

**КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ**

Кафедра морфологии и общей патологии

Р.В. Урсан, Р.Р. Хисматуллин, А.В. Васильчук,
К.Н. Султанова, А.А. Титова

**КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:
ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ПОДХОД**

учебное пособие

Казань — 2023

УДК 612.813
ББК 28.7

Печатается по решению учебно-методической комиссии
Института фундаментальной медицины КФУ
Протокол № 2 от 18 сентября 2023 года

Рецензенты:

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей патологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, завотделением, врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»
Ася Закиевна Шакирова

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии Института фундаментальной медицины и биологии
Максим Сергеевич Калигин

Урсан Р.В.

Клиническая патологическая физиология хронической сердечной недостаточности: доказательных подход: учебное пособие / Р.В. Урсан, Р.Р. Хисматуллин, А.В. Васильчук, К.Н.Султанова, А.А.Титова. — Казань: Изд-во Вестфалика, 2023. – 45 с.

Учебное пособие раскрывает современное видение патогенеза хронической сердечной недостаточности в свете доказательной медицины. Здесь пересекаются фундаментальные основы механической деятельности сердца, регуляции его функций, подходов в диагностике и лечении одной из ведущих причин смерти во всём мире – хронической сердечной недостаточности. В пособии есть задания и вопросы для самоконтроля, а также ситуационные задачи, что позволит углубить и закрепить полученные знания. Список литературы разделён в соответствии с разделами и темами, поднятыми в пособии.

Учебное пособие предназначено, прежде всего, для студентов медицинских ВУЗов для дисциплин «Патофизиология», «Патологическая физиология», «Патологическая анатомия», «Клиническая патофизиология», «Кардиология», клинических ординаторов, а также может быть полезно начинающим врачам.

© Р.В. Урсан, Р.Р. Хисматуллин, А.В. Васильчук,
К.Н.Султанова, А.А.Титова, 2023
©Казанский федеральный университет, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Содержание	3
Список сокращений	3
Введение	4
Как работать с пособием	5
Общие вопросы хронической сердечной недостаточности	6
Определение	6
Этиология	7
Классификация	8
Патогенез хронической сердечной недостаточности	12
Общая идея патогенеза хронической сердечной недостаточности	12
Кардиальные механизмы компенсации	14
Экстракардиальные механизмы компенсации	16
Ремоделирование миокарда	28
Патогенез клинических проявлений	36
Приложение	40
Список использованной литературы	45

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДГ – антидиуретический гормон
АТФ – аденозинтрифосфат
АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ППЖ – гипертрофия правого желудочка
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК – объём циркулирующей крови
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СПОЛ – свободное перекисное окисление липидов
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФВ – фракция выброса
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ – эхокардиография
HIF -2 α – фактор, индуцируемый гипоксией 2 альфа
SIRT-1 – сиртуины

ВВЕДЕНИЕ

Безусловно, в диагностике и лечении сердечной недостаточности в реальной клинической практике есть обнадеживающие успехи. Усилия медицинского сообщества позволили увеличить среднюю продолжительной жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью примерно на 10 лет. Степень такого успеха можно оценить по-разному, однако, пациенты по-прежнему теряют трудоспособность, сохраняется высокая смертность. Всё это даёт нам основание полагать, что мы не владем полной картиной патогенеза сердечной недостаточности. Исследования продолжаются. А это значит, что представления о патогенезе будут меняться.

В этом пособии совершена попытка междисциплинарного описания хронической сердечной недостаточности. Мы поговорим не просто о патогенезе. Например, попытаемся дать патогенетическое обоснование клинической картине, которую, возможно, изучали раньше на пропедевтике внутренних заболеваний. Ещё, попробуем вместе выстроить мост от патогенеза к современной диагностике и терапии сердечной недостаточности. В этом пособии почти не встречается простое теоретизирование. Основная часть материала вам пригодится для понимания того, что встретите в реальной клинике, в существующих клинических рекомендациях. Это, если позволите, доказательная патологическая физиология.

Один из разделов этого пособия посвящён тем новым клиническим аспектам сердечной недостаточности, которые с высокой вероятностью войдут или только вошли в профессиональную жизнь врачей.

В пособии вы сможете найти вопросы для самопроверки, тесты и ситуационные задачи.

КАК РАБОТАТЬ С ПОСОБИЕМ

Безусловно, у читателя, который приступает к изучению этого пособия уже сформирован свой стиль чтения и обучения. Однако, здесь мы позволили себе, в соответствии с достижениями когнитивистики, дать несколько рекомендаций.

Перед каждым разделом у вас будет небольшое количество вопросов для размышления, ответы на них можно дать, базируясь на знаниях анатомии, гистологии, нормальной физиологии, патологической анатомии, порой интуиции. Это важная часть, не пропускайте её. Дело в том, что мозгу очень сложно изучать что-то с чистого листа. Вопросы, а главное ответы, которые вы дадите, помогут сформировать «липкие» места в нейронных сетях, именно на них мозг начнёт укладывать новую информацию. Это подход называется *pre-study test* (пре-тест). Результаты исследований показывают, что так вы сможете запомнить на 20% больше, нежели без ответов на эти вопросы. Таким образом, потраченное время на пре-тест будет отплачено вам долговременной памятью. Не огорчайтесь, если вы не можете ответить на вопросы перед разделом, даже в этом случае ваше внимание будет более концентрированное, а результат лучше.

После прочтения каждого из разделов мы предлагаем снова ответить на вопросы. Около 90% студентов игнорируют вопросы и тесты после разделов пособий и книг. И снова зря! Просто чтение создаёт одно из когнитивных искажений, когда возникает иллюзия, что материал знаком. Однако, это вовсе не значит, что вы действительно его поняли. Преподаватели часто слышат «я читал(а)» и сомнений нет, что так и было. Однако, читать не значит понять! После каждого параграфа или раздела попытайтесь порефлексировать и проговорить себе или однокурснику какая была главная идея, ответьте на следующие вопросы. Кто? Что? Как? Для чего? Когда? Почему? Последний вопрос «Почему?» — один из центральных в патологической физиологии! В конце каждого раздела мы предлагаем свои вопросы, тесты и задачи. Они помогут вам выявить пустоты в понимании прочтённого, перечитать, разобраться, задать вопрос преподавателю.

Список литературы мы попробовали сделать не просто списком названий и страниц. Мы привели список клинических исследований, которые легли в основу этого пособия, большинство источников — это статьи из рецензируемых журналов.

Желаем интересного изучения.

РАЗДЕЛ 1

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Перед изучением раздела попробуйте найти ответы на эти вопросы или поразмышлять над ними.

1. Отталкиваясь только от термина «сердечная недостаточность», предположите в чём эта недостаточность могла бы проявиться, исходите из понимания нормальных функций сердца?
2. В клинике часто используют термин «ригидный миокард» при его патологической гипертрофии. Как при этом меняется податливость и как меняется жесткость миокарда?
3. Какое отношение к сердечной недостаточности может иметь ударный объём?
4. Какие заболевания и состояния могли бы привести к развитию хронической сердечной недостаточности?

Определение

Из существующего множества приведём определение, утверждённое действующими в России клиническими рекомендациями: «Хроническая сердечная недостаточность – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем; сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме (отечным синдромом).»

Итак, хроническую сердечную недостаточность считают синдромом. Но однозначно ли это синдром?! Среди экспертного сообщества всё чаще обсуждается необходимость перенести хроническую сердечную недостаточность в категорию наднозологических понятий, как например, хроническую болезнь почек, ишемическую болезнь сердца или хроническую обструктивную болезнь лёгких. Понимание хронической сердечной недостаточности, как наднозологической формой имеет вполне логичное обоснование. Так, причин для повреждения сердца много, но в итоге основная клиническая картина, нарушение трудоспособности формируются за счёт недостаточности насосной функции. Да и лечение не отличается у пациентов с разными причинами, вызвавшими сердечную недостаточность. Такое единство патогенеза, диагностических, лечебных подходов, прогноза даёт основание ожидать, что статус хронической сердечной недостаточности может измениться, она может стать наднозологической единицей.

Очень важной частью этого определения является словосочетание «нарушения баланса ... нейрогормональных систем», фактически оно является квинтэссенцией патогенеза хронической сердечной недостаточности. Ниже мы подробно рассмотрим механизмы компенсации, здесь лишь отметим, что компенсаторные меха-

низмы, призванные удерживать показатели системной гемодинамики на оптимальном уровне в итоге, перегружают сердце и способствуют самопрогрессированию сердечной недостаточности.

В заключительной части определения перечислены ведущие симптомы хронической сердечной недостаточности. Некоторые из них кажутся неспецифичными, например, слабость или повышенная утомляемость. Однако, и на них следует обратить внимание, так как являются наиболее частыми жалобами пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Этиология

Хроническая сердечная недостаточность является исходом заболеваний как самого сердца, так и внесердечных. Ниже перечислены основные причины хронической сердечной недостаточности:

1. артериальная гипертензия;
2. ишемическая болезнь сердца;
3. сахарный диабет;
4. другие эндокринные заболевания (болезнь и синдром Иценко-Кушинга, надпочечниковая недостаточность, феохромоцитома, гипотиреоз, гипертиреоз, акромегалия);
5. клапанные пороки;
6. кардиомиопатии;
7. заболевания легких: хроническая обструктивная болезнь легких, рестриктивные заболевания;
8. токсичные вещества (этанол, соли тяжелых металлов, кокаин);
9. лекарственные препараты (цитотоксические препараты, например, антрациклины, недигидропиридиновые антагонисты кальция);
10. нутритивные расстройства: ожирение, метаболический синдром, кахексия, дефицит витамина В₁, карнитина, селена;
11. нарушения ритма и проводимости;
12. патология перикарда и эндокарда;
13. другие причины: гемохроматоз, амилоидоз, саркоидоз, ВИЧ-инфекция, терминальная стадия хронической болезни почек, болезнь Чарга-Стросса).

В Российской Федерации, как, впрочем, и в большинстве стран, ведущими причинами сердечной недостаточности являются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. В реальной клинической практике весьма часто мы можем наблюдать комбинацию причин сердечной недостаточности в различных сочетаниях. Часто встречаются совместно гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, злоупотребление алкоголем, ожирение.

В свете фокуса внимания исследователей сейчас следует отдельно упомянуть коронавирусы (в том числе новая коронавирусная инфекция COVID-19), они способны запустить развитие хронической сердечной недостаточности через избыточ-

ную продукцию провоспалительных цитокинов, активацию перекисного окисления, микротромбоз в коронарном бассейне, кроме того, коронавирусы вызывают прямое повреждение кардиомиоцитов, а также их повреждение через иммунные механизмы.

Классификация

Существуют разные классификационные подходы: по причине, ведущему патогенетическому звену, преимущественному поражению отделов сердца, по значению фракции выброса, стадии и функциональным классам. Рассмотрим подробнее те, что имеют отношение к патогенезу заболевания.

Этиологическую классификацию мы рассмотрели выше, когда говорили о причинах сердечной недостаточности.

По ведущему патогенетическому звену сердечную недостаточность делят на первичное поражение миокарда, гемодинамическую перегрузку, нарушение диастолической функции и сердечная недостаточность при высоких метаболических потребностях органов.

1. Поражение миокарда

1.1. Первичное поражение миокарда: первичные кардиомиопатии.

1.2. Вторичное поражение: ишемическая кардиомиопатия, сердечная недостаточность на фоне сахарного диабета, токсическое действие алкоголя, доксорубицина и других веществ.

2. Гемодинамическая перегрузка сердца

2.1. Увеличение постнагрузки (высокое сопротивление изгнанию): стенозы отверстий клапанов, легочная гипертензия, артериальная гипертензия.

2.2. Увеличение преднагрузки (большой объем наполнения камер сердца): врожденные пороки сердца со сбросом крови слева направо, недостаточность клапанов.

3. **Нарушение наполнения полостей желудочков сердца:** любые причины гипертрофии миокарда, констриктивный и экссудативный перикардит, амилоидоз сердца.

4. **Высокие метаболические потребности органов:** беременность, анемии, гипертиреоз.

По преимущественному поражению отдела сердца принято выделять:

1. правожелудочковую;

2. левожелудочковую;

3. бивентрикулярную (тотальную).

Здесь следовало бы сделать небольшую ремарку в отношении терминологии. Предсердия являются тоже важными участниками патогенеза и целого ряда осложнений

при хронической сердечной недостаточности. Вероятно, корректнее было бы использовать термины из англоязычной литературы: правосторонняя и левосторонняя сердечная недостаточность, однако в России такую терминологию не используют.

По фракции выброса (несостоятельности насосной функции).

