

Овчинников А. Г.^{1,2}, Потехина А. В.¹, Филатова А. Ю.¹,
Свирида О. Н.¹, Шогенова М. Х.¹, Соболевская М. С.,¹ Агеев Ф. Т.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

Роль левого предсердия в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Дисфункция левого предсердия (левопредсердная миопатия) не только является следствием нарушения диастолической функции левого желудочка, но и играет центральную роль в патофизиологии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Левопредсердная миопатия при СНсФВ ассоциируется с более тяжелым течением сердечной недостаточности и неблагоприятным прогнозом, и от ее выраженности во многом зависит выбор лечения. Эхокардиография позволяет точно оценить состояние левого предсердия, при этом показатели деформации его миокарда чувствительны к начальным функциональным нарушениям, позволяя улучшить диагностику СНсФВ и определить прогноз. В статье рассматриваются участие левого предсердия в наполнении левого желудочка, его статус при различных стадиях диастолической дисфункции левого желудочка, основные механизмы развития предсердной миопатии при СНсФВ и лечебные подходы к ее сдерживанию и реверсии.

Ключевые слова Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; дисфункция левого предсердия; диастолическая дисфункция; эхокардиография

Для цитирования Ovchinnikov A.G., Potekhina A.V., Filatova A.Yu., Svirida O.N., Shogenova M.Kh., Sobolevskaya M.S. et al. The Role of the Left Atrium in the Pathogenesis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Kardiologiia*. 2024;64(11):132–147. [Russian: Овчинников А.Г., Потехина А.В., Филатова А.Ю., Свирида О.Н., Шогенова М.Х., Соболевская М.С. и др. Роль левого предсердия в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиология*. 2024;64(11):132–147].

Автор для переписки Филатова Анастасия Юрьевна. E-mail: anastasia.m088@yandex.ru

Введение

Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) является одной из ключевых проблем современного здравоохранения. СНсФВ поражает преимущественно лиц пожилого и старческого возраста и характеризуется высокой смертностью – столь же высокой, что и при сердечной недостаточности с низкой ФВ (СНнФВ) [1]. Однако, в отличие от последней, при которой в распоряжении врачей имеется целый арсенал средств, способных продлевать жизнь пациентов, при СНсФВ максимум, что можно сделать, имея наиболее эффективные в настоящее время лекарственные препараты, – это предупреждать обострение сердечной недостаточности [2–4].

Раньше СНсФВ было принято называть диастолической сердечной недостаточностью, поскольку в основе данного состояния лежит диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ). Однако за последние два десятилетия многочисленные экспериментальные и клинические исследования доказали исключительную многогранность патофизиологии СНсФВ, которая не ограничивается диастолическими нарушениями и при которой решающую роль может играть дисфункция (миопатия) левого предсердия (ЛП) [5]. При СНсФВ миопатия ЛП встречается исключительно часто, обычно выражена в большей степени, чем

при СНнФВ [6] и, как правило, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [7].

Патологические типы наполнения левого желудочка

ДДЛЖ – одно из наиболее частых сердечно-сосудистых нарушений, и практически любой кардиологический пациент имеет то или иное нарушение диастолы. Диастолическая дисфункция обычно возникает из-за замедления расслабления и/или снижения податливости ЛЖ (в последнем случае в результате диффузного фиброза миокарда и/или повышения остаточного напряжения кардиомиоцитов). Расслабление и податливость ЛЖ естественным образом снижаются с возрастом, а также под воздействием сопутствующих кардиометаболических состояний, таких как ожирение, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа [8, 9]. Диастолическая дисфункция чаще всего выражена незначительно и протекает бессимптомно, однако в ряде случаев может постепенно прогрессировать и в итоге приводить к повышению давления наполнения ЛЖ и появлению симптомов сердечной недостаточности [10].

Выделяют три патологических типа наполнения ЛЖ: с изолированным нарушением расслабления, псевдонормальный и рестриктивный типы, что соответствует легкой (I степени), умеренной (II степени) и тяжелой

Центральная иллюстрация. Ключевая роль
левого предсердия в развитии СНсФВ



Дисфункция ЛП является ключевым событием в ходе естественного течения СНсФВ, вызывая повышение давления наполнения ЛЖ и прогрессирование заболевания. Предсердная миопатия может возникать вторично по отношению к ДДЛЖ (так называемая пропорциональная миопатия ЛП, синие стрелки на верхней части рисунка) или независимо от состояния ЛЖ (диспропорциональная миопатия) за счет общих с ЛЖ или исключительно предсердных поражающих факторов (красные стрелки). Предсердная миопатия способствует легочному венозному застою, сужению и ремоделированию легочных артериол и недостаточности правого желудочка, а также уменьшению наполнения ЛЖ с фиксацией его сердечного выброса при нагрузке. ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. ↓ – уменьшение; ↑ – увеличение.

(III степени) диастолической дисфункции (рис. 1, адаптировано с изменениями по [11]).

Самым ранним диастолическим нарушением ЛЖ является изолированное нарушение его расслабления. При этом типе диастолической дисфункции снижается наполнение желудочка в раннюю диастолу (о чем свидетельствует низкая скорость Е трансмитрального кровотока), но увеличивается наполнение в позднюю диастолу, во время сокращения предсердий (о чем свидетельствует высокая скорость А трансмитрального кровотока). Изолированное нарушение расслабления ЛЖ не сопровождается повышением давления его наполнения в покое и обычно протекает бессимптомно. Однако у некоторых пациентов давление наполнения, будучи нормальным в покое, может повышаться при нагрузке [12]; в таких случаях говорят о скрытой (начальной) СНсФВ. Выявить эту начальную форму СНсФВ можно лишь с помощью специального стресс-теста с физической нагрузкой – диастолического стресс-теста [13].

Псевдонормальный тип наполнения обусловлен начальным повышением давления в ЛП, что помогает под-

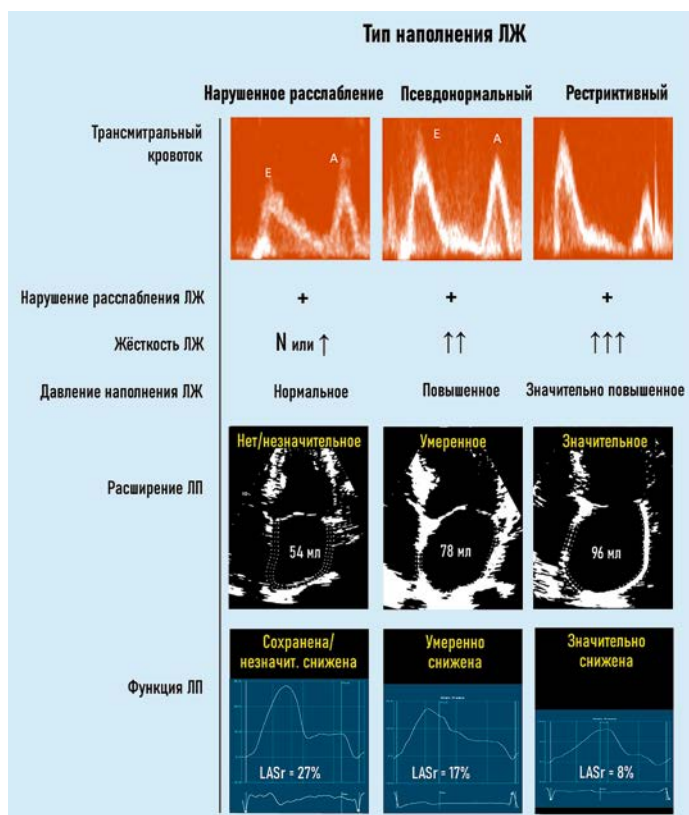
держивать ранний диастолический трансмитральный градиент давления на должном уровне (и, соответственно, нормальный объем наполнения ЛЖ) в условиях начавшейся сократительной дисфункции ЛП. Внешне этот тип наполнения ЛЖ ничем не отличается от нормального, однако подобная «нормализация» раннего диастолического градиента давления связана с повышением среднего давления в ЛП, а не с присасывающим эффектом желудочка, что приводит к появлению симптомов сердечной недостаточности.

При дальнейшем ухудшении диастолической функции возникает рестриктивный тип наполнения, при котором за счет значительного снижения податливости ЛЖ и выраженного повышения давления в ЛП наполнение желудочка осуществляется главным образом в раннюю диастолу (высокая скорость Е); участие же ЛП в наполнении желудочка незначительно (низкая скорость А; см. рис. 1). Пациенты с рестрикцией наполнения обычно имеют выраженные функциональные ограничения и неутешительный прогноз [14].

Следует отметить, что расслабление ЛЖ нарушено на всех стадиях диастолической дисфункции, а не только на стадии изолированного нарушения расслабления. Напротив, на стадии изолированного нарушения расслабления податливость желудочка, как правило, остается нормальной; она начинает снижаться позже, на более развернутых стадиях, сначала лишь в конце диастолы, в момент наибольшего растяжения ЛЖ (что приводит к изолированному повышению конечного диастолического давления), а затем и на протяжении всей диастолы (что приводит к повышению среднего давления в ЛП). Повышение среднего давления в ЛП (оно же давление наполнения ЛЖ) является универсальной причиной сердечной одышки, не зависящей от величины фракции выброса ЛЖ или типа сердечно-сосудистого заболевания.

Представленные типы наполнения ЛЖ могут переходить один в другой как в одном, так и другом направлении в зависимости от изменения гемодинамической нагрузки или тяжести диастолической дисфункции. Изолированное нарушенное расслабление – самая продолжительная стадия диастолической дисфункции, она может длиться годами и даже десятилетиями. Однако у некоторых пациентов (далеко не у всех!) диастолическая дисфункция медленно, но верно прогрессирует, что приводит к появлению сначала псевдонормального, а затем и рестриктивного типов наполнения. При острых заболеваниях сердца ухудшение типа наполнения происходит исключительно быстро. Например, у пациента, имевшего в стабильном (эволюционном) состоянии изолированное нарушение расслабления, при обострении сердечной недостаточности может возникнуть псевдонормальный или даже рестриктивный тип наполнения; по мере же гемодинамической разгрузки сердца и наступления компенсации

Рисунок 1. Патологические типы наполнения левого желудочка и соответствующее им состояние левого предсердия и диастолической функции левого желудочка



Тяжесть любой дисфункции увеличивается слева направо. А – скорость позднего диастолического кровотока; Е – скорость раннего диастолического кровотока; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; LASr – деформация левого предсердия в резервуарную фазу; N – норма; ↑ – увеличение.

