердная систола ответственна за быстрое наполнение ЛЖ в конце диастолы.

Нарушение релаксации ЛЖ способствует замедлению снижения внутрижелудочкого давления, что приводит к снижению скорости раннего наполнения ЛЖ. Как следствие, предсердная функция «кондуита» в данный отрезок времени минимизирована, в то время как функция «резервуара» и «помпы» значительно увеличена для поддержания ударного объема [19]. По мере увеличения конечного диастолического давления в полости ЛЖ, обеспечивать наполнение посредством систолы предсердия не представляется возможным и данный тип диастолического наполнения становится неадекватным для подержания ударного объема. Снижение вклада систолы предсердия в наполнение ЛЖ может быть связано как с увеличением жесткости миокарда и увеличением постнагрузки предсердия, так и со снижением сократимости миокарда самого ЛП [20]. Данный тип диастолической дисфункции характерен для людей пожилого и старческого возраста и часто ассоциирован с процессами естественного старения. У пациентов с далеко зашедшей степенью нарушения диастолической функции ЛЖ и с повышенным конечным диастолическим давлением в полости ЛЖ большая часть диастолического наполнения происходит в раннюю систолу [21]. У данных больных в наполнении ЛЖ превалирует функция ЛП как «кондуита». При наступлении рестриктивного типа диастолической дисфункции роль сокращения ЛП прогрессивно снижается [22].

Также ЛП является центром продукции нейрогормональных пептидов, таких как предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид и эндотелиальный натрийуретический пептид (с-тип натрийуретического пептида). С прогрессированием хронической сердечной недостаточности у пациентов регистрируется увеличение концентрации натрийуретических пептидов в крови [23, 24]. Посредством афферентной импульсации механорецепторов, располагающихся в стенке ЛП, реализуется функция волюметрического сенсора. Данные механорецепторы отвечают за развитие стресс-индуцированной тахикардии, рефлекса Бейнбриджа [25].

Таким образом, патофизиология диастолической дисфункции включает в себя множество взаимосвязанных процессов и механизмов. Большинство авторов склоняется к теории неразрывности систолодиастолических процессов [26, 27], что, однако, является предметом активной дискуссии. Особый интерес для исследования представляют пациенты старших возрастных групп в связи с малым количеством публикаций на данную тему в отечественной и зарубежной литературе.

Конфликт интересов. Нет конфликта интересов.

Список литературы

1. Клинические рекомендации МЗ РФ: Хроническая сердечная недостаточность / Терещенко С.Н., Галявич А.С. и др., 2020.

2. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.22, №1. – С. 7-81.

3. Rich, M. W. Heart failure in the 21 st century: a cardiogeriatric syndrome // J Gerontol A Biol. Sci Med Sci. 2001. Vol. 56, № 2. P. 88–96.

4. Gillebert, T. C. Relaxation-systolic pressure relation. A load-independent assessment of left ventricular contractility [Text] / T. C. Gillebert, A. F. Leite-Moreira, S. G. De Hert // Circulation. – 1997. – Vol. 95, № 3. – P. 745-752.

5. Little, W. C. Enhanced load dependence of relaxation in heart-failure. Clinical implications [Text] / W. C. Little // Circulation. – 1992. – Vol. 85, № 6. – P. 2326-2328.

6. Grossman, W. Evaluation of systolic and diastolic function of the ventricles and myocardium [Text] / W. Grossman // Grossman's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention / ed. D. S. Baim. – 7th ed. – Philadelphia, 2006. – P. 315-332.

7. Little, W. C. Diastolic dysfunction beyond distensibility: adverse effects of ventricular dilatation [Text] / W. C. Little // Circulation. – 2005. – Vol. 112, № 19. – P. 2888-2890.

8. Apstein C.S., Morgan J.P. Diastolic relaxation of the heart. 2nd edition, London. Lea and Febiger, 1994, 3-24.

9. Bers, D. M. Cardiac excitation-contraction coupling [Text] / D. M. Bers // Nature. – 2002. – Vol. 415, № 6868. – P. 198-205.

10. Pieske, B. Na+ handling in the failing human heart [Text] / B. Pieske, S. R. Houser // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 57, № 4. – P. 874-886.

11. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure [Text] / A. Borbély, J. van der Velden, Z. Papp [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 6. – P. 774-781.

12. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction [Text] / S. Ather, W. Chan, B. Bozkurt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59, № 11. – P. 998-1005.

13. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community [Text] / C. S. Lam, A. Lyass, E. Kraigher-Krainer [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 124, № 1. – P. 24-30.

14. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases [Text] / A. Taube, R. Schlich, H. Sell [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2012. – Vol. 302, № 11. – P. H2148- H2165.

15. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction [Text] / C. Tschöpe, C. T. Bock, M. Kasner [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111, № 7. – P. 879-886.

16. Kohr, M. J. Peroxynitrite increases protein phosphatase activity and promotes the interaction of phospholamban with protein phosphatase 2a in the myocardium [Text] / M. J. Kohr, J. P. Davis, M. T. Ziolo // Nitric Oxide. – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 217-221.

17. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function [Text] / P. Barbier, S. B. Solomon, N. B. Schiller [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 100, № 4. – P. 427-436.

18. Fujii K., Ozari M., Yamagashi T. et al. Effect of left ventricular contractile performance on passive left atrial filling: clinical study using radionuclide angiography //. Clin. Cardiol. – 1994; 17:258-262.

19. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans [Text] / A. Piroli, P. Marino, L. Lanzoni [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1998. – Vol. 82, № 6. – P. 756-761.

20. Triposkiadis F., Pitsavos C., Boudoulas H., Trikas A., Toutouzas P. Left atrial myopathy in idiopathic dilated cardiomyophathy. // Am. Heart. J. 1994; 128:308-315.

21. Determinants of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling [Text] / W. C. Little, M. Ohno, D. W. Kitzman [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92, № 7. – P. 1933-1939.

22. Restrictive left ventricular filing patterns are predictive of diastolic ventricular interaction in chronic heart failure [Text] / J. J. Athertone, T. D. Moore, H. L. Thomson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31, № 2. – P. 413-418.

23. Angelis E., Tse M.Y., Pang S.C. Interaction between atrial natriuretic peptide and the renin-angiotensine system during salt-sensitivity exhibited by the proANP gene disrupted mouse. // Moll Cell iochem 2005;276:121-131.

24. Atrial natriuretic peptide in heart failure [Text] / R. R. Brandt, R. S. Wright, M. M. Redfield [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – Vol. 22, № 4, suppl. A. – P. 86A-92A.

25. Longhrust, J. C. Cardiac receptors: their function in health and disease [Text] / J. C. Longhrust // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1984. – Vol. 27, № 3. – P. 201-222.

26. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy [Text] / K. M. Harris, P. Spirito, M. S. Maron [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114, № 3. – P. 216-225.

27. Maurer, M. S. Ventricular Structure and Function in Hypertensive Participants With Heart Failure and a Normal Ejection Fraction: The Cardiovascular Health Study [Text] / M. S. Maurer, D. Burkhoff, P. Linda [et al.] // JACC. – 2007. – Vol. 49, №9. – P. 972-981.