Классификация по фракции выброса в настоящее время является краеугольной. Фракция выброса представляет собой процент сердечного выброса от конечно-диастолического объема. Расчёт фракции проводят с помощью ультразвуковой диагностики по формуле показанной на рисунке 1 ниже.

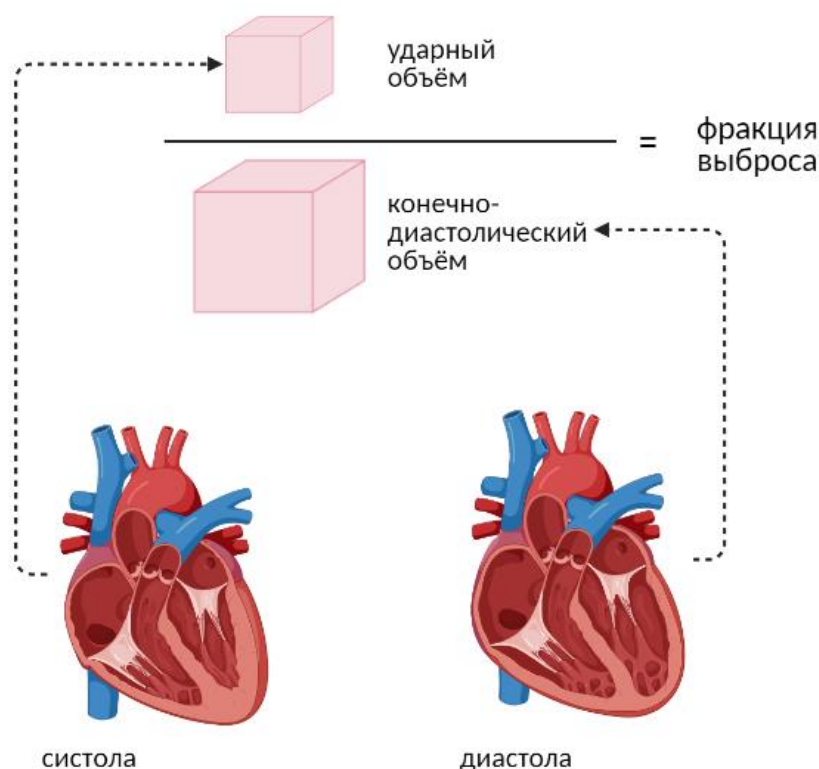


Рисунок 1. Расчёт фракции выброса: отношение объема крови, выброшенного в аорту во время систолы к объёму крови в конце диастолы.

Давайте попробуем рассчитать фракцию выброса для двух разных человек. Например, ультразвуковое исследование проводится хрупкой балерине 20 лет, ростом 168 и весом 48 кг, другой из них шахтёр 45 лет, ростом 186 и весом 88 кг. У балерины ударный объём составил 60 мл (объём левого желудочка в конце диастолы 100 мл), а у шахтёра — 80 мл (объём левого желудочка в конце диастолы 135 мл). Если мы воспользуемся формулой, то окажется, что систолическая функция сердца у обоих абсолютно нормальная (около 60%), хотя ударный объём у шахтёра заметно выше. Итак, ударный объём — неподходящая характеристика для использования в реальной клинике, так как на его значение влияет конституция, да, и от одного сердечного цикла к другому он очень изменчив. Поэтому используют в клинической практике более стабильный, менее вариабельный показатель, который

хорошо соотносится с клиническими проявлениями — фракция выброса. Как указывалось выше, классификация хронической сердечной недостаточности по значению фракции выброса одна из центральных, она определяет прогноз и тактику лечения пациентов. В зависимости от значений фракции выброса пациентов с сердечной недостаточностью можно стратифицировать на 3 группы: сердечная недостаточность с сохраненной, промежуточной и сниженной фракцией выброса.

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса 50% и более. Раньше её называли «диастолическая». Термин «диастолическая» не рекомендуют использовать в клинической практике, однако, помнить его весьма полезно, т. к. он указывает на главную проблему при этом типе сердечной недостаточности: нарушение фазы расслабления и/или наполнения желудочков. Чаще всего хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса возникает из-за увеличения жёсткости (ригидности) миокарда, например, при патологической гипертрофии левого желудочка на фоне гипертрофической кардиомиопатии или артериальной гипертензии. Этот тип сердечной недостаточности ещё может развиваться из-за уменьшения растяжимости эндокарда при рестриктивной кардиомиопатии. Клиническими критериями диагноза сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса является значение фракции выброса более 50% в сочетании с высокой концентрацией натрийуретического пептида и одним из дополнительных критериев: структурное изменение сердца или диастолическая дисфункция.

Хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса (фракция выброса 40-49%). Клиническими критериями диагноза сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса является значение фракции выброса от 40 до 49% в сочетании с высокой концентрацией натрийуретического пептида и одним из дополнительных критериев структурное изменение сердца или диастолическая дисфункция.

Хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (фракция выброса менее 40%). Клиническими критериями диагноза сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса является значение фракции выброса менее 40% и/или повышение концентрации натрийуретических пептидов.

Ранее хроническая сердечная недостаточность с промежуточной и сниженной фракцией выброса были объединены термином «систолическая» сердечная недостаточность. Термин «систолическая» тоже не следует использовать, тем не менее тоже полезно помнить, так как «систолическая» указывает на то, что первоочередной причиной является нарушение фазы изгнания крови из желудочков. Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса наблюдается при дилатационной кардиомиопатии, аритмогенной кардиомиопатии, декомпенсированном хроническом легочном сердце и других.

Классификации в зависимости от стадии и функциональных проявлений.

Классификация по стадиям определяется через наличие признаков застоя по одному или обоим кругам кровообращения. Кроме того, используют деление хронической сердечной недостаточности по функциональным классам. Эти класси-

фикации крайне важны в клинике внутренних болезней, однако для понимания патогенеза – малоприменимы, поэтому они представлены в конце методички.

Контрольные вопросы и задачи к разделу Общие вопросы хронической сердечной недостаточности

Мы рассмотрели с вами терминологию, этиологические факторы и классификацию сердечной недостаточности. Предлагаем вам ответить на вопросы ниже и решить ситуационную задачу.

Вопросы для самоконтроля

1. Если использовать классификацию по фракции выброса, то к какому типу вы бы отнесёте сердечную недостаточность при констриктивном перикардите, когда резко уменьшается способность перикарда к растяжению?
2. Исходя из знаний триады Вирхова, предположите при каком варианте хронической сердечной недостаточности по фракции выброса риск тромбозов выше? Почему?
3. Теперь время сопоставить ваши знания нормальной и патологической физиологии. Предположите, как меняется конечно-систолический, конечно-диастолический объёмы при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса?

Ситуационная задача

К вам обратилась пациентка Ж. 70 лет, она жалуется на одышку смешанного характера при небольшой физической нагрузке, отёки ног, которые усиливаются к вечеру, общую слабость. Из анамнеза известно, что она страдает сахарным диабетом 2 типа уже 12 лет, артериальной гипертензией более 20 лет. Проведённое УЗИ сердца показало ударный объём 40 мл, конечно-диастолический объём 100 мл, конечно-систолический объём 60 мл. Определите возможные факторы риска и причины сердечной недостаточности для пациентки Ж., а также классифицируйте её сердечную недостаточность по всем приведённым выше классификациям. Сделайте необходимые расчёты фракции выброса.

РАЗДЕЛ 2

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Перед началом чтения раздела попробуйте ответить на следующие вопросы, это поможет освоить материал лучше.

1. Какие физиологические механизмы включатся при лёгком перерастяжении стенки (механизм Франка-Старлинга) или при сопротивлении на выброс крови (механизм Анрепа-Хилла).
2. Что означает лестница Бюидича? Почему тахикардия может плохо влиять на концентрацию АТФ в кардиомиоцитах?
3. Какими эффектами обладает некоторые из участников РААС: ангиотензины, ангиотензин? Какой фермент и где конвертирует ангиотензин I в ангиотензин II?
4. Какие физиологические эффекты у антидиуретического гормона?
5. Какие физиологические эффекты у натрий-уретических пептидов?

Общая идея патогенеза хронической сердечной недостаточности

Главным звеном патогенеза хронической сердечной недостаточности является нарушение насосной функции сердца, как следствие — гипоперфузия периферических тканей. Это может касаться как фазы систолы, так и фазы диастолы. Для того чтобы поддержать периферическую циркуляцию на должном уровне запускается множество кардиальных (сердечных) и экстракардиальных (внесердечных) механизмов компенсации, они будут рассмотрены в деталях ниже.

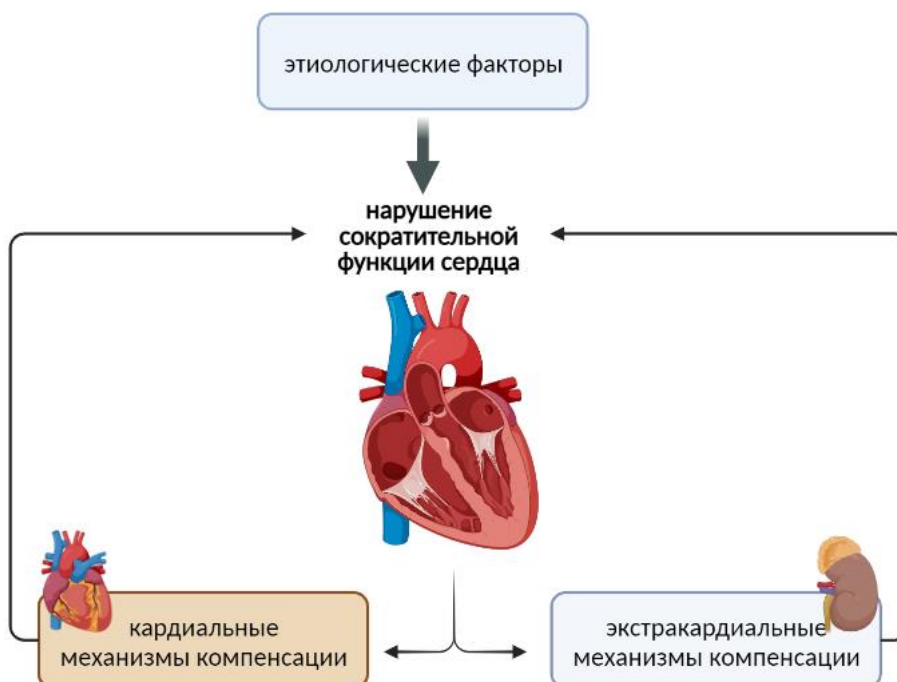


Рисунок 2. Общая схема патогенеза хронической сердечной недостаточности

Особое место в этом процессе занимает нейрогуморальный дисбаланс в пользу прессорных механизмов, которые вызывают спазм сосудов, увеличение объёма циркулирующей крови, тахикардию – всё это пути компенсации, которые предпринимают наши функциональные системы. Они действительно позволяют поддержать на должном уровне показатели системной гемодинамики: артериальное давление, минутный объём. Однако(!), высокое сосудистое сопротивление ухудшит перфузию периферических тканей, а ещё, увеличит постнагрузку для сердца. Кроме того, высокий объём циркулирующей крови увеличит преднагрузку для сердца. Это замкнёт патогенетические пути, сформирует порочные круги. В результате нормализовать системную гемодинамику даётся весьма высокой ценой для самого сердца.

Именно поэтому компенсация хронической сердечной недостаточности имеет много общего с басней Жана де Лафонтена «Медведь и садовник». В этой басне рассказывается о короткой дружбе медведя и садовника. Непродолжительность их дружбы объясняется вот чем. Был договор, что во время сна садовника медведь будет охранять его сон, будет отгонять надоедливых мух. Одна из мух была особенно назойлива и постоянно садилась на лоб садовнику, чтоб проучить упрямую муху, медведь решает убить её камнем ... муха в это время была на лбу садовника. Нельзя поспорить в том, что цель убить муху была достигнута, возникает вопрос цены. Собственно, из этой басни пошло выражение «оказать медвежью услугу».



Рисунок 3. Гравюра из фонда Эрхарда, Epinal, Pellerin et Cie, 1888

С компенсацией хронической сердечной недостаточности компенсаторные системы играют роль медведя, а сердце находится в роли несчастного садовника.

Действительно, целый набор механизмов с одной стороны стабилизирует гемодинамику, но с другой — вызовет перегрузку миокарда, увеличит потребность миокарда в кислороде. Это будет поддерживать самопрогрессирование хронической сердечной недостаточности. В результате хроническая сердечная недостаточность способна прогрессировать даже без продолжающего действия этиологического фактора (рисунок 2).