сердечной деятельности тип наполнения обычно возвращается к исходному.

Левое предсердие регулирует наполнение левого желудочка

Как в покое, так и при физической нагрузке основным механизмом наполнения ЛЖ является его мощный присасывающий эффект, что обеспечивает адекватное наполнение желудочка в покое и увеличение объема наполнения при нагрузке. В норме наполнение ЛЖ происходит при нормальном среднем давлении в предсердии. В основе присасывающего эффекта лежит упругая эластическая отдача «внутриклеточных пружин» молекул титина, сжатых во время предшествующей систолы. Но чтобы эластическая отдача была максимально эффективной, поперечные актин-миозиновые мостики, удерживающие титиновые пружины в сжатом состоянии, должны разомкнуться одновременно по всему миокарду. Подобное возможно лишь при одном условии – при нормальном протекании процесса расслабления (то есть при максимально быстром удалении ионов кальция из цитозоля внутрь саркоплазматического ретикулаума). Благодаря

присасывающему эффекту большая часть наполнения желудочка происходит в раннюю диастолу, поэтому в норме скорость Е выше, чем скорость А.

Во время физической нагрузки увеличение частоты сердечных сокращений вызывает повышение концентрации ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме и его повышенный выброс в цитоплазму (феномен Боудича), что вместе с повышенным симпатическим тонусом увеличивает сократимость (положительный инотропный эффект) и скорость расслабления кардиомиоцитов (положительный lusitропный эффект). Благодаря обоим эффектам возрастает эластическая отдача и повышается ранний диастолический трансмитральный градиент давления.

При изолированном нарушении расслабления ЛЖ удаление ионов кальция из цитозоля клеток замедляется, из-за чего разрывание актин-миозиновых поперечных мостиков в саркомерах осуществляется медленнее, и присасывающий эффект ЛЖ значительно ослабевает. В эту стадию наполнение желудочка начинает зависеть от усиленного сокращения ЛП – включается так называемая предсердная подкачка. В основе этого феномена лежит механизм Франка–Старлинга: в раннюю диастолу из предсердия в желудочек оттекает меньшее количество крови, в результате к моменту своей систолы ЛП переполнено кровью и значительно растянуто, что и предопределяет его последующее энергичное сокращение. Важно отметить, что благодаря «предсердной подкачке» среднее давление в ЛП остается в пределах нормы – да, в момент энергичного сокращения давление в предсердии повышается, и притом значительно, но как только предсердная систола заканчивается, давление тут же снижается и остается нормальным вплоть до следующего сокращения предсердия. Иными словами, время, в течение которого давление в предсердии повышено, занимает лишь небольшую часть сердечного цикла, поэтому среднее давление в предсердии (отражающее давление на протяжении всего сердечного цикла) будет нормальным.

За счет «предсердной подкачки» адекватное наполнение ЛЖ может поддерживаться сколь угодно долго, до тех пор, пока жесткость ЛЖ остается нормальной. Но как только жесткость желудочка начнет повышаться, его наполнение кровью будет сопровождаться более крутым повышением диастолического давления. В результате к моменту предсердной систолы давление в ЛЖ будет выше обычного, и предсердие вынуждено будет сокращаться против высокой постнагрузки. Будучи тонкостенным образованием с ограниченными возможностями к гипертрофии, предсердие не в состоянии долго противостоять подобной перегрузке давлением, и достаточно быстро его сократимость начнет падать. Этому в немалой степени способствуют рубцовое поражение стенок предсер-

дия (например, в результате абляции); другой тип фиброза, диффузный, на сократимость предсердия практически не влияет, но зато отвечает за повышение жесткости предсердия и аритмогенез [15].

По мере ослабления сократимости ЛП возникает реальная угроза наполнению ЛЖ. Этого сердце не может допустить ни при каких обстоятельствах (собственно, основная задача диастолической функции – во что бы то ни стало и любой ценой обеспечивать наполнение желудочка). Поэтому включается следующая компенсаторная реакция в виде пассивного повышения среднего давления в ЛП, что и приводит к развитию сначала псевдонормального, а затем и рестриктивного типа наполнения. За счет повышения среднего давления в ЛП удается поддержать более или менее достаточное (по крайней мере, в покое) наполнение неподатливого ЛЖ, однако за это приходится дорого платить – ценой появления сердечной одышки и развития сердечной недостаточности (Центральная иллюстрация, адаптировано с изменениями по [16]).

На ранних стадиях дисфункции ЛП среднее давление в нем повышается только во время физической нагрузки, что соответствует скрытой СНсФВ. Однако со временем это давление начинает повышаться и в покое, что соответствует явной СНсФВ. Увеличению среднего давления в ЛП способствуют как функциональные реакции (в виде сужения системных венул с последующей централизацией кровообращения), так и структурные изменения (в виде диффузного фиброза). За этим диффузным фиброзом может скрываться некое «компенсаторное» начало, поскольку кровь, оттекающая от легких (в большем, чем обычно, объеме: этому способствует сужение системных венул), попадает в «неподатливое» предсердие, что приводит к стремительному росту давления в его полости и, соответственно, росту раннего диастолического градиента давления между ЛП и ЛЖ. Именно это и требуется для поддержания адекватного наполнения «неподатливого» ЛЖ в условиях ослабления «предсердной подкачки». Но любая компенсаторная реакция, которая «включается» в ответ на хроническое патологическое состояние, изначально неполноценна и со временем превращается в самостоятельный патологический процесс. Это в полной мере касается и диффузного фиброза, который является благодатной почвой для аритмогенеза, что во многом объясняет исключительно высокую распространенность мерцательной аритмии (МА) при СНсФВ [17].

Таким образом, переход от одного типа наполнения ЛЖ к другому в первую очередь отражает изменения двух факторов: функционального состояния ЛП и давления наполнения ЛЖ (см. рис. 1). Предсердная дисфункция является судьбоносным событием в ходе естественного течения СНсФВ, поскольку запускает повышение давления наполнения ЛЖ.

Риск развития предсердной миопатии возрастает по мере прогрессирования диастолических нарушений в ЛЖ, однако именно дисфункция предсердия служит основной причиной повышения среднего давления в его полости, а значит, и СН. Но до тех пор, пока ЛП в состоянии поддерживать свою нормальную сократимость, симптомов СН не будет. Строго говоря, нормально функционирующее ЛП является своеобразным буфером, защищающим «нежное» легочное микроциркуляторное сосудистое русло и тонкостенные правые камеры сердца от пагубного воздействия со стороны подлежащей диастолической дисфункции желудочка в лице высокого его конечного диастолического давления [6]. Но как только появляется дисфункция ЛП, высокое конечное диастолическое давление желудочка начинает беспрепятственно передаваться на малый круг кровообращения с развитием сначала легочного венозного застоя и сужения легочных артериол, а затем их структурной перестройки («легочного сосудистого заболевания») и правожелудочковой недостаточности. При предсердной миопатии также может страдать наполнение ЛЖ, особенно при нагрузке, что приводит к синдрому фиксации сердечного выброса (см. Центральную иллюстрацию). Все это в конечном счете «закрепляет» плохую переносимость физических нагрузок пациентов при СНсФВ и предопределяет их неблагоприятный прогноз [16].

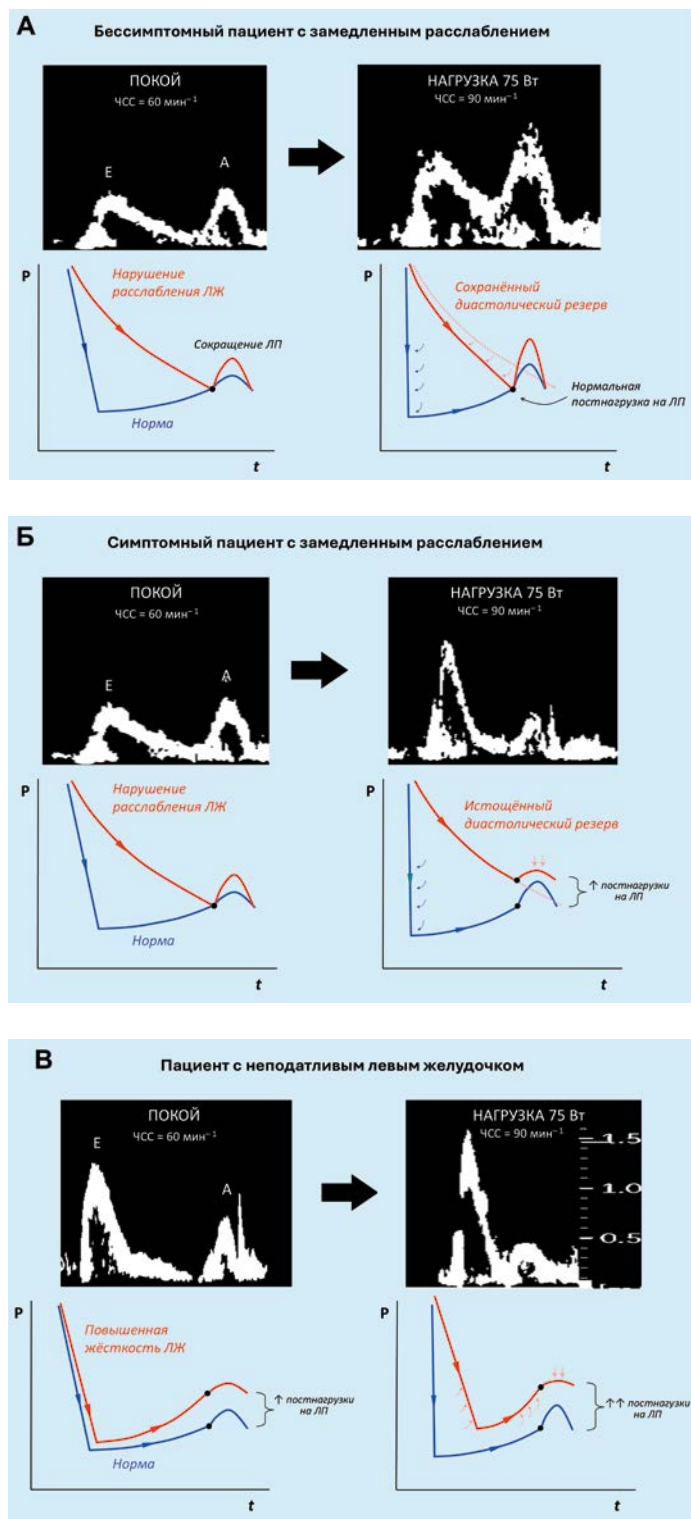
Состояние левого предсердия при различных стадиях диастолической дисфункции левого желудочка

К счастью, большинство кардиологических пациентов имеют лишь незначительную ДДЛЖ в виде изолированного нарушения расслабления, которое, как правило, протекает без ограничивающих симптомов. Тем не менее именно этот тип наполнения является самым распространенным диастолическим нарушением при СНсФВ [18, 19]. Почему в таком случае у одних пациентов с замедленным расслаблением имеются симптомы СН, а у других нет? Ответ на этот вопрос кроется в различном состоянии ЛП.

При изолированном нарушении расслабления скорость снижения давления в ЛЖ в раннюю диастолу замедляется. Тем не менее в покое желудочку вполне достаточно времени для того, чтобы успеть полностью расслабиться до того, как ЛП начнет свое сокращение; в результате предсердие сокращается против нормальной постнагрузки (так называемого давления в желудочке перед волной А). Поэтому при изолированном нарушении расслабления давление наполнения ЛЖ в покое всегда остается нормальным (рис. 2, А).

Во время физической нагрузки по мере увеличения частоты сердечных сокращений время, отводимое на наполнение желудочков, значительно уменьшается, поэтому расслабление ЛЖ не всегда успевает завершиться

Рисунок 2. Кривые диастолического давления в левом желудочке и трансмитральный кровоток в норме и при различных степенях диастолической дисфункции



В здоровом сердце (А, правый рисунок, синяя сплошная кривая) процесс расслабления значительно ускоряется во время физической нагрузки (происходит сдвиг ранней диастолической части кривой давления влево и вниз; синие пунктирные стрелки), а жесткость ЛЖ не изменяется (наклон средней части кривой во время нагрузки такой же, что и в покое). В результате давление в ЛЖ перед предсердной систолой («давление перед волной А», или преднагрузка на ЛП; черный кружок) остается в пределах нормы. У пациентов без симптомов с нарушенным расслаблением (А, правый рисунок; красная сплошная кривая) скорость расслабления в достаточной мере ускоряется во время физической нагрузки благодаря сохраненному диастолическому резерву (происходит сдвиг кривой давления влево и вниз; красные пунктирные стрелки), и сокращение предсердий происходит против полностью расслабленного ЛЖ и, соответственно, против нормальной постнагрузки; черный кружок. У пациентов с симптомами и нарушенным расслаблением (рис. Б) диастолический резерв значительно снижен, и во время физической нагрузки расслабление не успевает завершиться до начала предсердной систолы (правая панель; сплошная красная кривая), поэтому ЛП вынуждено сокращаться против высокой постнагрузки (черный кружок смещается вверх). Это увеличивает риск острой дисфункции предсердия (красные пунктирные стрелки, снижение скорости А на правой панели). У пациентов с «неподатливым» ЛЖ повышенное давление наполнения (рис. В, левая панель; красная сплошная кривая) приводит к высокой постнагрузке на ЛП (черный кружок смещается вверх) и его дисфункции уже в покое. Во время физической нагрузки (рис. В, правая панель) сопротивление опорожнению ЛП становится еще больше, что связано с ослаблением присасывающего эффекта желудочка и резким увеличением его жесткости (происходит сдвиг всей диастолической кривой давления вправо и вверх; красные пунктирные стрелки). Как следствие нарастает дисфункция ЛП (снижается скорость А), а среднее давление в его полости становится еще выше.

А – скорость позднего диастолического кровотока;
Е – скорость раннего диастолического кровотока;
ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; Вт – ватты.

к началу систолы предсердий. У пациентов в отсутствие симптомов, к счастью, этого не происходит – процесс расслабления, несмотря на свое замедленное «поведение» в покое, способен значительно ускориться при нагрузке, что соответствует относительно сохраненному диастолическому резерву. К моменту сокращения предсердия ЛЖ успевает полностью расслабиться и тем самым нормализовать свое диастолическое напряжение,

и ЛП сокращается против привычной постнагрузки и поэтому способно развивать значительное контрактильное усилие (см. рис. 2, А).

В отличие от этой ситуации у пациентов с изолированным нарушением расслабления, у которых среднее давление в ЛП при нагрузке повышается (и, соответственно, имеются симптомы СН), диастолический резерв существенно снижен, и во время нагрузки процесс рас-

слабления не может в должной мере ускориться. Поэтому к началу предсердной систолы остаточное напряжение кардиомиоцитов и постнагрузка на ЛП будут выше обычного [20]. Помимо этого предсердие вынужденно сокращается сильнее обычного, так как наполнение ЛЖ смещено на конец диастолы. Все это ведет к острой дисфункции ЛП при нагрузке с неизбежным повышением давления в его полости (см. рис. 2, Б). Снижению переносимости нагрузки у пациентов с симптомами и нарушением расслабления также способствует ослабление прироста сердечного выброса при нагрузке вследствие значительного сокращения времени наполнения ЛЖ [12, 21].

Помимо истощения диастолического резерва существуют и другие клинические ситуации, когда расслабление желудочков не успевает завершиться до начала предсердной систолы. Подобное может наблюдаться при атриовентрикулярной блокаде или полной блокаде левой ножки пучка Гиса за счет более позднего начала процесса расслабления ЛЖ.

У пациентов с псевдонормальным и рестриктивным типами наполнения среднее давление в ЛП всегда повышено, что связано с его дисфункцией. В основе этой дисфункции лежит высокое сопротивление сокращению предсердия со стороны неподатливого ЛЖ. Как было установлено с помощью инвазивных исследований, при физической нагрузке жесткость миокарда желудочка у таких пациентов может остро повышаться, что приводит к резкому нарастанию дисфункции предсердия и дальнейшему росту давления в его полости (рис. 2, В) [22].

Эхокардиографическая оценка структуры и функции левого предсердия

Для оценки структуры и функции ЛП применяют различные визуализирующие методы, однако лучше всего с этой задачей справляется эхокардиография (ЭхоКГ) в силу своей доступности, безопасности и высокой разрешающей способности. Функциональные свойства ЛП можно оценить с помощью доплеровского исследования трансмитрального и легочного венозного кровотоков, объемного анализа двухмерных изображений с определением максимального и минимального объемов предсердия, его объема непосредственно перед собственной систолой (и их производных – общей, пассивной и активной фракций опорожнения и индекса расширения), показателей деформации: продольного растяжения, скорости продольного растяжения (рис. 3, адаптировано по [23]). Расширение ЛП отражает хроническое повышение давления в его полости и служит важнейшим маркером ДДЛЖ. Объемы ЛП и его давление обладают высокой диагностической и прогностической значимостью при СНсФВ [24–26],

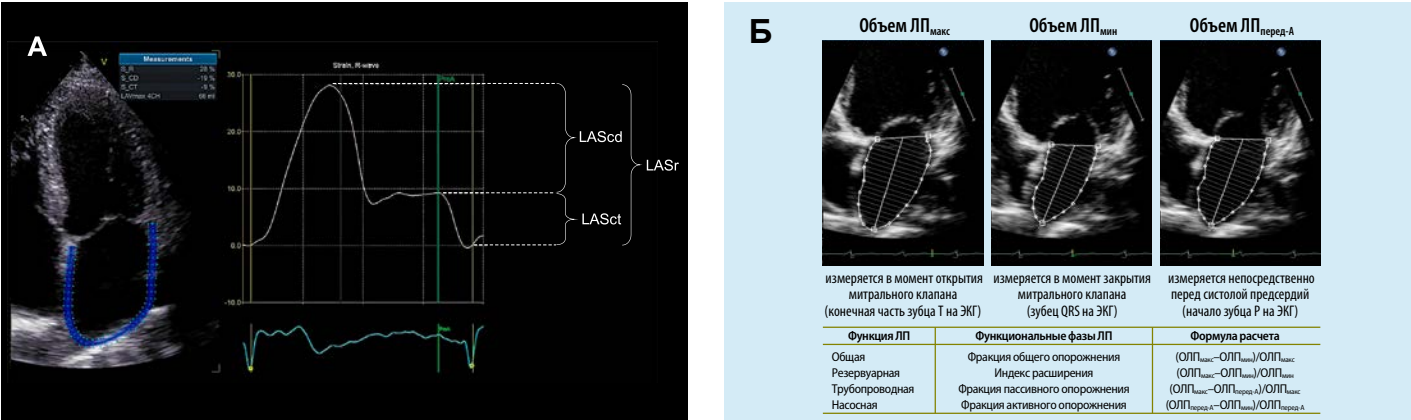
и максимальный объем ЛП является одним из ключевых показателей, используемых для оценки степени тяжести диастолической дисфункции/давления наполнения ЛЖ [27].

При СНсФВ по мере нарастания ДДЛЖ и роста давления наполнения ухудшаются как структура, так и функция предсердия. Однако между структурными и функциональными нарушениями имеется принципиальное различие. По величине максимального объема ЛП (являющегося структурным показателем) обычно судят о степени повышения давления наполнения: чем выше давление в полости, тем больше объем полости. Но первопричиной этого высокого давления наполнения служит собственно нарушение функции ЛП, при этом высокое давление наполнения является «компенсаторной» реакцией, направленной на поддержание адекватного наполнения ЛЖ в условиях дисфункции его предсердия (подробнее см. выше). И чем больше выражена дисфункция ЛП, тем выше давление наполнения (см. рис. 1).