Ниже мы разберём более подробно противоречивые механизмы компенсации. Как указывалось выше, их принято делить на кардиальные и экстракардиальные. Кардиальные: гетерометрический механизм Франка-Старлинга, гомеометрический механизм Анрепа-Хилла, рефлекс Бейнбриджа, лестница Боудича, ремоделирование сердца. Экстракардиальные, связаны с избыточной активностью симпатoadренальной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вазопрессина, провоспалительных цитокинов. Также к экстракардиальным относят недостаточную активность натрийуретических пептидов, оксида азота (II). Рассмотрим их по порядку, а потом попытаемся сложить элементы этой сложной мозаики вместе.

Кардиальные механизмы компенсации

Гетерометрический механизм Франка-Старлинга в норме и компенсации сердечной недостаточности

Гетерометрический механизм Франка-Старлинга обеспечивает увеличение силы сокращения сердца в ответ на растяжение кардиомиоцитов. Другими словами, увеличение ударного объёма в ответ на увеличение конечно-диастолического объёма, или преднагрузки. Если совсем просто: чем больше влилось в камеру крови, тем больше будет выброс. Каковы же механизмы? Дело в том, что длина саркомера миокарда, в отличие от скелетных мышц, не регулируется жёстко из-за отсутствия фиксированных точек прикрепления к костям. Если миофиламенты актина и миозина несколько растянуть (примерно на четверть от длины саркомера), то количество «шагов», которые совершат головки миозина, притягивая миофиламенты актина, возрастет. Так, увеличивается суммарная работа, совершенная саркомером, поэтому увеличится и сила сокращения (положительный инотропный эффект). Важным условием является умеренное растяжение миокарда.

Существуют и другие пути усиления сократимости миокарда при растяжении. В частности, растягивание волокна влияет на стрейч-зависимые кальциевые каналы. Благодаря этому увеличивается концентрация кальция внутри кардиомиоцитов, что облегчает взаимодействие актина и миозина. Кроме того, на фоне растяжения через сложные пути внутриклеточного сигналинга фосфорилируются некоторые сократительные белки. Благодаря такому фосфорилированию усиливается, к примеру, чувствительность тропонина С к кальцию. Однако, перерастяжение саркомера может привести к обратному эффекту, когда актиновые миофиламенты уже не будут перекрываться с миозиновыми, сокращение становится невозможным. Так происходит при далеко зашедшей декомпенсированной сердечной недостаточности.

Обычно вклад механизма Франка-Старлига выше при состояниях, сопровождающихся увеличением объёма циркулирующей крови или недостаточностью клапанного аппарата.

Гомеометрический механизм Анрепа-Хилла в норме и компенсации хронической сердечной недостаточности

Гомеометрический механизм Анрепа-Хилла включается при неизменной исходной длине волокон в ответ на перегрузку сердца давлением, увеличенную постнагрузку. Высокое давление в выходном тракте желудочка влечёт увеличение сопротивления изгнанию крови. Миокард прилагает бóльшие усилия, для этого бóльшее количество миозиновых головок одновременно фиксируются на актиновых миофиламентах. Следовательно, увеличивается сила сокращения. Кроме того, увеличение времени сокращения увеличивает время пребывания кальция в саркоплазме, то также облегчает сокращение.

Механизм Анрепа-Хилла работает при увеличении постнагрузки, например, при стенозах клапанов, обструктивной гипертрофической кардиомиопатии, гипертензии в кругах кровообращения.

Гомеометрический и гетерометрический механизмы сопровождаются увеличением потребности в АТФ, однако затраты АТФ отнюдь не равноценны. Гомеометрический механизм Хилла требует бóльшего количества АТФ. Это одна из причин почему пациенты со стенозами клапанов декомпенсируются и умирают раньше пациентов с недостаточностью клапанов.

Рефлекс Бейнбриджа и лестница Боудича в норме и компенсации хронической сердечной недостаточности

Суть рефлекса Бейнбриджа заключается в увеличении частоты сердечных сокращений в ответ на повышение давления в устье полых вен и правом предсердии, что происходит часто при сердечной недостаточности за счёт экстракардиальных механизмов, о которых поговорим ниже. Стимулируются рецепторы А-типа, которые повышают тонус симпатической нервной системы. Тахикардия сама по себе несёт с одной стороны адаптивный характер. Так, на фоне высокой частоты сердечных сокращений начинает работать известная «лестница Боудича», или положительный хроноинотропный эффект. Механизм лестницы Боудича, обусловлен тем, что при высокой частоте промежутки времени между отдельными сокращениями становятся более короткими и ионы кальция не успевают быть закаченными обратно в саркоплазматический ретикулум во время диастолы. В результате, с каждым последующим сокращением внутриклеточная концентрация кальция возрастает, что облегчает взаимодействие актина и миозина. Благодаря этому растёт и сила сокращений.

Тахикардия, лестница Боудича помогают удерживать показатели минутного объёма крови на приемлемом уровне, но расплачиваться приходится самому

сердцу. И вот почему. Тахикардия сопровождается значительным увеличением потребности миокарда в АТФ и уменьшением времени диастолы. Эти два обстоятельства ухудшают энергетический обмен в кардиомиоцитах, запускают механизмы их повреждения. К тому же нарушается диастолическая функция сердца, так как уменьшается время диастолы, когда полости сердца могут принять необходимый объем крови. О негативном влиянии тахикардии говорят и клинические исследования показавшие, что частота сердечных сокращений выше 70 ударов в минуту у пациентов с сердечной недостаточностью увеличивает вероятность госпитализаций примерно на 50%, а риск сердечно-сосудистых катастроф на 34%. Потому к частоте сердечных сокращений следует относиться внимательно и корректировать при необходимости с помощью селективных бета-блокаторов и/или ингибиторов If-токов.

Экстракардиальные механизмы компенсации

Обзор экстракардиальных механизмов компенсации

Главная проблема, с которой встречаются функциональные системы организма при развитии сердечной недостаточности, становится нарушение насосной функции сердца, гипотензия и уменьшение минутного объёма крови. Безусловно, эволюционно отработано несколько механизмов, которые способны удержать показатели системной гемодинамики на должном уровне. Здесь важно помнить, что мы будем обсуждать механизмы, которые включаются при длительном существовании сердечной недостаточности. Они вам хорошо известны. А именно, можно увеличить общее периферическое сосудистое сопротивление через спазм резистивных сосудов (артериол), либо увеличить объём циркулирующей крови за счёт реабсорбции натрия и воды. В качестве систем, которые реализуют эти механизмы, выступают симпатoadреналовая (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС), вазопрессин (АДГ), система эндотелинов. Марк Твен говорил, что у каждого, как у Луны есть темная сторона. Это касается и функциональных систем, которые включаются в компенсацию. Мы поговорим об этом в деталях, но избыточная активность перечисленных выше систем перегружает само сердце. Большое сопротивление току крови, высокий объём крови будут увеличивать работу, которое совершает сердце, и оно оказывается в положении уставшей лошади, которую нагружают дополнительно грузом, а кнутом заставляют бежать быстрее. В итоге это ведёт к очень быстрой декомпенсации, прогрессированию сердечной недостаточности.

У САС, РААС, АДГ, эндотелинов есть системы, противостоящие их избыточной активации – это оксид азота (II), эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простагландины, калликреин-кининовая система, натрийуретические пептиды. Начнём обсуждение с экстракардиальных прессорных механизмов.

Избыточная активация симпатoadреналовой системы

Как было указано выше нарушения сократительной способности миокарда отражается в первую очередь на показателях системной гемодинамики. На это реагируют барорецепторы синокаротидной зоны и повышается тонус симпатoadреналовой системы — одной из ведущих систем организма, осуществляющей контроль показателей системной гемодинамики. Эффекты симпатoadреналовой системы хорошо известны:

- » учащаются сердечные сокращения и возрастает ударный объём крови (положительный хронотропный и инотропный эффекты катехоламинов соответственно).
- » через стимуляцию α_1 -адренорецепторов повышается тонус резистивных сосудов (артерий и артериол), повышается общее периферическое сосудистое сопротивление;
- » стимулируются адренорецепторы вен, что также повышает их тонус, безусловно, эффект катехоламинов на вены не так значим, как на артерии, тем не менее возврат крови к сердцу увеличивается;
- » клетки юкстагломерулярного аппарата на своей поверхности имеют β_1 -адренорецепторы, что дополнительно стимулируется выброс ренина, запускается РААС. Основные эффекты симпатoadреналовой системы показаны на схеме ниже.

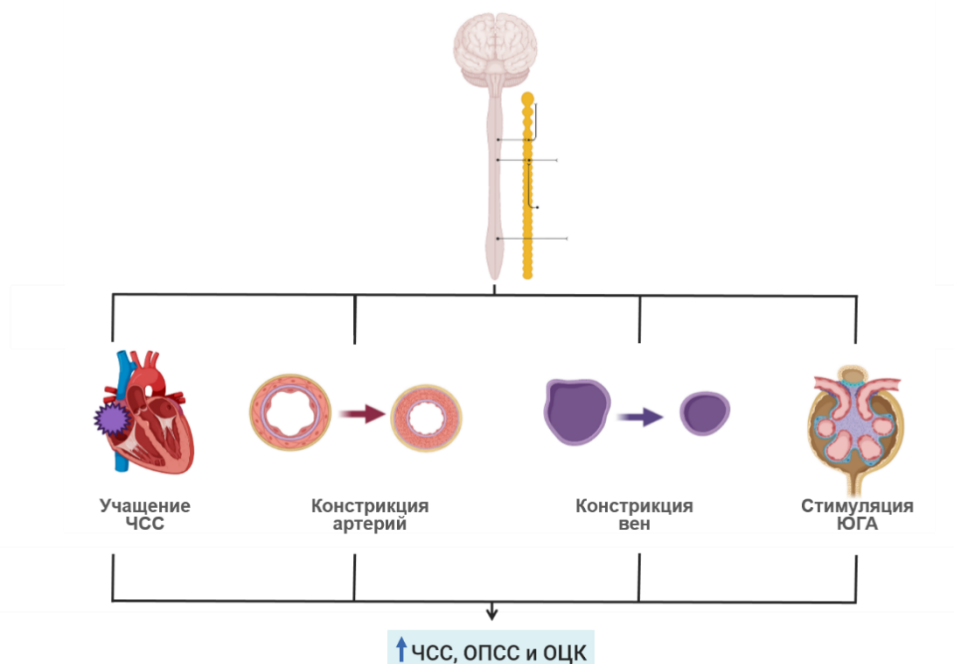


Рисунок 4. Основные эффекты симпатoadреналовой системы.

Что же в отношении роли САС в патогенезе сердечной недостаточности? Повышение тонуса симпатической нервной системы действительно решает проблему системной гемодинамики при сердечной недостаточности. Артериальное давление, минутный объём нормализуются за счёт учащения сердечных сокращений и высокого ударного объёма, увеличения объёма циркулирующей крови и общего пери-

ферического сосудистого сопротивления. В целом, показатели системной гемодинамики становятся стабильнее, но ухудшается состояние миокарда, что усугубляет уже имеющуюся сердечную недостаточность. Почему? Во-первых, более высокий тонус артерий и артериол увеличивает постнагрузку. Кроме того, на фоне спазма сосудов перфузия ухудшается, так артериальное давление стабилизировалось, но из-за спазма снизился объемный кровоток в органах. Ухудшение перфузии тканей приведёт к усилению продукции провоспалительных цитокинов. Запомните о провоспалительных цитокинах, мы их ещё обсудим, они сыграют одну из ключевых ролей в прогрессировании сердечной недостаточности. Во-вторых, высокий тонус симпатической нервной системы увеличит тонус вен и увеличит объём циркулирующей крови увеличит венозный возврат, а значит сердце будет перегружено избыточным объёмом. Тахикардия и положительный инотропный эффект, также сопровождающие высокий тонус симпатoadренальной системы, повысят потребность миокарда в кислороде, приведут к повреждению кардиомиоцитов и фиброзу. Негативный эффект избытка катехоламинов на миокард связывается ещё и с перегрузкой кардиомиоцитов и их митохондрий кальцием из-за активации медленных кальциевых каналов. Высокая и длительно высокая концентрация внутриклеточного кальция способна разобщать окислительное фосфорилирование в митохондриях, что последовательно ведёт к нарушению синтеза АТФ, повреждению и гибели кардиомиоцитов.

Избыточная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Перед чтением этого подраздела, обязательно убедитесь в том, что помните путь ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); она относится к краеугольным камням патогенеза хронической сердечной недостаточности. Ниже представлена общая схема этого регуляторного пути.