Детальное представление об особенностях функционирования ЛП можно получить с помощью анализа деформации его стенок – метода двухмерной ЭхоКГ, получившего название «отслеживания пятен серой шкалы» (spackle tracking). Этот метод с высокой точностью отражает поведение отдельных сегментов ЛП, а также тяжесть предсердной миопатии [28] и позволяет делать прогноз при СНсФВ [29–32]. Общая продольная деформация ЛП представляет собой среднюю величину деформаций всех сегментов ЛП в четырех- и двухкамерной верхушечных позициях; ее также можно рассчитать лишь из верхушечной четырехкамерной позиции [33]. При анализе кривой общей продольной деформации можно оценить основные функции ЛП, определив его деформацию в резервуарную (LASr), трубопроводную (LAScd) и сократительную (LASct) фазы (рис. 3, адаптировано по [23]) [33]. При МА исчезает систола ЛП, поэтому деформация предсердия может быть измерена лишь в резервуарную и трубопроводную фазы (см. рис. 3, А).

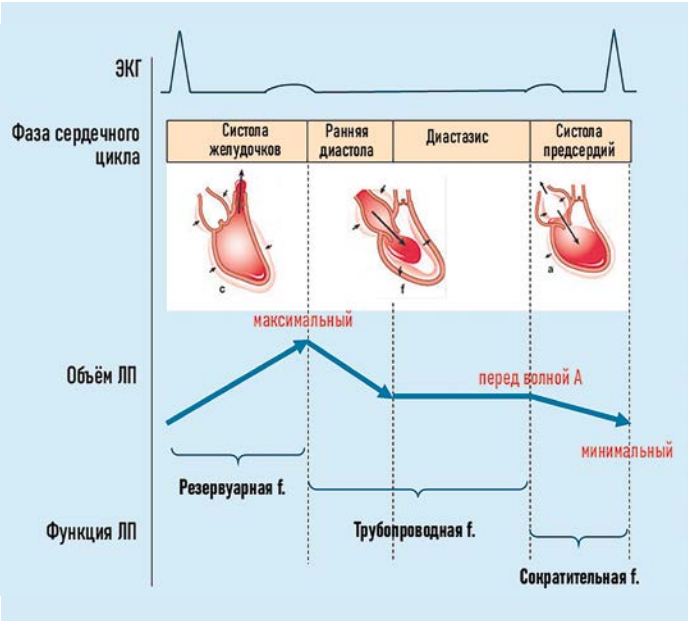
Исследования по оценке деформации ЛП пролили свет на участие этой камеры в развитии и прогрессировании СНсФВ. Деформация предсердия значительно уменьшается на всех стадиях диастолической дисфункции, и в спорных ситуациях ее оценка может быть использована для подтверждения ДДЛЖ и повышенного давления наполнения [34]. Показано, что миопатия ЛП (которую обычно диагностируют по снижению деформации в резервуарную фазу) является более мощным предиктором смерти у пациентов с СНсФВ, чем структурные и функциональные показатели ЛЖ [29]. Далее кратко представлены функциональные фазы ЛП.

Рисунок 3. Эхокардиографическая оценка функциональных фаз левого предсердия с помощью показателей деформации левого предсердия (А) и объемного анализа двухмерных изображений (Б)



Деформация ЛП определяется как среднее значение продольной деформации всех его сегментов в верхушечной четырехкамерной позиции с использованием в качестве точки отсчета начала комплекса QRS на ЭКГ. Белая кривая представляет собой усредненное значение деформации предсердия. Деформация предсердия в резервуарную фазу (степень его растяжения в желудочковую систолу, LASr) рассчитывается как разница между началом наполнения и окончанием диастолы, деформация в конduitную фазу (степень сжатия предсердия в раннюю диастолу, LAScd) – как разница между началом сокращения ЛП и началом наполнения, а деформация фазы сокращения (степень сжатия предсердия в предсердную систолу, LASct) – как разница между окончанием диастолы и началом наполнения ЛП. При объемном анализе двухмерных изображений определяют максимальный и минимальный объемы предсердия и его объем непосредственно перед собственной систолой, а также их производные – общую, пассивную и активную фракции опорожнения и индекс расширения. ЛП – левое предсердие; ОЛП – объем левого предсердия; макс – максимальный; мин – минимальный. Перед-А – объем левого предсердия перед его систолой (волной А).

Рисунок 4. Участие левого предсердия в наполнении левого желудочка



ЛП тонко модулирует наполнение ЛЖ в зависимости от ситуационных потребностей организма с помощью трех функций: резервуарной (предсердие накапливает кровь, оттекающую от легких во время систолы желудочков, когда закрыт митральный клапан); конduitной (или трубопроводной – после открытия митрального клапана оно беспрепятственно пропускает кровь, оттекающую от легких и сразу поступающую в ЛЖ); сократительной (насосной – в конце диастолы оно активно сокращается и обеспечивает «предсистолическое» наполнение желудочка). При нормальном функционировании ЛП наполнение желудочка происходит в условиях нормального давления наполнения.

Оценка функциональных фаз левого предсердия

Основной задачей ЛП является регуляция наполнения ЛЖ, для чего за время сердечного цикла оно трижды успевает изменить характер своего функционирования (рис. 4, адаптировано по [29]):

- 1) во время желудочковой систолы, когда митральный клапан закрыт, ЛП функционирует в качестве своеобразной емкости (резервуара) для поступающей из легочных вен крови;
 - 2) в раннюю диастолу, после открытия митрального клапана, ЛП превращается в конduit («трубопровод»), обеспечивающий беспрепятственное перетекание крови из легочных вен сразу в ЛЖ;
 - 3) в предсердную систолу ЛП выступает в качестве насоса («предсердной подкачки»), что позволяет модулировать наполнение желудочков в самом конце диастолы.
- По мере повышения среднего давления в ЛП резервуарная и насосная функция ЛП ослабевают, а конduitная, наоборот, возрастает [29].

Резервуарная функция левого предсердия

Резервуарная функция ЛП отражает его способность к наполнению. В эту фазу, по времени совпадающую с желудочковой систолой, в предсердии «запасается» до половины будущего ударного объема ЛЖ [35]: иными словами, еще во всю продолжается желудочковая систола, а предсердие уже начало заботиться о следующем сокращении желудочка! Резервуарная функция предсердия определяется в первую очередь растяжимостью его стенок, а также

множеством других факторов: скоростью расслабления предсердия и его сократимостью (чем сильнее сократится предсердие, тем сильнее будет эластическая отдача его титиновых пружинок при расслаблении), сократимостью ЛЖ [36]. Сокращаясь, ЛЖ оттягивает вниз митральное кольцо и тем самым способствует расправлению ЛП и его заполнению. Поскольку резервуарная функция ЛП зависит от множества факторов, нарушение в любом из них чревато снижением его растяжения в эту фазу (показателя LASr), что делает этот показатель исключительно чувствительным к ранним структурно-функциональным нарушениям ЛП. Снижение LASr является весьма частой находкой при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, и чем ниже LASr, тем выше риск неблагоприятных исходов и хуже прогноз [23]. У здоровых людей снижение LASr является самым ранним возрастным изменением сердца [37].

У пациентов с СНсФВ снижение растяжимости ЛП в резервуарную фазу служит основным «драйвером» повышения давления наполнения ЛЖ и легочного сосудистого сопротивления при физической нагрузке [38–41]. Снижение LASr также ассоциируется со снижением пикового потребления кислорода [39, 41], низкой переносимостью нагрузок [30, 31] и риском появления МА [42]. Использование LASr (как показателя, отражающего растяжение предсердия) в сочетании с соотношением E/e' (показателем, отражающим среднее давление в ЛП) позволяет неинвазивно оценить жесткость предсердия [43, 44]. В обсервационном исследовании выявлена умеренная корреляция между величиной LASr и инвазивно измеренным давлением наполнения ЛЖ [45], при этом LASr превосходил традиционные диастолические показатели по точности обнаружения СНсФВ [46]. Важно отметить, что оценка LASr не подвержена тем многочисленным техническим ограничениям, присущим доплеровскому соотношению E/e' , таким как наличие МА, обызвествления митрального кольца, нарушения локальной сократимости ЛЖ, желудочковой кардиостимуляции [47]. Для подтверждения СНсФВ используют величину LASr <23–25% [46, 48], а для подтверждения повышенного давления наполнения ЛЖ – величину LASr <18% [49, 50]. Резервуарную функцию ЛП также можно оценить с помощью доплеровского кровотока в легочных венах, где соотношение интегралов линейных скоростей антеградных систолического и диастолического потоков (отношение S/D) дает достаточно точное представление о функционировании ЛП в резервуарную фазу [51].

Конduitная функция левого предсердия

При открытии митрального клапана кровь, накопленная в ЛП за предыдущую желудочковую систолу, начинает поступать в ЛЖ, и с этого момента предсердие начинает функционировать как конduit, напрямую соединяющий легочные вены с ЛЖ. В эту фазу через ЛП проходит

примерно 35% от будущего ударного объема ЛЖ [52]. Конduitная фаза предсердия по времени совпадает с ранним диастолическим транsmитральным кровотоком (волной E) и главным образом зависит от жесткости самого предсердия, а также от диастолических свойств ЛЖ (т.е. от скорости расслабления и жесткости его миокарда).

Сократительная функция левого предсердия

Сокращение предсердий («предсердная подкачка») происходит в самом конце диастолы и по времени совпадает на ЭКГ с зубцом P, а на спектре транsmитрального кровотока – с волной A. В эту фазу в ЛЖ поступает заключительная, «предсистолическая», порция крови. «Предсердная подкачка», в первую очередь, определяется сократимостью самого предсердия (его инотропным статусом), а также величиной венозного возврата к сердцу (преднагрузкой на предсердие), давлением в ЛЖ перед началом предсердной систолы (постнагрузкой на предсердие) и продолжительностью предсердного сокращения [7].

Сократительную функцию ЛП оценивают с помощью анализа кривой деформации ЛП, по амплитуде и продолжительности волны A транsmитрального кровотока, скорости a' тканевого доплеровского исследования (скорости подъема основания ЛЖ в предсердную систолу). По мере прогрессирования ДДЛЖ (и, соответственно, роста постнагрузки на ЛП) скорость митральной волны A постепенно снижается, что отражает все большее ослабление сокращения предсердия (сравните величину волны A при изолированном замедлении расслабления ЛЖ с величиной волны A при рестрикции; см. рис. 1). Степень сжатия предсердия во время предсердной систолы (LASct) позволяет прогнозировать смертельный исход по любой причине или госпитализацию из-за декомпенсации как при СНсФВ, так и при СНнФВ [53], и снижение LASct указывает на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СНсФВ при длительном за ними наблюдении [29].

Ключевая роль дисфункции левого предсердия в переходе от бессимптомного течения заболевания к СНсФВ

Многие эксперты рассматривают левопредсердную миопатию как самостоятельное заболевание [54]. В клинической практике ее диагностируют по снижению степени растяжения предсердия в резервуарную фазу и/или степени сжатия предсердия в сократительную фазу (соответственно LASr и LASct) [29]. Дисфункция ЛП, будучи одним из самых ранних проявлений синдрома СНсФВ, обычно обнаруживается до того, как появляются первые симптомы СН, и служит независимым ее предиктором [5]. Именно дисфункция ЛП во многом запускает развитие и дальнейшее усугубление СН [54], и ее обнаружение позволяет существенно улучшить диагностику

начальных стадий СНсФВ [55]. В проспективном исследовании пациенты с начальными проявлениями СНсФВ (с нормальным давлением наполнения в покое, нормальным уровнем мозгового натрийуретического пептида и нормальным объемом ЛП) имели сниженный левопредсердный резерв (степень увеличения LASr при велоэргометрической нагрузке) по сравнению с пациентами с несердечной одышкой [56]. В другом исследовании у пациентов с СНсФВ левопредсердный резерв в меньшей степени возрастал при другой нагрузке – во время пробы с пассивным подъемом ног, по сравнению с пациентами с бессимптомной артериальной гипертензией [32].

Дисфункция ЛП способствует повышению легочного венозного давления при физической нагрузке у пациентов с СНсФВ [6, 38], что приводит к одышке и легочному венозному застою [57], ухудшению функции легких [58] и развитию легочной артериальной гипертензии [6, 29]. В итоге все эти гемодинамические нарушения, связанные с левопредсердной миопатией, повышают риск смерти и госпитализации, связанной с обострением сердечной недостаточности [6, 29].

Механизмы дисфункции левого предсердия при СНсФВ

Левопредсердная миопатия при СНсФВ обычно развивается вторично по отношению к ДДЛЖ. В таких случаях говорят о пропорциональной миопатии, подразумевая последовательное вовлечение камер сердца в патологический процесс: сначала ЛЖ, затем ЛП. Однако в ряде случаев ЛП может вовлекаться в патологический процесс независимо от ЛЖ. В таких случаях говорят о диспропорциональной миопатии. При этом предсердие может подвергаться воздействию тех же самых патофизиологических факторов, что и ЛЖ (когда один и тот же процесс, например, микрососудистое воспаление, одновременно распространяется на различные сердечные камеры), или поражаться самостоятельно, за счет присущих лишь ЛП патологических процессов (см. Центральную иллюстрацию) [16, 59]. В формировании дисфункции ЛП обычно участвуют оба механизма, но при этом один из них преобладает. Поэтому правильнее говорить, например, не об исключительно пропорциональной предсердной миопатии, а о преимущественно пропорциональной миопатии.

Пропорциональная миопатия левого предсердия

Миопатия ЛП, возникшая вследствие подлежащей ДДЛЖ, встречается очень часто при СНсФВ и по сравнению с диспропорциональной миопатией характеризуется меньшей тяжестью структурно-функциональных нарушений и, соответственно, большими шансами на их обратное развитие [6, 30, 60]. При пропорциональной миопатии

дисфункция ЛП «идет рука об руку» с ДДЛЖ, и на стадии изолированного нарушения расслабления тяжесть дисфункции ЛП всегда существенно меньше, чем на стадии псевдонормализации или рестрикции (см. рис. 1).

Пропорциональная миопатия ЛП обычно возникает по механизму так называемого постнагрузочного разобщения, когда сократительная способность ЛП в целом сохранена, однако уровень постнагрузки на предсердие настолько высок, что предсердие не в состоянии его преодолеть, и его сократимость падает. Однако если уменьшить постнагрузку на ЛП (например, снизить давление наполнения ЛЖ), то сократительная функция предсердия может значительно улучшиться.

Диспропорциональная миопатия левого предсердия

Вышеописанный механизм развития миопатии ЛП вследствие постнагрузочного разобщения является основным при СНсФВ, но не единственным. Предсердная миопатия может появиться и вне зависимости от ДДЛЖ. В таких случаях «диспропорционального» ухудшения предсердной функции говорят о синдроме «жесткого предсердия» [61, 62]. С учетом исключительной важности ЛП в патогенезе СНсФВ в настоящее время этот синдром «жесткого предсердия» выделяют в отдельный фенотип СНсФВ [29]. При диспропорциональной миопатии дисфункция предсердия возникает раньше ожидаемого, зачастую опережая темпы прогрессирования ДДЛЖ, что приводит к более раннему повышению среднего давления в ЛП и преждевременному появлению псевдонормального/рестриктивного типов наполнения. Важно понимать, что при диспропорциональной миопатии выраженность диастолических нарушений ЛЖ может быть существенно меньше, чем при том же типе наполнения, но в условиях пропорциональной предсердной миопатии. В исследовании PROMIS (Оценка распространенности микрососудистой дисфункции при СНсФВ) было показано, что при СНсФВ на два случая пропорциональной миопатии приходится один случай диспропорциональной [62].

Другим примером диспропорциональной предсердной миопатии может служить МА – крайне неблагоприятное явление и, к сожалению, при СНсФВ зачастую неизбежное. МА встречается исключительно часто при СНсФВ. Согласно шведскому регистру, более чем у 60% пациентов с СНсФВ имеется та или иная форма МА [17]. В американском когортном исследовании среди нескольких сотен пациентов с МА и необъяснимой одышкой более чем в половине случаев была выявлена СНсФВ [63]. Потеря предсердием своей «подкачки» ведет к скачкообразному снижению переносимости физических нагрузок, а также к двум важнейшим прогностическим последствиям – развитию дисфунк-

ции правого желудочка [64–68] и смертельному исходу [19, 69, 70].

С гемодинамической точки зрения МА переносится еще хуже, чем рестрикция: при последней ЛП хотя бы минимально участвует в наполнении ЛЖ, при МА нет и этого. При изолированном нарушении расслабления, при котором «предсердная подкачка» играет ключевую роль в наполнении ЛЖ, ее исчезновение с мерцанием зачастую носит фатальный характер [71]. СНсФВ и МА оказывают друг на друга взаимно усиливающее влияние, когда одно состояние повышает риск развития другого и наоборот [68].

Утрата ЛП сократительной способности сопровождается его диффузным фиброзом, что приводит к повышению его жесткости и формированию упомянутого ранее «жесткого предсердия» [32]. При МА ранний диастолический градиент давления достигает максимально высоких значений – до 30 мм рт. ст. и выше [72]. По всей видимости, столь высокий градиент давления отвечает за значительное повышение уровня мозгового натрийуретического пептида, и неслучайно «отрезные» диагностические значения для этого пептида у пациентов с МА в 3 раза выше, чем у пациентов с синусовым ритмом [27].

У пациентов с СНсФВ и МА обычно имеется выраженная дисфункция ЛП [6], и восстановление синусового ритма может не сопровождаться существенным улучшением переносимости нагрузки из-за предсуществующего выраженного диффузного фиброза предсердия. Кроме того, после абляции остаются рубцы на стенках предсердия, что способствует еще большему увеличению его жесткости [61]. При МА обычно имеется расширение митрального кольца с формированием функциональной митральной регургитации, что также вносит вклад в формирование «жесткого предсердия» [73].

У ряда пациентов с СНсФВ диспропорциональная миопатия ЛП формируется вне зависимости от МА или предшествующих вмешательств на ЛП [16, 44]. Согласно современной концепции развитие и прогрессирование СНсФВ связано с хроническим микрососудистым воспалением [74], которое затрагивает не только ЛЖ, но и ЛП. Факторы риска развития СНсФВ, такие как пожилой возраст, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа и хроническая болезнь почек, через потенцирование воспаления и окислительного стресса могут способствовать развитию дисфункции ЛП и фиброзу его стенок [75]. Среди участников исследования PROMIS-HFrEF диспропорциональная миопатия ЛП ассоциировалась со снижением коронарного резерва и повышением уровня биологических маркеров воспаления и фиброза, а также с возникновением МА, повышением легочного сосудистого сопротивления и вовлечением в процесс правых камер сердца [62].

Миопатия ЛП также может возникать вследствие инфильтративного поражения его стенок. Так, при транстиретиновом амилоидозе инфильтрация ЛП приводит к утрате его функции (медиана степени растяжения ЛП в резервуарную фазу составляет лишь 9%), что является мощным и независимым предиктором смертельного исхода [76]. У каждого пятого пациента с транстиретиновой кардиомиопатией наблюдается предсердная электромеханическая диссоциация, при которой отсутствует механическое сокращение предсердий, несмотря на сохраненный синусовый ритм, что по гемодинамическим последствиям эквивалентно МА и является признаком крайне неблагоприятного прогноза [76].

Пропорциональную и диспропорциональную предсердные миопатии можно различить с помощью пробы Вальсальвы. Во время натуживания значительно снижается преднагрузка на сердце, что приводит к снижению среднего давления в ЛП и позволяет рассекретить имеющееся нарушение расслабления ЛЖ [77]. Если во время пробы Вальсальвы рестриктивный тип наполнения переходит в тип наполнения с изолированным нарушением расслабления, то это свидетельствует о пропорциональной/обратимой миопатии ЛП и позволяет рассчитывать на улучшение функции предсердия при его гемодинамической разгрузке. Если же рестриктивный тип наполнения при проведении пробы с натуживанием не изменяется, налицо диспропорциональная и необратимая дисфункция ЛП, и прогноз у таких пациентов неутешителен [78].