При сердечной недостаточности происходит усиление продукции ренина юкстагломерулярным аппаратом, что вполне объяснимо: нарушение насосной функции миокарда приведет к снижению давления в приносящих артериолах, и юкстагломерулярный аппарат тут же выбросит порцию ренина. Ангиотензины повысят тонус сосудов, что, в свою очередь, увеличит ОПСС, так уменьшится реабсорбция в прямых сосудах, оплетающих канальцы в мозговом веществе, из-за их спазма. Кроме того, ангиотензины стимулируют синтез альдостерона, тот увеличит реабсорбцию натрия, вслед за натрием увеличится реабсорбция воды и ОЦК станет выше.

Особое внимание исследователей и клиницистов сейчас приковано к так называемой тканевой РААС и возможностям её блокады. Мы не будем детально разбирать особенности тканевой РААС, очертим лишь некоторые факты, демонстрирующие почему так сложно подавить активность РААС. Ренин может захватываться эндотелиальными клетками и выделяться локально по мере необходимости. Более того, ангиотензины могут синтезироваться клетками других тканей, например мозга, жировой ткани, поджелудочной железой. Кроме того, ангиотензин

превращающий фермент, который действительно больше экспрессируется в легких, можно обнаружить в других органах и тканях: почках, яичках, кишке, плаценте. Таким образом, повышение концентрации эффекторов РААС может происходить и без вовлечения традиционных участников. Роль тканевой РААС особенно высока для пациентов с ожирением, сахарным диабетом.

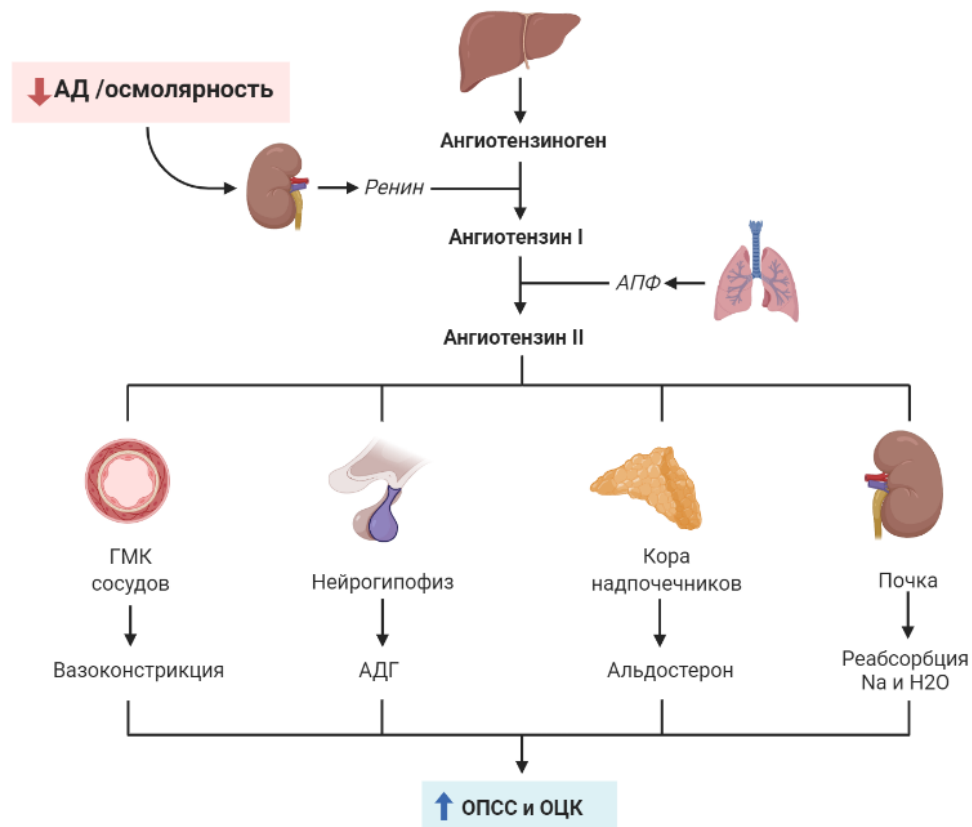


Рисунок 5. Эффекты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Так или иначе, после активации РААС показатели системного артериального давления при сердечной недостаточности становятся стабильными, однако давайте разберёмся какой ценой даётся такая стабильность. Высокое сопротивление сосудов из-за их спазма под влиянием ангиотензинов повысит постнагрузку на миокард и это ухудшит перфузию органов. Увеличение ОЦК, через задержку натрия и воды, увеличит преднагрузку на миокард, а ещё так начнёт сформироваться третьё («мёртвое») водное пространство в большом или малом кругах кровообращения, то есть в сути отёчная жидкость, один из частых симптомов сердечной недостаточности. Более того, у альдостерона есть ещё один патологический для сердца эффект. Альдостерон стимулирует в сердце фибробласты, те начинают пролиферировать и синтезировать коллаген I типа, в результате жёсткость миокарда возрастает, нарушается диастолическая функция левого желудочка, что имеет очевидный вклад в диастолическую дисфункцию и прогрессирование сердечной недостаточности.

Гиперсекреция антидиуретического гормона (вазопрессина)

Из-за снижения сократительной способности миокарда при сердечной недостаточности снижается артериальное давление. Этому способствует формирования отёков (мёртвого водного пространства), так как отёчная жидкость выключается из системной циркуляции. Ко всему прочему, альдостерон будет поддерживаться ретенцию натрия на фоне высокой активности РААС. Так начинают стимулироваться волюморцепторы и осморцепторы гипоталамуса. Это является причиной увеличения продукции вазопрессина. Ниже представлена общая схема эффектов АДГ.

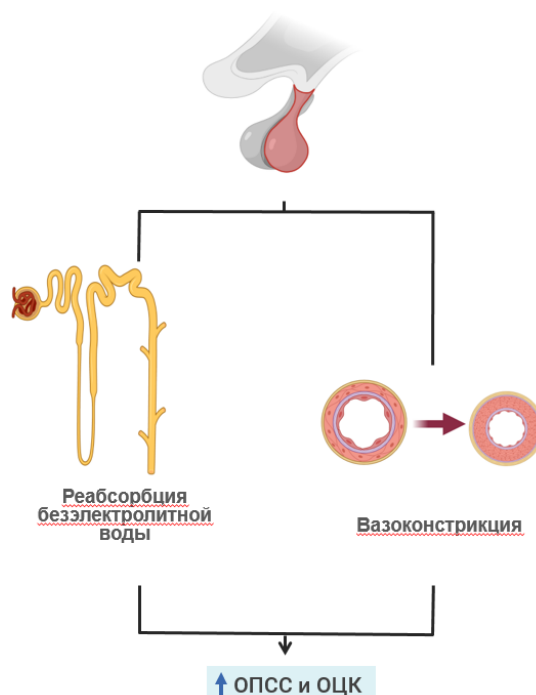


Рисунок 6. Эффекты антидиуретического гормона.

АДГ, как известно, через V_2 рецепторы в почках увеличивает количество аквапоринов на мембране эпителия канальцев собирательных трубочек. Тем самым, увеличивается реабсорбция безэлектролитной воды, а значит увеличивается объём циркулирующей крови. Кроме того, вазопрессин через V_{1A} -рецепторы на гладкомышечных клетках сосудов вызывает спазм относительно крупных сосудов, что также позволяет стабилизировать артериальное давление через повышение общего сосудистого сопротивления.

В отношении компенсаторных усилий АДГ вновь вынуждены сказать: «однако». Высокое сосудистое сопротивление и объём крови увеличивают соответственно постнагрузку и преднагрузку. Это, в свою очередь, повышает потребность миокарда в кислороде, способствует повреждению кардиомиоцитов и прогрессированию сердечной недостаточности.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью избыточная секреция АДГ может приводить даже к достаточно тяжелой относительной гипонатриемии, которая угрожает отёком головного мозга.

Продукция вазоконстрикторов эндотелием, или дисфункция эндотелия

В условиях целостности сосуда, нормального давления, отсутствия сигналов опасности клетки эндотелия выделяют антикоагулянты, вазодилататоры и противовоспалительные медиаторы. Ниже представлена схема репертуара секреции неповрежденного (интактного) и поврежденного (альтерированного) эндотелия.

Дисфункция эндотелия при хронической сердечной недостаточности запускается прежде всего гиперактивацией САС, РААС, цитокинов. Дисфункция эндотелия при сердечной недостаточности характеризуется усилением продукции вазоконстрикторов, например, эндотелина, тканевого ангиотензина и уменьшением продукции оксида азота и простагландинов.

В совокупности это будет поддерживать высокую постнагрузку. Кроме того, в результате эндотелиальной дисфункции увеличивается синтез прокоагулянтов, что, в том числе, объясняет почему пациенты с сердечной недостаточностью предрасположены к тромбозам.



Рисунок 7. Эндотелий, подобен двуликому Янусу: с одной стороны он способен выделять факторы, защищающие стенку сосуда, с другой — вазоконстрикторы и прокоагулянты.

Таким образом, при хронической сердечной недостаточности стресс эндотелиальных клеток, их повреждение становятся длительными, неконтролируемыми, а сама реакция эндотелия становится дезадаптивной, скорее вредоносной, чем несущей пользу. Именно поэтому, вероятно, используют термин *дисфункция*.

В итоге, указанные выше проявления дисфункции эндотелия увеличивают постнагрузку, нарушают микроциркуляцию, повышают синтез провоспалительных медиаторов.

Нарушение функционирования системы натрийуретических пептидов

Безусловно, в таких неблагоприятных условиях вовлекаются системы, которые являются антагонистами прессорных механизмов. Например, натрийуретические пептиды (НУПы). У человека синтезируются три основных типа натрийуретического пептида, их обозначают латинскими буквами: А, В и С. Натрийуретический пептид С у человека синтезируется в центральной нервной системе и эндотелии, его клиническое значение пока не определено. Натрийуретические пептиды А и В напротив заняли особую позицию для диагностики, оценки прогноза пациентов, анализа эффективности лечения сердечной недостаточности.

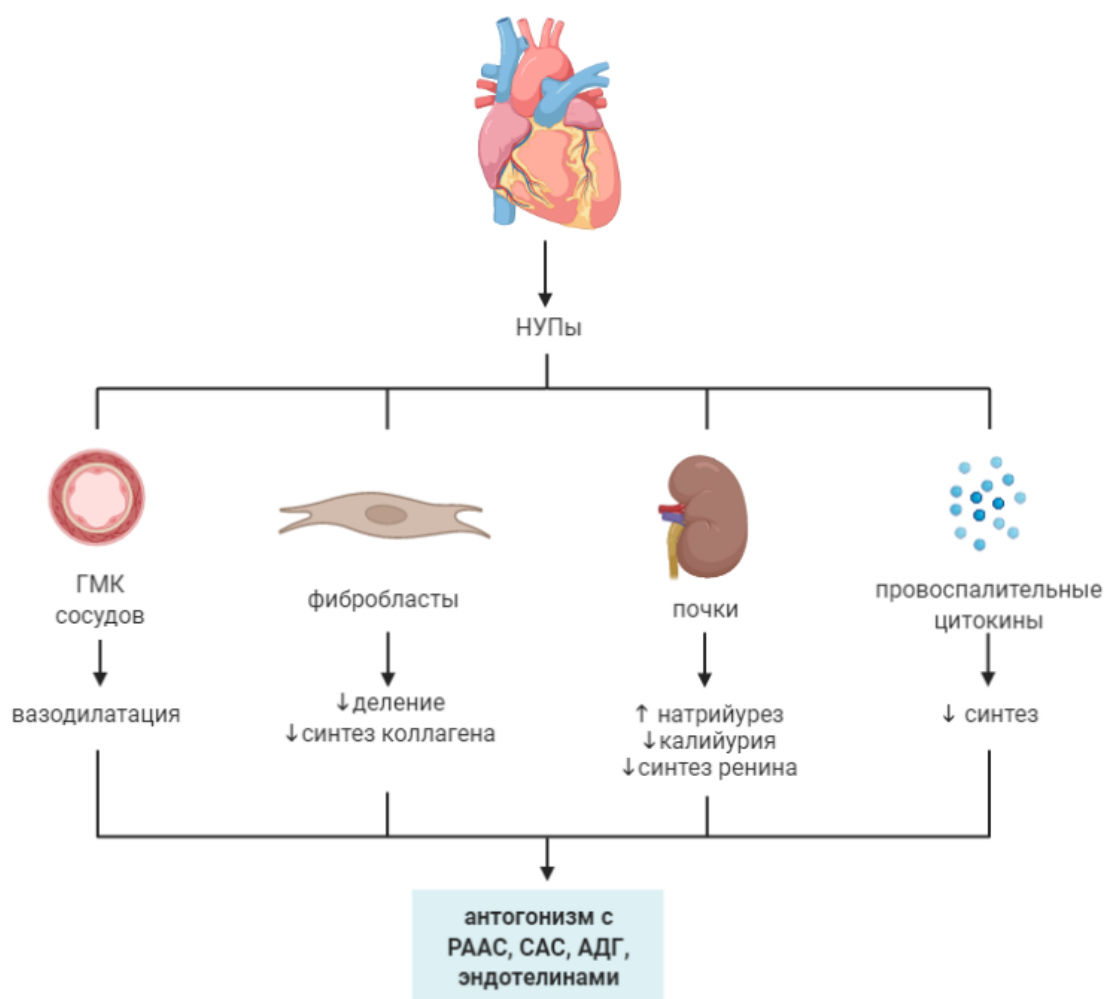


Рисунок 8. Основные эффекты натрийуретических пептидов.