Лечение дисфункции левого предсердия

В настоящее время лечебные возможности при миопатии ЛП весьма ограничены. Поскольку одышка и непереносимость физических нагрузок при предсердной миопатии связаны с повышенным давлением в ЛП, большое значение имеют меры, направленные на «декомпрессию» ЛП. Повышение среднего давления в ЛП связано не только с его высокой жесткостью (диффузным фиброзом), но и с субклиническим увеличением объема циркулирующей крови, поэтому у пациентов с выраженной ДДЛЖ оправдано использование петлевых диуретиков в поддерживающей дозе. В нашем проспективном клиническом исследовании применение петлевых диуретиков фуросемида и торасемида у пациентов с компенсированной СН и выраженной ДДЛЖ (II–III степени) сопровождалось значительным снижением давления наполнения ЛЖ и улучшением типа наполнения: переходом от псевдонормализации/рестрикции к изолированному замедлению расслабления (рис. 5) [79]. Подобное улучшение типа наполнения могло быть достигнуто лишь – за счет одного, за счет улучшения функции ЛП. При этом восстановление сократимости ЛП, несомненно, было связано с его гемодинамической

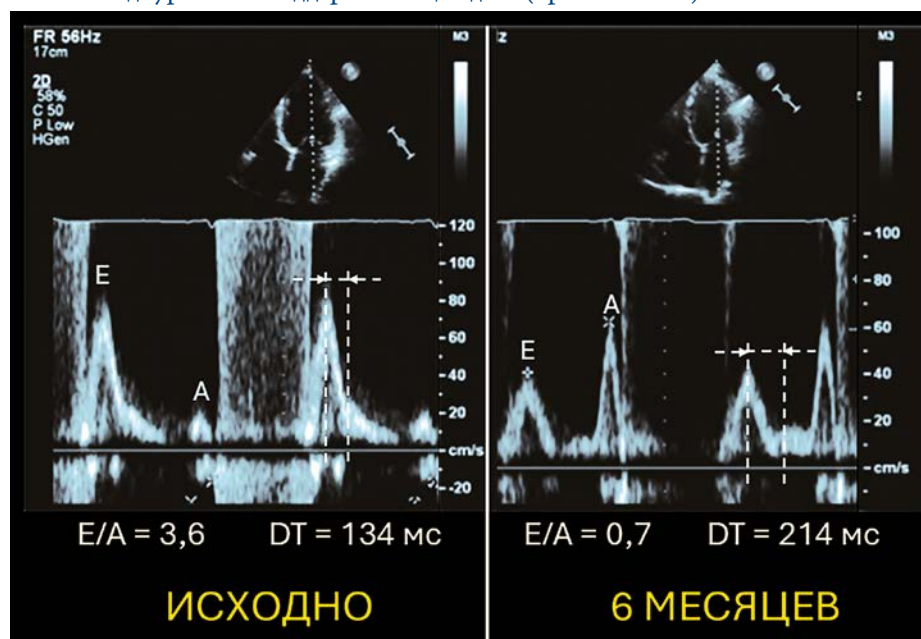
разгрузкой, а не с улучшением диастолических свойств ЛЖ, на которые диуретики практически не влияют [80].

Необходимо отметить, что у пациентов с необратимой/диспропорциональной миопатией ЛП гемодинамическую разгрузку следует осуществлять с большой осторожностью, поскольку снижение среднего давления в ЛП без одновременного восстановления его сократительной функции чревато уменьшением наполнения ЛЖ с развитием синдрома «фиксации сердечного выброса», проявляющегося в виде тахикардии, снижения работоспособности, артериальной гипотонии, головокружения и ухудшения функции почек (преренальной азотемии).

Эффективность декомпрессии ЛП была в исследовании CHAMPION (Контроль за давлением в легочной артерии с помощью кардиодатчика CardioMEMS с целью улучшения течения выраженной сердечной недостаточности), в котором пациентам с выраженной сердечной недостаточностью был имплантирован беспроводной электромеханический датчик, регистрирующий давление в легочной артерии. Тщательный контроль давления в легочной артерии (которое, как известно, отражает среднее давление в ЛП) с помощью этого устройства позволил своевременно увеличивать дозу диуретиков, что привело к существенному снижению частоты госпитализаций из-за обострения сердечной недостаточности [81].

Альтернативным способом декомпрессии ЛП является имплантация в межпредсердную перегородку специального шунтирующего устройства по сбросу крови слева направо. В исследовании II фазы REDUCE-LAP I (Снижение повышенного давления в ЛП у пациентов с сердечной недостаточностью) транскатетерная имплантация подобного устройства пациентам с фракцией выброса ЛЖ >40% и стойкими симптомами сердечной недостаточности сопровождалась снижением давления заклинивания легочной артерии при нагрузке [82]. В исследовании III фазы REDUCE LAP-HF II имплантация этого же устройства схожим пациентам хотя не оказала заметного влияния на прогноз, но его эффективность зависела от наличия или отсутствия латентного сосудистого заболевания легких (диагностируемого по факту повышения легочного сосудистого сопротивления при нагрузке). При наличии этого заболевания увеличение легочного кровотока, связанное со сбросом крови сле-

Рисунок 5. Пример доплеровского трансмитрального кровотока у пациента с СНсФВ исходно (левая панель) и через 6 мес приема петлевого диуретика в поддерживающей дозе (правая панель)

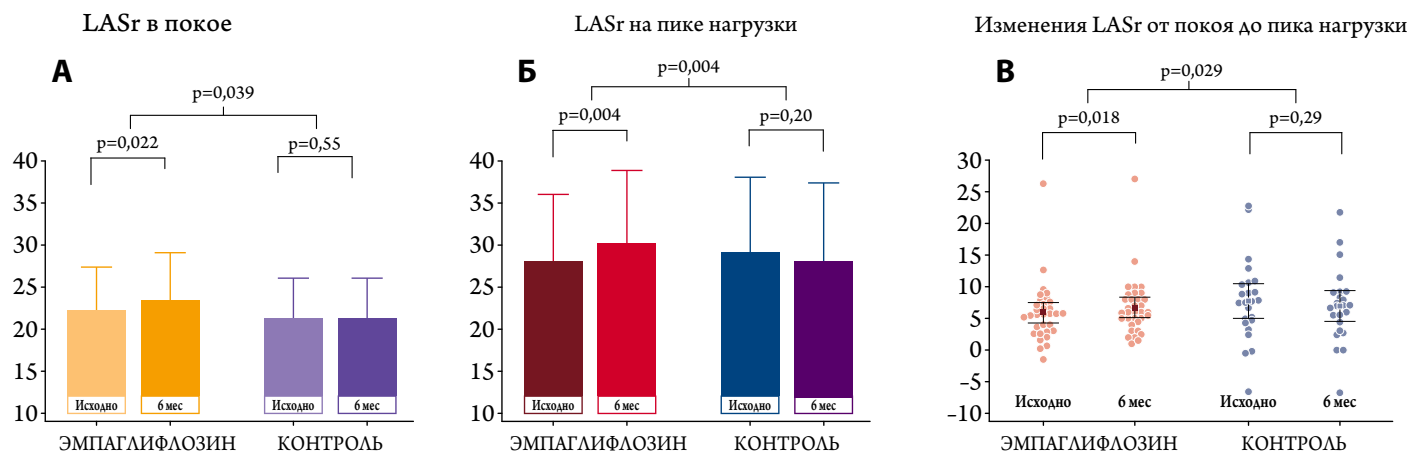


У пациента заметно улучшился характер наполнения ЛЖ: снизилась скорость E и увеличилась скорость A. Последнее свидетельствует об улучшении сократительной функции ЛП.

ва направо, негативно влияло на прогноз СНсФВ. Но если латентное легочное сосудистое заболевание было исключено, имплантация межпредсердного шунтирующего устройства, наоборот, сопровождалась улучшением отдаленного прогноза [83]. В настоящее время тестируются и другие устройства по декомпрессии ЛП, такие как имплантация микроасоса по перекачиванию крови из предсердия в аорту [84] или устройства по шунтированию крови из ЛП в коронарный синус [85].

Многообещающим способом декомпрессии ЛП является резекция перикарда у пациентов с СНсФВ и постоянной формой МА. В клиническом исследовании, выполненном в клинике братьев Мейо (США), было показано, что у пациентов с СНсФВ и синусовым ритмом прирост среднего давления в ЛП при нагрузке полностью трансформируется в увеличение трансмурального (растягивающего) желудочкового давления, что, в свою очередь, обеспечивает увеличение наполнения неподатливого ЛЖ при нагрузке [72]. В отличие от этого при постоянной форме МА оба предсердия обычно значительно расширены, из-за чего растягивают прилежащий перикард и тем самым увеличивают так называемое перикардальное ограничение, препятствующее наполнению желудочков. Поэтому у таких пациентов большая часть повышающегося при нагрузке давления в ЛП тратится на преодоление этого «перикардального ограничения», а не на увеличение трансмурального растягивающего давления. В пилотном исследовании, выполненном

Рисунок 6. Влияние эмпаглифлозина на функциональное состояние левого предсердия у пациентов с СНсФВ и сахарным диабетом 2-го типа



Применение ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина в дозе 10 мг у пациентов с СНсФВ и сахарным диабетом 2-го типа сопровождалось улучшением продольной растяжимости ЛП в резервуарную фазу (LASr) как в покое (А), так и на пике нагрузке (Б), что было связано с восстановлением левопредсердного резерва (увеличением степени прироста LASr при нагрузке) (В).

той же исследовательской командой, чрескожная лапароскопическая резекция перикарда у пациентов с СНсФВ сопровождалась существенным снижением давления заклинивания легочной артерии в пробе с увеличением преднагрузки на сердце [86]. Пока неясно, способна ли декомпрессия ЛП вызывать его обратное структурное ремоделирование.

Все больше данных свидетельствует в пользу того, что при СНсФВ хроническое микроциркуляторное воспаление может играть ключевую роль в патогенезе не только ДДЛЖ, но и миопатии ЛП. Это оправдывает применение у таких пациентов статинов [87]. В обсервационном исследовании назначение статинов пациентам с СНсФВ уменьшало риск возникновения МА [70]. В нашем проспективном клиническом исследовании прием статинов пациентами с СНсФВ, ранее не принимавших статины, сопровождался улучшением переносимости нагрузок, что во многом было связано с улучшением диастолических свойств ЛЖ и улучшением левопредсердного резерва (увеличением степени прироста LASr при нагрузке) [88]. Схожий эффект могут оказывать ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (глифлозины) как препараты, оказывающие антифибротическое и противовоспалительное действие [89, 90]. В нашем проспективном исследовании у пациентов с СНсФВ и сахарным диабетом 2-го типа применение эмпаглифлозина в дозе 10 мг в течение полугода сопровождалось существенным уменьшением объема ЛП и восстановлением левопредсердного резерва (рис. 6) [91].

Поскольку ключевую роль в патогенезе предсердной миопатии и МА играет диффузный фиброз, большой терапевтический потенциал при СНсФВ имеют антагоны

сты минералокортикоидных рецепторов. Хотя эти препараты могут улучшать прогноз в общей когорте пациентов с СНсФВ [4], остается неясным, способны ли они оказывать целенаправленное воздействие на ЛП. Так, применение спиронолактона сопровождалось удержанием синусового ритма у пациентов с сердечной недостаточностью и МА [92]. Однако тот же самый спиронолактон не оказал заметного влияния на риск возникновения МА в крупном испытании TOPCAT [93].

Заключение

В данном обзоре были представлены механизмы развития дисфункции левого предсердия при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, обсуждено ее клиническое значение и перечислены основные лечебные подходы по ее сдерживанию/устранению. Диастолические нарушения левого желудочка, а также не зависящие от левого желудочка процессы со временем приводят к дисфункции и ремоделированию левого предсердия со всеми негативными гемодинамическими, клиническими и прогностическими последствиями (см. Центральную иллюстрацию).

В обозримом будущем следует ожидать более активного применения медикаментозных, инвазивных и хирургических подходов, направленных на гемодинамическую разгрузку и обратное структурно-функциональное ремоделирование левого предсердия. Одновременно с этим ведется активный поиск новых «левопредсердных» мишеней для фармакологического и интервенционного воздействия, что позволит рассчитывать на улучшение прогноза у этой огромной и постоянно растущей когорты пациентов. Так, при выраженной миопатии левого предсердия большие надежды

связывают с комбинированной трехкомпонентной антифибротической/противовоспалительной терапией в составе глифлозина, блокатора ангиотензиновых рецепторов/ингибитора неприлизина и антагониста минералокортикоидных рецепторов; в настоящее время подобное исследование началось в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии им. акад. Е.И. Чазова (номер регистрации на clinicaltrials.gov NCT06655480).

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках Государственного задания (регистрационный номер 124020200111–6).

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Статья поступила 25.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S et al. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(1):1–11. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.08.007
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451–61. DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
3. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1089–98. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286
4. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2024;391(16):1475–85. DOI: 10.1056/NEJMoa2407107
5. Habibi M, Chahal H, Opdahl A, Gjesdal O, Helle-Valle TM, Heckerbert SR et al. Association of CMR-Measured LA Function With Heart Failure Development. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2014;7(6):570–9. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.01.016
6. Melenovsky V, Hwang S-J, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left Atrial Remodeling and Function in Advanced Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(2):295–303. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667
7. Hoit BD. Left Atrial Size and Function: role in prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(6):493–505. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.055
8. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Naylor M et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(8):701–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.05.018
9. Von Bibra H, Paulus WJ, St. John Sutton M, Leclercq C, Schuster T, Schumm-Draeger P-M. Quantification of diastolic dysfunction via the age dependence of diastolic function – Impact of insulin resistance with and without type 2 diabetes. *International Journal of Cardiology*. 2015;182:368–74. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.005
10. Naylor M, Cooper LL, Enserro DM, Xanthakis V, Larson MG, Benjamin EJ et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in the Community: Impact of Diagnostic Criteria on the Burden, Correlates, and Prognosis. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(11):e008291. DOI: 10.1161/JAHA.117.008291
11. Silbiger JJ. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(2):216–232.e2. DOI: 10.1016/j.echo.2018.11.011
12. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: Failure of the Frank-Starling mechanism. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(5):1065–72. DOI: 10.1016/0735-1097(91)90832-T
13. Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Alekhin M.N., Belenkov Yu.N., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S. et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. *Kardiologiya*. 2020;60(12):48–63. [Russian: Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алехин М.Н., Беленков Ю.Н., Васюк Ю.А., Галевич А.С. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Кардиология*. 2020;60(12):48–63]. DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1219
14. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by doppler echocardiography: Clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(3):808–15. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90195-7
15. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC: Basic to Translational Science*. 2019;4(5):640–54. DOI: 10.1016/j.jacbs.2019.05.005
16. Freed BH, Shah SJ. Stepping Out of the Left Ventricle's Shadow: Time to Focus on the Left Atrium in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(4):e006267. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006267
17. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC: Heart failure*. 2017;5(8):565–74. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.05.001
18. Shah AM, Claggett B, Kitzman D, Biering-Sørensen T, Jensen JS, Cheng S et al. Contemporary Assessment of Left Ventricular Diastolic Function in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2017;135(5):426–39. DOI: 10.1161/CIRCULATION.116.024825
19. Filatova A.Yu., Sobolevskaya M.S., Potekhina A.V., Svirida O.N., Masenko V.P., Kuznetsova T.V. et al. Prognostic value of soluble biomarkers of haemodynamic stress, inflammation and fibrosis in HFpEF: a retrospective cohort study. *Russian Cardiology Bulletin*. 2024;19(2):47–54. [Russian: Филатова А.Ю., Соболевская М.С., Потехина А.В., Свирида О.Н., Масенко В.П., Кузнецова Т.В. и др. Прогностическая роль растворимых биомаркеров воспаления и фиброза при СНсФВ: результаты ретроспективного когортного исследования. *Кардиологический вестник*. 2024;19(2):47–54]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20241902147
20. Nonogi H, Hess OM, Ritter M, Kraysenbuehl HP. Diastolic properties of the normal left ventricle during supine exercise. *British Heart Journal*. 1988;60(1):30–8. DOI: 10.1136/hrt.60.1.30
21. Cuocolo A, Sax FL, Brush JE, Maron BJ, Bacharach SL, Bonow RO. Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. Diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. *Circulation*. 1990;81(3):978–86. DOI: 10.1161/01.CIR.81.3.978
22. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, Lam CSP, Redfield MM, Nishimura RA. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*. 2011;97(12):964–9. DOI: 10.1136/hrt.2010.212787
23. Hoit BD. Evaluation of Left Atrial Function: Current Status. *Structural Heart*. 2017;1(3–4):109–20. DOI: 10.1080/24748706.2017.1353718

24. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ et al. Usefulness of Left Atrial Volume in Predicting First Congestive Heart Failure in Patients ≥ 65 Years of Age With Well-Preserved Left Ventricular Systolic Function. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96(6):832–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.05.031
25. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL et al. Left atrial minimum volume and reservoir function as correlates of left ventricular diastolic function: impact of left ventricular systolic function. *Heart*. 2012;98(10):813–20. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301388
26. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, Arnold AM, Manolio TA. Left Atrial Volume, Geometry, and Function in Systolic and Diastolic Heart Failure of Persons ≥ 65 Years of Age (The Cardiovascular Health Study). *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(1):83–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.07.126
27. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
28. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popović ZB, Thomas JD et al. Left Atrial Strain Measured by Two-Dimensional Speckle Tracking Represents a New Tool to Evaluate Left Atrial Function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(2):172–80. DOI: 10.1016/j.echo.2009.11.003
29. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, Aguilar FG, Beussink L, Choi A et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(3):e003754. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754
30. Santos ABS, Kraigher-Krainer E, Gupta DK, Claggett B, Zile MR, Pieske B et al. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2014;16(10):1096–103. DOI: 10.1002/ehf.147
31. Santos ABS, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS et al. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(4):e002763. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002763
32. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, Arima H, Tateno R, Ui G et al. Incremental Diagnostic Value of LA Strain With Leg Lifts in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(7):749–58. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.04.006
33. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edwardsen T et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2018;19(6):591–600. DOI: 10.1093/ehjci/jeu042
34. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(7):735–43. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.08.014
35. Grant C, Bunnell IL, Greene DG. The reservoir function of the left atrium during ventricular systole. *The American Journal of Medicine*. 1964;37(1):36–43. DOI: 10.1016/0002-9343(64)90210-4
36. Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left Atrial Relaxation and Left Ventricular Systolic Function Determine Left Atrial Reservoir Function. *Circulation*. 1999;100(4):427–36. DOI: 10.1161/01.CIR.100.4.427
37. Yoshida Y, Nakanishi K, Daimon M, Ishiwata J, Sawada N, Hirokawa M et al. Alteration of Cardiac Performance and Serum B-Type Natriuretic Peptide Level in Healthy Aging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(14):1789–800. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.07.080
38. Telles F, Nanayakkara S, Evans S, Patel HC, Mariani JA, Vizi D et al. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(4):495–505. DOI: 10.1002/ehf.1399
39. von Roeder M, Rommel K-P, Kowallick JT, Blazek S, Besler C, Fenger K et al. Influence of Left Atrial Function on Exercise Capacity and Left Ventricular Function in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(4):e005467. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005467
40. Lundberg A, Johnson J, Hage C, Bäck M, Merkely B, Venkateshvaran A et al. Left atrial strain improves estimation of filling pressures in heart failure: a simultaneous echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Clinical Research in Cardiology*. 2019;108(6):703–15. DOI: 10.1007/s00392-018-1399-8
41. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Nightingale P, Heatlie G, Leyva F et al. Reduced left atrial function on exercise in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Heart*. 2010;96(13):1017–23. DOI: 10.1136/hrt.2009.189118
42. Patel RB, Delaney JA, Hu M, Patel H, Cheng J, Gottdiener J et al. Characterization of cardiac mechanics and incident atrial fibrillation in participants of the Cardiovascular Health Study. *JCI Insight*. 2020;5(19):e141656. DOI: 10.1172/jci.insight.141656
43. Nagueh SF. Non-invasive assessment of left ventricular filling pressure: Non-invasive estimation of LV filling pressure. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):38–48. DOI: 10.1002/ehf.971
44. Kurt M, Wang J, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left Atrial Function in Diastolic Heart Failure. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2009;2(1):10–5. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.108.813071
45. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovascular Ultrasound*. 2010;8(1):14. DOI: 10.1186/1476-7120-8-14
46. Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, Yang JH, Pislaru S, Lin G et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):891–900. DOI: 10.1002/ehf.1464
47. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020;13(1):245–57. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034
48. Morris DA, Takeuchi M, Krisper M, Kohnke C, Bekfani T, Carstensen T et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(4):364–72. DOI: 10.1093/ehjci/jeu219
49. Singh A, Medvedofsky D, Mediratta A, Balaney B, Kruse E, Cizek B et al. Peak left atrial strain as a single measure for the non-invasive assessment of left ventricular filling pressures. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(1):23–32. DOI: 10.1007/s10554-018-1425-y
50. Inoue K, Khan FH, Remme EW, Ohte N, García-Izquierdo E, Chetrit M et al. Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2021;23(1):61–70. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa415
51. Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. Influence of pericardium on left atrial compliance and pulmonary venous flow. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1993;264(6 Pt 2):H1781–7. DOI: 10.1152/ajpheart.1993.264.6.H1781
52. Hitch DC, Nolan SP. Descriptive analysis of instantaneous left atrial volume – with special reference to left atrial function. *Journal of Surgical Research*. 1981;30(2):110–20. DOI: 10.1016/0022-4804(81)90002-0
53. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Lopez-Sobrino T, Montserrat S, Perez-Villa F et al. Prognostic Value of Left Atrial Strain in Outpatients with De Novo Heart Failure. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(11):1035–1042.e1. DOI: 10.1016/j.echo.2016.07.012
54. Coats AJS, Heymans S, Farmakis D, Anker SD, Backs J, Bauersachs J et al. Atrial disease and heart failure: the common soil hypothesis proposed by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.