Натрийуретический пептид А выделяется в ответ на остро возникшую перегрузку объёмом, прежде всего предсердий; в то время как натрийуретический пептид В выделяется в ответ на устойчивое и длительное перерастяжение миокарда, прежде всего желудочков. В силу исторических причин натрийуретический пептид В (НУП В) чаще называют мозговым.

Все НУПы являются, прежде всего, функциональными антагонистами системы РААС. Известны несколько физиологических эффектов НУПов, их можно условно разделить на ренальные и внеренальные:

I. Ренальные:

1. уменьшается реабсорбция натрия, а значит и воды в канальцах почки
2. увеличивается реабсорбции калия
3. возрастает скорость клубочковой фильтрации, что влечёт увеличение диуреза
4. подавляется продукция ренина в юкстагломерулярном аппарате.

II. Внеренальные:

1. снижается продукция эндотелинов, ангиотензина-II, альдостерона и АДГ
2. развивается вазодилатация
3. уменьшается фиброз и гипертрофия миокарда
4. уменьшается продукция провоспалительных цитокинов.

В итоге НУПы противодействует задержке натрия, воды в организме, чрезмерной вазоконстрикции и росту пред- и постнагрузки. Совокупность их физиологических эффектов оказывает кардиопротективное действие.

Так как НУПы выступают в роли функциональных антагонистов прессорных систем, вполне ожидаемо, что их концентрация вторично увеличивается. При прогрессировании сердечной недостаточности закономерно увеличивается и концентрация натрийуретических пептидов. Именно поэтому они используются, как диагностические маркёры, для оценки прогноза и эффективности лечения пациентов. Чем выше концентрация НУП, тем хуже для пациента прогноз. По мере прогрессирования ХСН активность НУП быстро нарастает. Принятыми во всем мире биохимические критерии ХСН:

- концентрация мозгового натрийуретического пептида (BNP) более 35 пг/мл
- концентрация N-концевого натрийуретического пропептида (NTproBNP) более 125 пг/мл.

Наиболее чувствительным маркером для современных клинических реалий признан N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Почему же НУПам не удаётся полностью противостоять медвежьей услуге, оказываемой прессорными системами в процессе компенсации? Во-первых, высокая концентрация НУПов уменьшает чувствительность рецепторов к нему. Во-вторых, при тяжелой сердечной недостаточности в крови начинают обнаруживать неполноценные НУПы: фрагментированные, агрегированные, измененной конформации. Возможно, предсердия и желудочки так активно синтезируют, что на посттрансляционную модификацию просто не хватает времени. Ещё, посттрансляционная модификация требует обычно достаточно много АТФ, а в условиях сердечной недостаточности энергетический баланс становится дефицитным. Такие неполноценные НУПы оказываются неэффективными в противостоянии прессорным функциональным системам.

Клиническое значение НУПов на этом не заканчивается. С учётом их кардиопротективного действия хорошо бы искусственно удерживать высокую концентра-

цию функциональных НУП в крови. Именно поэтому в клиническую практику вошёл сакубитрил. Последний является блокатором неприлизина, фермента, который расщепляет НУПы. Использование сакубитрила в сочетании с антагонистами ангиотензиновых рецепторов – группа препаратов носит название АРНИ – позволяет дольше удерживать сопротивление компенсаторным механизмам. В терапии пациентов с хронической сердечной недостаточности хорошо бы в таком случае пытаться удержать концентрацию функционального

Натрий-глюкозный котранспортёр 2

Излагать роль этого котранспора в патогенезе сердечной недостаточности не просто, но необходимо. За рекордно короткие сроки ингибиторы этих переносчиков стали одним из обязательных компонентов терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью, даже без диабета. Сложность в объяснении заключается в том, что натрий-глюкозный котранспортёр 2 не экспрессируется на миокарде, то есть на кардиомиоцитах его попросту нет. Его нет и в сосудистой стенке. Натрий-глюкозный котранспортёр 2 первично экспрессируется эпителием проксимальных канальцев почек, где опосредует реабсорбцию глюкозы по пути котранспорта.

Как же объяснить протективное действие на сердце блокаторов этого переносчика? Среди вероятных механизмов рассматривают усиление натрийуреза и увеличение диуреза, ожидаемо, что таким образом уменьшается объёма циркулирующей крови и объём межклеточной жидкости. Однако, есть исследования, которые показывают, что потери натрия и воды при использовании блокаторов не так велики и стабильны.

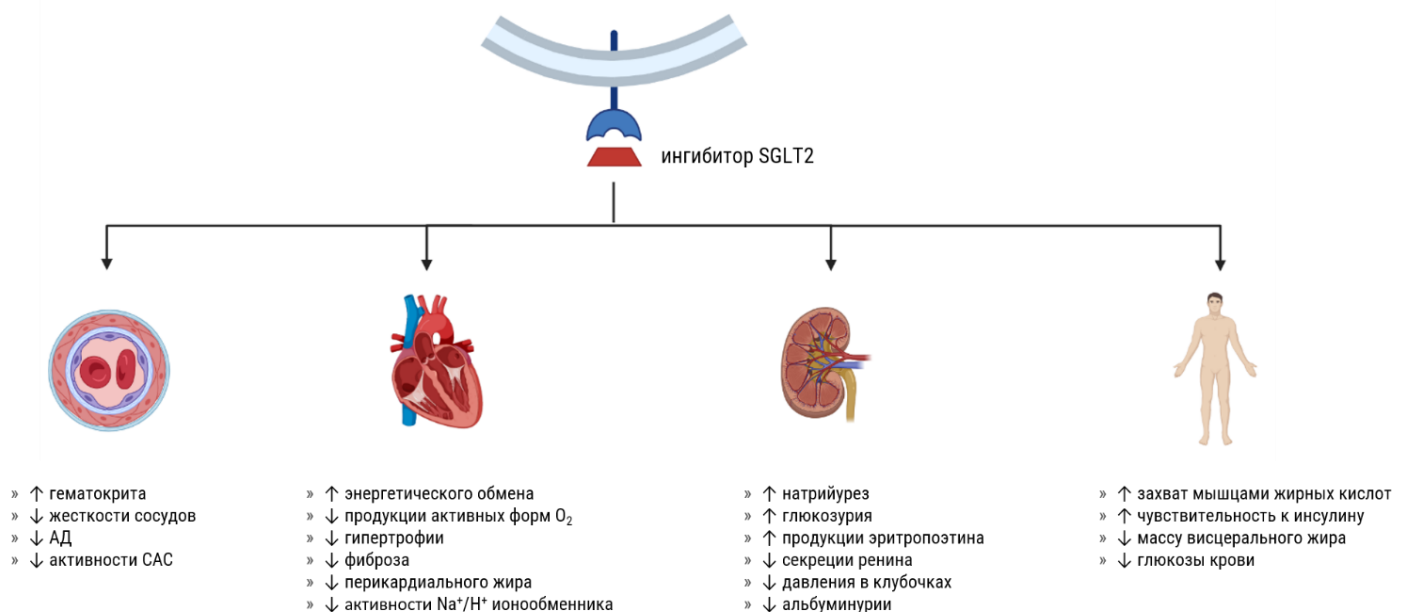


Рисунок 9. Основные эффекты ингибиторов глюкозо-натриевого котранспортёра.

Нормализация уровня глюкозы также рассматривалась механизмом, каково же было удивление исследователей, когда прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью улучшался при нормальных показателях гликемии и гликированного гемоглобина. Выходит, и не контроль глюкозы главный механизм эффективности ингибиторов натрий-глюкозного котранспорта. Интересные результаты показали исследования последних лет. В начале было обнаружено, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 повышают уровень эритропоэтина, через SIRT-1 и HIF-2 α сигнальные пути. Действительно, у пациентов, использующих ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 повышается концентрация гемоглобина. Однако, интересно, что трансактивация этих же систем у кардиомиоцитов уменьшает дисфункцию кардиомиоцитов, стимулирует аутофагию поврежденных органелл, подавляет синтез провоспалительных медиаторов. Это подтверждается статистической связью между сроками развития эритроцитоза и положительным эффектом ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 на пациентов с сердечной недостаточностью. Среди других механизмов рассматривают также подавление работы натрий/протонового ионообменника, снижение оксидативного стресса, снижение гипертрофии и фиброза.

Оксид азота (II)

Оксид азота известен своими протективными свойствами в отношении сердечно-сосудистой системы. Однако, дьявол кроется в деталях. Эффекты оксида азота (II) будут определяться его концентрацией. Действительно, в физиологических концентрациях оксид азота (II) способствует улучшению диастолической функции, положительно влияет на энергетический обмен, снижая потребность миокарда в кислороде. Вероятно, это достигается ещё и модулирующим влиянием на симпатическую стимуляцию. Так, низкая концентрация оксида азота стимулирует, а высокая ингибирует бета-адренорецепторы. Путь синтеза NO (II) показан на рисунке 10 ниже.

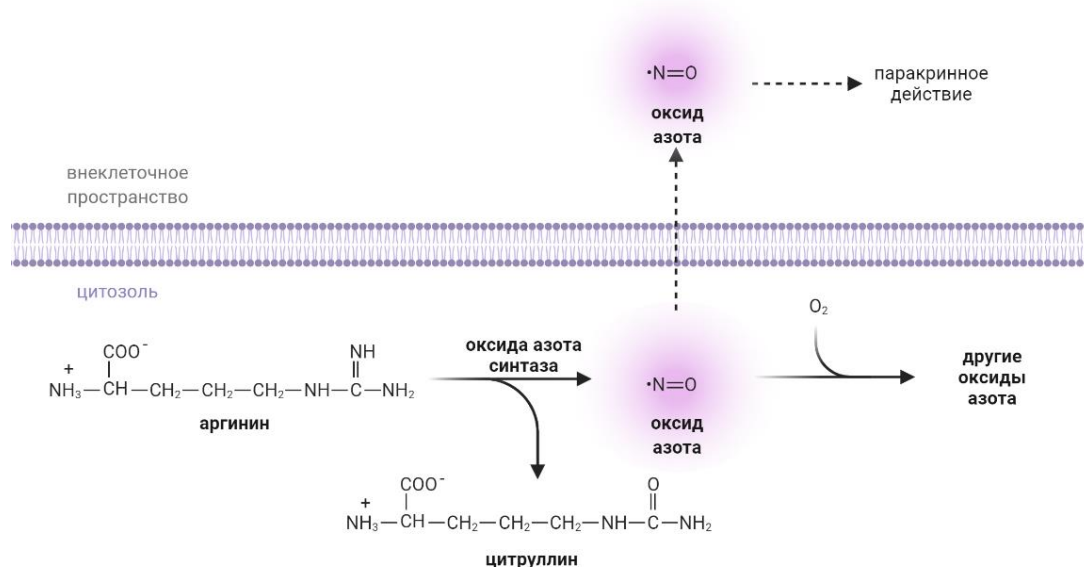


Рисунок 10. Схема синтеза оксида азота (II).

В условиях сердечной недостаточности определенно увеличивается продукция оксида азота (II), однако в существующем при сердечной недостаточности нейроэндокринном хаосе, эффекты оксида азота (II) неоднозначны. С одной стороны реализуются положительные эффекты, описанные выше, с другой при избыточной продукции — может усугубляться дисфункция кардиомиоцитов, подавляться насосная функция миокарда. Роль оксида азота (II) в патогенезе сердечной недостаточности продолжает изучаться, терапевтически подходы в коррекции этих нарушений пока не используются.