- ety of Cardiology. *European Heart Journal*. 2022;43(9):863–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab834
55. Sanchis L, Gabrielli L, Andrea R, Falces C, Duchateau N, Perez-Villa F et al. Left atrial dysfunction relates to symptom onset in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(1):62–7. DOI: 10.1093/ehjci/jeu165
56. Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Borisov AA, Ibragimova NM, Yushchyuk EN, Masenko VP et al. The contribution of left atrial dysfunction to exercise intolerance in early heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020;21(Suppl 1):jez320. DOI: 10.1093/ehjci/jez320
57. Reddy YNV, Obokata M, Wiley B, Koeppe KE, Jorgenson CC, Egbe A et al. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2019;40(45):3721–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz713
58. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Borlaug BA. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2018;39(30):2810–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy268
59. Patel RB, Shah SJ. Therapeutic Targeting of Left Atrial Myopathy in Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*. 2020;5(5):497–9. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0136
60. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH et al. Cardiovascular Features of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Versus Nonfailing Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy in the Urban Baltimore Community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(2):198–207. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.050
61. Reddy YNV, El Sabbagh A, Packer D, Nishimura RA. Evaluation of shortness of breath after atrial fibrillation ablation – Is there a stiff left atrium? *Heart Rhythm*. 2018;15(6):930–5. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.01.029
62. Patel RB, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan R-S et al. Disproportionate left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction among participants of the PROMIS-HFpEF study. *Scientific Reports*. 2021;11(1):4885. DOI: 10.1038/s41598-021-84133-9
63. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861–70. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646
64. Melenovsky V, Hwang S-J, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2014;35(48):3452–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu193
65. Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P et al. Right Ventricular Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Community-Based Study. *Circulation*. 2014;130(25):2310–20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008461
66. Hussain I, Mohammed SF, Forfia PR, Lewis GD, Borlaug BA, Galup DS et al. Impaired Right Ventricular–Pulmonary Arterial Coupling and Effect of Sildenafil in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: An Ancillary Analysis From the Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status And Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure (RELAX) Trial. *Circulation: Heart Failure*. 2016;9(4):e002729. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002729
67. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2019;40(8):689–97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy809
68. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133(5):484–92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614
69. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circulation: Heart Failure*. 2014;7(1):123–30. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000568
70. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal Relationship and Prognostic Significance of Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction: A Community-Based Study. *Circulation*. 2013;128(10):1085–93. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001475
71. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Left ventricular filling pressure: pathogenesis and ultrasonic assessment. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(5):287–309. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Давление наполнения левого желудочка: механизмы развития и ультразвуковая оценка. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(5):287–309]
72. Reddy YNV, Obokata M, Verbrugge FH, Lin G, Borlaug BA. Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(9):1051–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.07.009
73. Deferm S, Bertrand PB, Verbrugge FH, Verhaert D, Rega F, Thomas JD et al. Atrial Functional Mitral Regurgitation: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(19):2465–76. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.061
74. Ovchinnikov AG, Arefieva TI, Potekhina AV, Filatova AY, Ageev FT, Boytsov SA. The Molecular and Cellular Mechanisms Associated with a Microvascular Inflammation in the Pathogenesis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Acta Naturae*. 2020;12(2):40–51. DOI: 10.32607/actanaturae.10990
75. Goldberger JJ, Arora R, Green D, Greenland P, Lee DC, Lloyd-Jones DM et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation*. 2015;132(4):278–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016795
76. Bandera F, Martone R, Chacko L, Ganesanathan S, Gilbertson JA, Ponticos M et al. Clinical Importance of Left Atrial Infiltration in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2022;15(1):17–29. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.06.022
77. Dumesnil JG, Gaudreault G, Honos GN, Kingma JG. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 1991;68(5):515–9. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90788-M
78. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of Restrictive Left Ventricular Filling Pattern in Dilated Cardiomyopathy: An Ominous Prognostic Sign. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(3):604–12. DOI: 10.1016/S0735-1097(96)00539-6
79. Ovchinnikov A.G., Azizova A.G., Masenko V.P., Shatalina L.S., Ageev F.T. Influence of loop diuretics on clinical course and LV filling pressure in patients with compensated heart failure with preserved ejection fraction and high LV filling pressure. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(6):320–33. [Russian: Овчинников А.Г., Азизова А.Г., Масенко В.П., Шаталина Л.С., Агеев Ф.Т. Влияние петлевых диуретиков на клиническое течение и давление наполнения ЛЖ у больных с компенсированной сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и высоким давлением наполнения ЛЖ. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2012;13(6):320–33]
80. Trippel TD, Van Linthout S, Westermann D, Lindhorst R, Sandek A, Ernst S et al. Investigating a biomarker-driven approach to target collagen turnover in diabetic heart failure with preserved ejection fraction patients. Effect of torasemide versus furosemide on serum C-terminal propeptide of procollagen type I (DROP-PIP trial). *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(3):460–70. DOI: 10.1002/ehf.960
81. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C et al. Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring Guides Management to Reduce Decompensation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*.

- ure. 2014;7(6):935–44. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229
82. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, van der Harst P et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation*. 2018;137(4):364–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032094
83. Borlaug BA, Blair J, Bergmann MW, Bugger H, Burkoff D, Bruch L et al. Latent Pulmonary Vascular Disease May Alter the Response to Therapeutic Atrial Shunt Device in Heart Failure. *Circulation*. 2022;145(21):1592–604. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059486
84. Burkoff D, Maurer MS, Joseph SM, Rogers JG, Birati EY, Rame JE et al. Left Atrial Decompression Pump for Severe Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(4):275–82. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.10.011
85. Simard T, Labinaz M, Zahr F, Nazer B, Gray W, Hermiller J et al. Percutaneous Atrialotomy for Levoatrial-to-Coronary Sinus Shunting in Symptomatic Heart Failure. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2020;13(10):1236–47. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.02.022
86. Borlaug BA, Schaff HV, Asirvatham SJ, Koepp KE, Mauermann WJ, Rowse PG. Surgical pericardiotomy to treat heart failure with preserved ejection fraction: a first clinical study. *European Heart Journal*. 2023;44(44):4719–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad620
87. Ovchinnikov A, Potekhina A, Arefieva T, Filatova A, Ageev F, Belyavskiy E. Use of Statins in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Current Evidence and Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(9):4958. DOI: 10.3390/ijms25094958
88. Ovchinnikov AG, Dreeva ZV, Potekhina AV, Arefieva TI, Masenko VP, Ageev FT. Statins improves functional capacity and restores LV diastolic reserve in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(Suppl S1):418. DOI: 10.1002/ehj.1488
89. Kolijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A et al. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G α oxidation. *Cardiovascular Research*. 2021;117(2):495–507. DOI: 10.1093/cvr/cvaa123
90. Lee H-C, Shiou Y-L, Jhuo S-J, Chang C-Y, Liu P-L, Jhuang W-J et al. The sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin attenuates cardiac fibrosis and improves ventricular hemodynamics in hypertensive heart failure rats. *Cardiovascular Diabetology*. 2019;18(1):45. DOI: 10.1186/s12933-019-0849-6
91. Ovchinnikov A.G., Borisov A.A., Zhrebchikova K.Yu., Ryabtseva O.Yu., Gvozdeva A.D., Masenko V.P. et al. Effects of empagliflozin on exercise tolerance and left ventricular diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes: a prospective single-center study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):137–51. [Russian: Овчинников А.Г., Борисов А.А., Жеребчикова К.Ю., Рябцева О.Ю., Гвоздева А.Д., Масенко В.П. и др. Влияние эмпаглифлозина на переносимость нагрузки и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и сахарным диабетом типа 2: проспективное одноцентровое пилотное исследование. *Российский Кардиологический Журнал*. 2021;26(1):137–51]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4304
92. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J et al. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *European Heart Journal*. 2018;39(32):2987–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx739
93. Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TOPCAT Trial. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(8):689–97. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.05.005