Выводы по активации экстракардиальных механизмов и выход на терапию

Вовлечение экстракардиальных прессорных систем приводит к стабилизации артериального давления и минутного объёма, что оказывается сомнительным достижением функциональных систем организма. Цену приходится платить самому сердцу, т.к. в результате увеличиваются преднагрузка, постнагрузка, гибнут кардиомиоциты, разрушается внеклеточный матрикс. В совокупности это ведёт к прогрессированию сердечной недостаточности. Именно поэтому в современных рекомендациях по лечению пациентов с промежуточной или низкой фракцией выброса обязательными в терапии являются препараты, которые блокируют описанные выше системы. Например, используют бета-адреноблокаторы для блокады симпатoadреналовой системы. Это позволяет улучшить диастолическую функцию, уменьшить потребность миокарда в кислороде, удерживать нормальную частоту сокращений. Дополнительный контроль частоты сердечных сокращений осуществляют ингибиторы If токов: ивабрадином. Другой целью терапии является блокада РААС с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина. РААС всё же один из главных посредников, приводящих к перегрузке сердца объёмом и давлением. Дополнительно для блокады этой систем используют антагонисты рецепторов минералокортикоидов.

Контрольные вопросы и задачи к разделу Патогенез хронической сердечной недостаточности

Мы рассмотрели с вами терминологию, этиологические факторы и классификацию сердечной недостаточности. Предлагаем вам ответить на вопросы ниже и решить ситуационную задачу.

Вопросы для самоконтроля

1. Гомеометрический или гетерометрический механизм будет вовлечен главным образом в компенсацию коарктации аорты?
2. Исходя из понимания механизмов миогенной регуляции (Франка-Старлинга и Анрепа-Хилла), сделайте предположение у какой категории пациентов раньше наступает декомпенсация порока: со стенозами клапанов или их недостаточностью.
3. Какие причины активации экстракардиальных систем в компенсации сер-

дечной недостаточности: симпатической, ренин-ангиотензин-альдостероновой, вазопрессина, эндотелинов.

4. В чём негативные последствия активации САС, РААС, эндотелинов?
5. Какие кардиальные механизмы компенсации вовлечены в компенсацию сердечной недостаточности?
6. При аортальной недостаточности сердце будет испытывать высокую преднагрузку или постнагрузку?
7. При аортальном стенозе сердце будет испытывать высокую преднагрузки или постнагрузку?
8. Почему пациентам с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса назначают бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики, ингибиторы SGLT2?
9. Ниже предложена формула, являющаяся физическим выражением артериального давления.

$$P = \frac{8 * Q * \eta * l}{\pi * r^4}$$

P – артериальное давление; Q – сердечный выброс; η – вязкость крови; l – длина сосудов r – радиус сосудов. Исходя из понимания прямой и обратной зависимости, оцените, как изменится артериальное давление и работа сердца при увеличении вязкости крови, увеличении общей длины сосудов, уменьшении радиуса сосудов.

Ситуационная задача

Пациентка Т., 75 лет, длительно страдает артериальной гипертензией, сахарным диабетом. Больную беспокоят инспираторная одышка при незначительной физической нагрузке, сухой кашель, редко кровохаркание, отеки нижних конечностей, увеличение в размерах живота. Пациентка отмечает постоянную усталость, слабость.

Объективно: кожные покровы и видимые слизистые оболочки цианотичные, конечности холодные на ощупь, температура тела 36,6 °С. Перкуторно установлено расширение границ сердца во все стороны. В нижних отделах легких выслушиваются влажные незвучные хрипы. Сердечный толчок разлитой, слабый. У верхушки ритм галопа S4 и выслушиваются систолический дующий шум. Второй тон на легочной артерии усилен и расщеплен. Пульс 101 в минуту, аритмичный. АД 130/85 мм. рт. ст. Печень +3 см из-под края реберной дуги, край ровный, острый. В полых местах живота отмечается притупление перкуторного звука.

1. Какова концентрация ангиотензинов в её плазме? Почему?
2. Почему, с позиций патогенеза, у пациентки высокая ЧСС?
3. Почему, с позиций патогенеза, этой пациентке обязательно необходимо назначить бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ или АРНИ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.
4. Какой биохимический биомаркер необходимо использовать для подтверждения диагноза сердечной недостаточности?

РАЗДЕЛ 3 РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА

Любое изменение геометрии камер сердца принято называть ремоделированием сердца. В условиях хронической сердечной недостаточности оно обусловлено противонаправленными событиями: гипертрофией и гибелью кардиомиоцитов, фиброзом и активацией коллагеназ.

Гипертрофия миокарда

Гипертрофия миокарда — это увеличение массы и объёма миокарда за счёт кардиомиоцитов и следующей за ней закономерной пролиферацией фибробластов, избыточным синтезом внеклеточного матрикса.

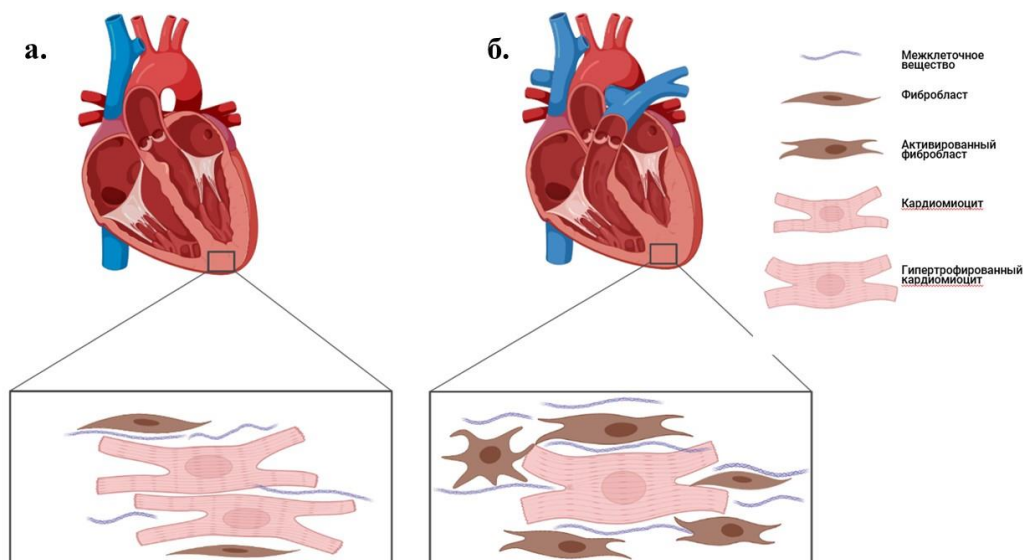


Рисунок 11. Общий план гистоархитектоники миокарда в норме (а.) и при патологической гипертрофии (б.).

В клинической практике используют ультразвуковое исследование для верификации гипертрофии, но подходы в оценке гипертрофии правого и левого желудочков отличаются. В качестве критерия гипертрофии левого желудочка используют индекс массы миокарда левого желудочка, который определяется соотношением массы миокарда в граммах к площади тела. У женщин принято считать гипертрофией индекс более 95 г/м^2 , у мужчин более 115 г/м^2 . Для правого желудочка в качестве критерия была выбрана толщина правого желудочка более 5 мм. После того как мы определились с критериями, давайте попробуем разобраться, чем будет отличаться физиологическая гипертрофия от патологической.

Физиологическая гипертрофия несёт адаптивный характер, развивается в ответ на высокие преходящие потребности со стороны организма, например, во время

беременности, у лиц физического труда, спортсменов. Патологическая гипертрофия же является попыткой адаптации к длительным нефизиологическим условиям. Важно, что физиологическая и патологическая гипертрофия отличается по своим механизмам, проявлениям и прогнозу. Внутри кардиомиоцитов экспрессия сократительных белков начинает преобладать над их разрушением, так развивается миофибриллярная гипертрофия и объём кардиомиоцита увеличивается. Кроме того, запускается пролиферация фибробластов и производство внеклеточного матрикса. На гены оказывают влияние сложные сигнальные механизмы, в рамках этого пособия мы их разбирать не будем. Однако, перечислим некоторые их факторов способных запускать сигнальные пути для кардиомиоцитов и фибробластов.

Механизмы гипертрофии миокарда

В условиях высокой преднагрузки, постнагрузки, тахикардии затрачивается много АТФ, так уменьшается соотношение АТФ/АДФ или АТФ/АМФ (в пользу АДФ и АМФ). Соответственно, чем больше сердце совершает работы, тем ниже концентрация АТФ и выше концентрация АДФ и АМФ. К соотношению АТФ/АДФ или АТФ/АМФ чувствительны регуляторы транскрипции генов сократительных белков. Следствием этого становится более высокая экспрессия сократительных белков, т.е. развивается миофибриллярная гипертрофия.

Перерастяжение кардиомиоцитов также активирует в них синтез сократительных белков, а перерастяжение фибробластов является триггером их пролиферации и синтеза коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, таким образом, происходит не только гипертрофия, но и фиброз. Фиброз в условиях гипертрофии является мерой логичной, ведь гипертрофированным кардиомиоцитам нужно за что-то «держаться». Важно удерживать форму полостей, не позволяя им перерастягиваться. В итоге фиброз становится важным участником формирования порочных кругов при сердечной недостаточности: нарушается трофика кардиомиоцитов, повышается аритмогенность миокарда, активируются коллагеназы.

В процессе компенсации увеличивается вовлеченность симпатoadренальной, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. О причинах и последствиях мы порассуждаем ниже. В отношении гипертрофии важно отметить, что эти системы адаптации оказывают влияние и на клетки сердца. Через рецепторы на поверхности кардиомиоцитов они запускают несколько сигнальных путей, которые ведут к гипертрофии кардиомиоцитов, а через рецепторы на поверхности фибробластов стимулируют их гиперплазию и избыточный синтез коллагена.

В совокупности снижение концентрации АТФ, перерастяжение кардиомиоцитов и фибробластов, стимуляция рецепторов к катехоламинам и компонентам РААС приводят к патологической гипертрофии.

Последствия гипертрофии миокарда

Гипертрофию и фиброз традиционно относят к механизмам компенсации, но

следует подчеркнуть, что такие процессы в миокарде при хронической сердечной недостаточности носят дезадаптивный характер по ряду причин, обоснованных ниже.

В отличие от физиологической, патологическая гипертрофия сопровождается избыточным фиброзом. Выше мы назвали процесс фиброза логичным следствием гипертрофии, это так, однако избыток соединительной ткани плох. Коллаген уменьшает податливость миокарда во время диастолы, увеличивает его жёсткость, а это нарушает диастолическую функцию сердца, что вносит неоспоримый вклад в прогрессирование сердечной недостаточности.

Ещё, следствием разрастания соединительной ткани становится электрическая неоднородность миокарда. Дело в том, что потенциал покоя фибробластов и проводимость коллагена отличаются от таковых и кардиомиоцитов, создаётся гетерогенность, а это предрасполагает пациентов с сердечной недостаточностью к аритмиям, подчас фатальным. Следует добавить, что при ремоделировании миокарда проводящая система и система иннервации не расширяют своё влияние, не пролиферируют. Это тоже имеет вклад в повышение аритмогенности миокарда.

Патологическая гипертрофия и фиброз нарушают ангиогенез и приводят к сдавлению существующих сосудов. Очевидно, что это будет вести к дистрофии кардиомиоцитов.

Весьма интересным является ещё одно внутриклеточное событие на фоне действия этиологических факторов, катехоламинов, компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Кардиомиоциты переключаются на синтез фетальных (эмбриональных) типов миозина и миоглобина. Фетальный миозин обладает меньшей потребностью в АТФ, что в условиях повреждения может быть выгодно миокарду. Но, за это есть цена: фетальный миозин уступает по своим сократительным свойствам и, в итоге, сердечная недостаточность прогрессирует. Похожая история и с миоглобином, фетальный миоглобин жадно присоединяет кислород, однако диссоциация затруднена, не любит расставаться с кислородом фетальный миоглобин.

Механизмы, перечисленные выше и их следствия, будут поддерживать порочные круги повреждения миокарда: нарушение систолической, диастолической функций, высокий риск аритмий и нарушений проводимости. Так сердечная недостаточность будет прогрессировать.

Мы рассмотрели достаточно подробно то, что происходит в самом сердце. Однако, параллельно кардиальным включаются экстракардиальные механизмы.

Избыточная продукция провоспалительных цитокинов

Секреция цитокинов связана с компенсаторным усилением работы прессорных систем: САС, РААС, АДГ. Выше обсуждалось, что один из их эффектов связан со спазмом сосудов. В результате не только сердце страдает из-за возросшей нагрузки. Периферический спазм нарушает кровоснабжение периферических тканей. Гипоксия и дефицит АТФ в тканях неизбежно ведут к усилению продукции свободных радикалов. Пул лейкоцитов в тканях воспринимает повреждение как

сигнал опасности, что служит триггером для продукции провоспалительных цитокинов. Среди них для патогенеза сердечной недостаточности ключевое значение имеют: фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6.

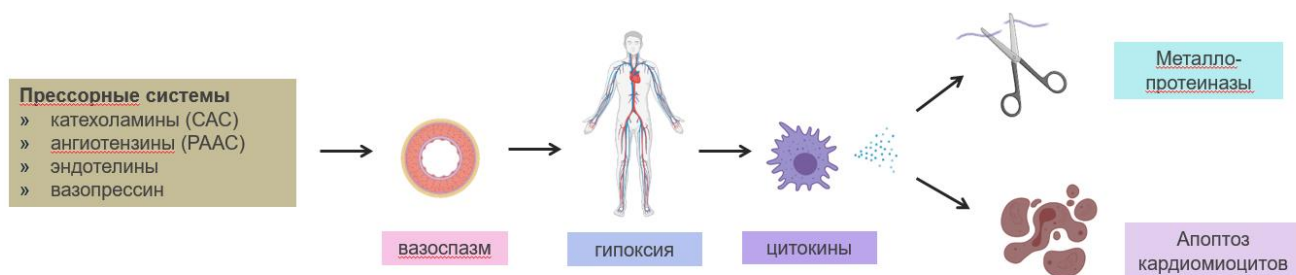


Рисунок 12. Тканевые эффекты на миокард экстракардиальных механизмов компенсации сердечной недостаточности.

Негативная роль провоспалительных цитокинов в патогенезе сердечной недостаточности заключается в следующем. Они вызывают и усугубляют эндотелиальную дисфункцию, которая проявится снижением продукции оксида азота и увеличением — эндотелинов. Это поддерживает гипоксию тканей, увеличивает ОПСС, негативно влияет на насосную функцию сердца. Провоспалительные цитокины способны также инициировать мембранный путь апоптоза. Апоптозу подвергаются эндотелиальные клетки и кардиомиоциты. Апоптоз кардиомиоцитов занимает одну из ключевых позиций среди факторов, вызывающих декомпенсацию сердечной недостаточности. При сердечной недостаточности интенсивность запущенного цитокинами апоптоза превышает естественную элиминацию кардиомиоцитов в 240 раз. Потому снижается количество жизнеспособных кардиомиоцитов, уменьшается масса функционирующего миокарда, толщина стенки — все это ведёт к прогрессирующему снижению насосной функции сердца.

Ещё одно важное следствие высокой концентрации провоспалительных цитокинов — это активация матриксных металлопротеиназ. Эти ферменты заточены на фрагментацию высокомолекулярных белков, например коллагена. Разрушение коллагеновой матрицы, в которой находятся кардиомиоциты неизбежно ведёт к необратимому дезадаптивному ремоделированию сердца. Так формируется *cor bovinum*.

Подводя итог следует отметить, что цитокины приводят к снижению сердечного выброса, прогрессирующему дезадаптивному ремоделированию сердца и усугублению клинических симптомов сердечной недостаточности.

Изменения геометрии сердца

Процесс ремоделирования миокарда может проходить по двум основным путям: концентрической гипертрофии и эксцентрической гипертрофии (смотри рисунок 13).

Концентрическая гипертрофия — это утолщение миокарда полость самого

желудочка при этом уменьшается. Запускает концентрическую гипертрофию миокарда хроническая избыточная постнагрузка. Это встречается при перегрузке давлением, например, при артериальной гипертензии, легочной гипертензии, аортальном стенозе, коарктации аорты и других заболеваниях.

Эксцентрическая гипертрофия представляет собой сочетание умеренного утолщения миокарда и расширения камер сердца. Как правило, является результатом высокой преднагрузки, перегрузки объемом. Наиболее часто причинами эксцентрической гипертрофии являются: недостаточность клапанов, когда избыточный объем растягивает полости и инициирует гипертрофию.

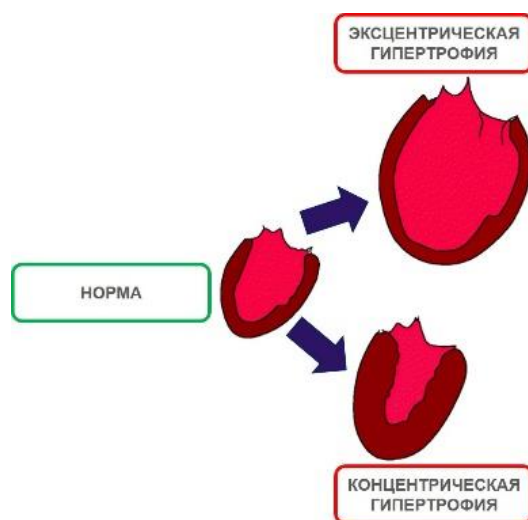


Рисунок 13. Два основных варианта ремоделирования сердца.

Описанные выше виды ремоделирования условно обратимы при ликвидации этиологического фактора. Кроме того, ингибиторы АПФ способны запускать обратное ремоделирование, нормализуя массу миокарда и геометрию полостей, при тоногенной дилатации.

Без лечения со временем ремоделирование желудочка приводит к необратимому изменению геометрии сердца: расширению полостей и истончению стенок камер сердца. Развивается миогенная дилатация, следствием которой будет обязательно нарушение насосной функции сердца. Принято выделять две группы причин необратимого ремоделирования: изменения кардиомиоцитов или изменения в межклеточном матриксе.

С одной стороны, погибают кардиомиоциты и тому есть нескольких причин:

- » продолжающееся действие этиологического фактора.
- » перегрузка объёмом и давлением из-за запуска прессорных систем и недостаточной функциональной активности депрессорных систем.
- » повреждающее действие избытка катехоламинов и тахикардии.
- » апоптоз под влиянием провоспалительных цитокинов.
- » дистрофия на фоне преобладания гипертрофии над ангиогенезом.

С другой стороны, необратимому ремоделированию способствует активация в миокарде матриксных металлопротеиназ под влиянием цитокинов. Матриксные

металлопротеиназы расщепляют коллагеновые волокна внеклеточного матрикса, что приводит к скольжению слоев миокарда, слои становятся истонченными, миокард не способен обеспечить пропульсивную функцию.

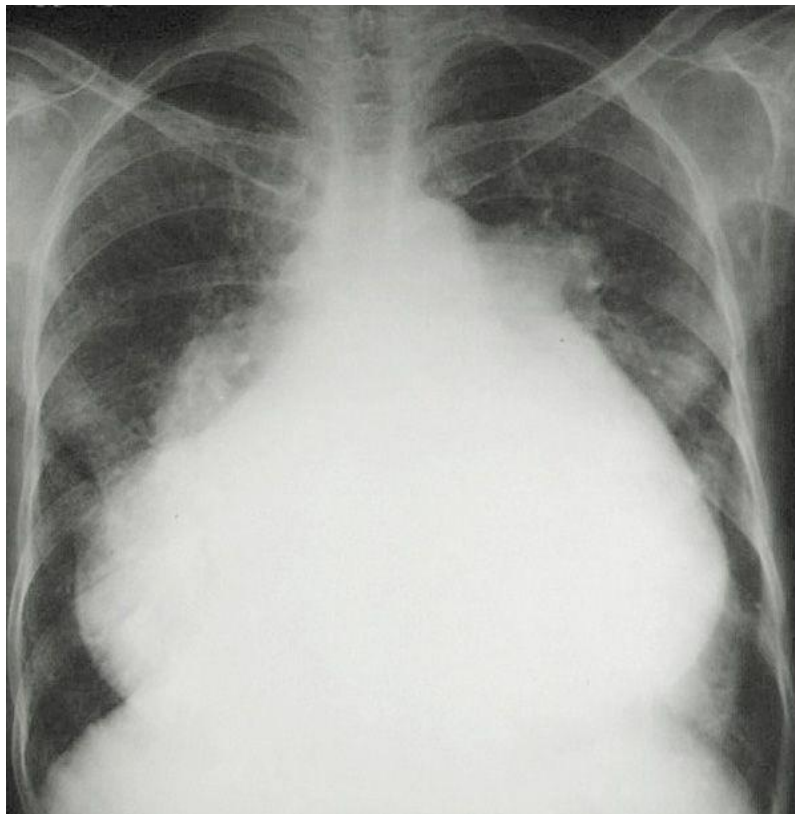


Рисунок 14. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции пациента с тотальной (бивентрикулярной) сердечной недостаточности.

Кроме того, сферическая форма и дилатация желудочка нарушают взаимное расположение папиллярных мышц, что приводит к формированию относительной недостаточности атриовентрикулярных клапанов, регургитация крови.

В целом без устранения причины сердечной недостаточности, без фармакологического вмешательства с целью разрыва путей компенсации, направленных на гипертрофию, увеличение ОПСС, ОЦК сердечная недостаточность будет неуклонно прогрессировать.

Изменение физиологических параметров внутрисердечной гемодинамики при различных формах сердечной недостаточности

Как было указано выше с позиций патогенеза принципиально деление сердечной недостаточности на сердечную недостаточность с нормальной фракцией выброса, а также с промежуточной и низкой фракцией выброса. Рассмотрим изменения внутрисердечной гемодинамики для каждой из ситуаций.

Гемодинамические характеристики сердечной недостаточности с промежуточной и низкой фракцией выброса:

- исходя из названия, очевидны главные признаки этих форм — это снижение ударного объема и фракции выброса, что влечёт гипоперфузию периферических тканей;
- низкий выброс приводит к тому, что некоторый объём крови остается в полости желудочка, что приводит к возрастанию конечно-систолического объема желудочка;
- тот излишний объём крови, который остался в конце систолы, будет дополнен кровью во время диастолы, в результате возрастёт конечно-диастолический объём, этому также будет способствовать дилатация желудочка в результате ремоделирования;
- возрастает конечно-диастолическое давление (КДД) в желудочке, т.е. давления наполнения желудочка;
- увеличится частота сердечных сокращений для удержания минутного объёма крови.

Гемодинамические характеристики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса главные изменения будут касаться не объёмов, а давления в полостях:

- значительное и раннее повышение КДД (давления наполнения) желудочка;
- малоизмененные или нормальные значения ударного объёма, минутного объёма крови и фракции выброса;
- отсутствие значительной дилатации желудочка (малоизмененный КДО);
- признаки легочной гипертензии.

Контрольные вопросы и задачи к разделу Ремоделирование миокарда

Мы рассмотрели с вами основные принципы патогенеза хронической сердечной недостаточности. Предлагаем вам ответить на вопросы ниже и решить ситуационную задачу.

Вопросы для самоконтроля

1. Что такое ремоделирование сердца?
2. Что такое негативное ремоделирование сердца? Обратимы ли изменения и до какого этапа?
3. Как меняется конечно-систолический, конечно-диастолический объёмы при хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса?

Ситуационная задача

Пациентка Л., 32 лет, поступила в клинику с жалобами на одышку смешанного характера, сердцебиение, отеки ног, увеличение живота, быструю утомляемость и мышечную слабость. Из анамнеза известно, что у пациентки была ревматическая лихорадка, у неё сформировался порок сердца (сочетанный порок митрального клапана с преобладанием стеноза).

При осмотре больная истощена, бледна, кожа цианотична, холодна на ощупь, заметна лёгкая желтушность склер. Пациентка лежит на 3 подушках. Отеки на ногах, в области поясницы, асцит, гидроторакс с обеих сторон. Сердце резко увеличено в размерах (за счёт всех границ), тоны сердца ослаблены, аритмичные, акцент и расщепление II тона над проекцией клапана легочного ствола, систолодиастолический шум на верхушке. Печень выступает из-под реберной дуги на 8 см. На ЭКГ фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма. На УЗИ сердца фракция выброса левого желудочка - 34 %, полости сердца расширены, масса миокарда выше нормы. Суточный диурез - 700 мл в сутки.

1. Какая по классификации у пациентки сердечная недостаточность?
2. Что могло быть причиной развития фибрилляции у предсердий пациентки?
3. Какой вариант гипертрофии у пациентки: концентрическая или эксцентрическая?

РАЗДЕЛ 4. ПАТОГЕНЕЗ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Перед изучением раздела попробуйте найти ответы на эти вопросы или поразмышлять над ними.

1. Какие признаки правожелудочковой сердечной недостаточности вы помните из курса пропедевтики внутренних заболеваний?
2. Какие признаки левожелудочковой сердечной недостаточности вы помните из курса пропедевтики?
3. Объясните суть 5 основных механизмов отёков вообще: гидростатического, лимфогенного, гипоонкотического, гиперосмолярного, мембраногенного.
4. Какой механизм происхождения III и IV тонов сердца?

Патогенез клинических проявлений хронической сердечной недостаточности

Слабость

Быстрая утомляемость, выраженная слабость — одни из самых неспецифичных и, вместе с тем, самых частых жалоб пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Можно выделить несколько механизмов развития слабости: хроническая гипоксия головного мозга и периферических тканей на фоне снижения фракции выброса, спазма периферических сосудов на фоне активации вазоконстрикторных систем. Вазоконстрикция сама по себе способствует развитию слабости и быстрой утомляемости, но спазм сосудов также ведёт к избыточной продукции провоспалительных цитокинов. Избыток последних вызывает инсулинорезистентность, которая будет способствовать мышечной слабости. Ещё один фактор, который может приводить к слабости — это электролитные нарушения. На фоне избыточной активности РААС появляется тенденция к гипокалиемии. Со временем вклад антидиуретического гормона увеличивается и всасывание безэлектролитной воды приведёт и к гипонатриемии.

Вследствие гипоксии головного мозга больных могут беспокоить головные боли, снижение памяти и умственной работоспособности, бессонница с последующей сонливостью и утомляемостью днем, в некоторых случаях развивается депрессия.

Сердцебиение, чувство перебоев в работе сердца

Ощущение сердцебиения чаще всего связано с синусовой тахикардией, возникающей вследствие рефлекса Бейнбриджа, избыточной активации САС, РААС.

Ощущение перебоев в работе сердца, может быть следствием высокой проаритмогенной активностью миокарда при сердечной недостаточности. Это является результатом электрической неоднородности на фоне фиброза, повреждения кардиомиоцитов, высокой активности САС

Отёки

Периферические отеки — признак правожелудочковой сердечной недостаточности. Традиционно считается, что сердечные отёки появляются на нижних конечностях, симметричны, после нажатия остается ямка. В далеко зашедших случаях ямка у пациентов сердечной недостаточностью может не оставаться, т.к. на фоне хронической гипоксии фибробласты кожи увеличивают продукцию коллагена, кожа становится плотнее. Можно выделить несколько механизмов, которые вовлечены в формирование отёков:

- увеличение гидростатического давления в венозном отделе микроциркуляторного русла большого круга кровообращения, в результате венозного застоя, избыточной активации РААС и АДГ;
- снижение онкотического давления крови, вследствие нарушения синтеза альбуминов в печени на фоне ухудшения ее кровоснабжения, синдрома мальабсорбции и плохого аппетита;
- падение клубочковой фильтрации и повышение ОЦК, вследствие нарушения кровоснабжения почек;
- повышение проницаемости сосудистой стенки на фоне гипоксии и метаболического ацидоза, а также активации провоспалительных медиаторов;
- относительная недостаточность лимфатической системы из-за увеличения количества тканевой жидкости, лимфатическая система просто не успевает дренировать такое количество жидкости; кроме того, лимфатическая система впадает в венозную систему большого круга, где на фоне правожелудочковой недостаточности повышено давление.

Усиление отёков к вечеру легко объяснимо тем, что в течение дня сердцу приходится совершать больше работы и к вечеру фракция выброса обычно падает, насосная недостаточность усугубляется. Кроме того, в течение дня пациенты больше пребывают в вертикальном положении, и гравитация усугубляет гидростатический механизм. Уже на ранних стадиях хронической сердечной недостаточности появляется никтурия, то есть преобладание ночного диуреза над дневным. Предполагается, что никтурия при хронической сердечной недостаточности обусловлена некоторым возрастанием почечного кровотока в связи с ночным снижением метаболических потребностей периферических тканей, головного мозга.

Жалобы на боли и чувство тяжести и распираания в области правого подребра появляются при увеличении печени и обусловлены растяжением глиссоновой капсулы печени. Эти жалобы появляются при преимущественно правожелудочковой сердечной недостаточности. При развитии застойных явлений в области желудка/кишечника на фоне правожелудочковой недостаточности или циркуляторной гипоксии при низком сердечном выбросе больные предъявляют жалобы на снижение аппетита, тошноту, чувство тяжести в эпигастрии, отрыжку, изжогу.

Многие больные при выраженной сердечной недостаточности жалуются на потерю массы тела, обусловленную в первую очередь активацией фактора некроза опухоли и развитием синдрома мальабсорбции (на фоне венозного застоя и низкого сердечного выброса).

Одышка

Одышка, приступы удушья, кашель — являются признаками левожелудочковой сердечной недостаточности. Застой в малом круге кровообращения, при сниженной сократимости левого желудочка, приводит к отеку альвеолярно-капиллярной мембраны, снижению способности легкого к растяжению, нарушению газообмена. Эти факторы в совокупности вызывают чувство нехватки воздуха.

Аускультация лёгких

Над проекцией легких может выслушиваться жесткое дыхание и влажные незвучные хрипы в нижних отделах легких. Это обусловлено застоем крови в малом круге кровообращения. Повышение гидростатического давления приводит к усиленной трансудации жидкой части крови — плазмы, в результате в нижних отделах легких можно выслушать упомянутые выше аускультативные феномены.

Ритм галопа

У взрослого человека наполнение левого желудочка в фазу диастолы проходит бесшумно как пассивная, так и активная фаза наполнения. Появление 3 или 4 тонов формирует характерную картину ритма галопа. S3 галоп возникает в результате низкочастотной вибрации стенки желудочка после развития дилатации, когда дряблая и тонкая стенка во время быстрого наполнения создаёт вибрации, которые формируют низкочастотный III тон. IV тон обычно можно услышать в ситуациях, когда развилась гипертрофия миокарда, жёсткий и ригидный миокард вибрирует в момент быстрого активного наполнения левого желудочка.

Контрольные вопросы и задачи к разделу Патогенез клинических проявлений хронической сердечной недостаточности

Вопросы для самоконтроля

1. Объясните патогенез плеврального выпота (трансудата) у пациентов с сердечной недостаточностью.
2. Какой механизм сердечных отёков является ведущим?
3. Почему появление галопа является признаком тяжелой сердечной недостаточности?

Ситуационная задача

Пациентка Т., 75 лет, длительно страдает артериальной гипертензией, сахарным диабетом. Больную беспокоят одышка смешанного характера при незначительной физической нагрузке, сухой кашель, редко кровохаркание, отеки нижних конечностей, увеличение в размерах живота. Пациентка отмечает постоянную

усталость, слабость.

Объективно: кожные покровы и видимые слизистые оболочки цианотичные, конечности холодные на ощупь, температура тела 36,6 °С. Яремные вены расширены, положительный венный пульс. В нижних отделах легких выслушиваются влажные незвучные хрипы. Перкуторно установлено расширение границ сердца во все стороны. Сердечный толчок разлитой, слабый. У верхушки ритм галопа S3 и выслушиваются систолический дующий шум. Такой же дующий шум выслушивается над проекцией трикуспидального клапана. Второй тон на легочной артерии усилен и расщеплен. Пульс 101 в минуту, аритмичный. АД 130/85 мм. рт. ст. Печень +3 см из-под края реберной дуги, край ровный, острый. В пологих местах живота отмечается притупление перкуторного звука.

1. Перечислите признаки правожелудочковой недостаточности у пациентки, объясните их патогенез?
2. Перечислите признаки левожелудочковой недостаточности у пациентки, объясните их патогенез?
3. Каков патогенез расширения яремных вен и положительного венозного пульса.
4. Почему у пациентки тахикардия, объясните патогенез.
5. Какой диурез у пациентки. Предположите, обоснуйте, почему вы так считаете.

РАЗДЕЛ 5 ПРИЛОЖЕНИЕ

Важные термины и понятия

Систолическая функция сердца

Систолическая функция сердца — способность сердца формировать положительное давление в артериальном русле, что обеспечивается сократимостью миокарда.

Сократимость — это мера силы сокращения миокарда, которая отражает объём крови, который сердце потенциально может выбросить в систолу, в случае если потребность в крови увеличится. Усиление сократимости носит название положительного инотропного эффекта, ослабление – отрицательного инотропного эффекта.

Ударный объём — это объём крови, которое сердце выбрасывает за одно сокращение. Это крайне вариабельный параметр, его значение колеблется от одного сердечного цикла к другому даже у одного человека. Ударный объём не позволяет в полной мере оценить сократимость, поэтому в клинике используют определение фракции выброса.

Фракция выброса — широко используемый клинический показатель, которые позволяет оценить сократимость. Рассчитывается отношением ударного объёма желудочка к его конечно-диастолическому объёму, выраженное в процентах.

$$\text{фракция выброса} = \frac{\text{ударный объём}}{\text{конечно-диастолический объём}};$$

где ударный объём = (конечно-диастолический объём — конечно-систолический объём)

Диастолическая функция сердца

Диастолическая функция — это способность сердца формировать низкое (порой отрицательное) давление в венозном русле, зависит от растяжимости миокарда, его жесткости миокарда и давления наполнения камеры сердца.

Растяжимость миокарда (комплаенс) — это податливость миокарда в ответ на наполнение камер сердца. Растяжимость в свою очередь зависит от скорости релаксации миокарда и его жесткости.

Скорость релаксации — время необходимое для полного расслабления миокарда.

Жесткость – способность миокарда сопротивляться растяжению.

Жёсткость, скорость релаксации тесно связаны. Например, гипертрофированный левый желудочек характеризуется низкой растяжимостью, что обусловлено увеличением жёсткости миокарда и замедлением скорости релаксации.

В клинике, с помощью ультразвукового исследования, врач оценивает диастолическое наполнение, скорость релаксации и жёсткость миокарда. В совокупности это позволяет оценить диастолическую функцию сердца.

Ремоделирование сердца

Ремоделирование миокарда — это изменение геометрии и функций камер сердца.

Деадаптивное ремоделирование сердца — процесс изменения геометрии и функций камер сердца, в результате патологической гипертрофии миокарда, повреждения и гибели его клеток и внеклеточного матрикса. Процесс деадаптивного ремоделирования сопровождается изменением гистоархитектоники миокарда, что приводит к его прогрессирующей дисфункции.

Преднагрузка — это мера напряжения миокарда к окончанию фазы диастолы. Преднагрузка определяется величиной конечно-диастолического объема и конечно-диастолического давления; чем они выше, тем выше преднагрузка.

Постнагрузка — это мера напряжения миокарда во время фазы систолы. Постнагрузка желудочка в основном определяется величиной давления в сосуде, берущем начало от данного желудочка.

Другие важные клинические классификации хронической сердечной недостаточности

По стадиям:

- I стадия. Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика при этом не нарушена. Наблюдается бессимптомной нарушении функций левого желудочка сердца.
- II стадия. Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики наблюдаются в одном из кругов кровообращения, симптомы выражены умеренно. Можно наблюдать адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
- IIБ стадия. Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики по обоим кругам кровообращения. Наступает деадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
- III стадия. Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов-мишеней (сердца, почек, сосудов, головного мозга,). Финальная стадия ремоделирования органов.

В 1964 г. Нью-Йоркской ассоциацией сердца (New York Heart Association — NYHA) была предложена функциональная классификация хронической сердечной недостаточности:

I ФК: пациенты с заболеванием сердца, не приводящим к ограничению физической активности. Обычная физическая активность не вызывает ни усталости, ни сердцебиения, ни одышки. Пациенты во время теста с 6 минутной ходьбой проходят 426 до 550 метров.

II ФК: пациенты с заболеванием сердца, которое вызывает небольшое ограничение физической активности. В покое пациенты чувствуют себя хорошо, однако обычная физическая нагрузка вызывает появление усталости, сердцебиения, одышки. Пациенты во время теста с 6 минутной ходьбой проходят от 300 до 425 метров.

III ФК: пациенты с заболеванием сердца, которое вызывает значительное ограничение физической активности. В покое больные чувствуют себя хорошо, однако небольшая (меньше, чем обычная) физическая нагрузка вызывает появление

усталости, сердцебиения, одышки. Пациенты во время теста с 6 минутной ходьбой проходят от 150 до 300 метров.

IV ФК: пациенты с заболеванием сердца, из-за которого они неспособны выполнить какую бы то ни было физическую нагрузку без неприятных ощущений. Симптомы сердечной недостаточности или стенокардии могут наблюдаться в покое; при любой физической нагрузке эти симптомы усиливаются. Пациенты во время теста с 6 минутной ходьбой проходят менее 150 метров.

Ресурсы для более подробного изучения доказательной базы хронической сердечной недостаточности

Если у вас возникнет желание познакомиться поближе с исследованиями, которые обсуждены в этом учебном пособии, вы можете почитать по ссылкам ниже.

О принципах оценки диастолической функции

Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Aug;30(2):474-80. doi: 10.1016/s0735-1097(97)88335-0. PMID: 9247521.

О роли тахикардии в риске сердечно-сосудистых катастроф

Здесь указаны данные о связи тахикардии и более высоким риском инфаркта миокарда, высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и других причин. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 Sep 6;372(9641):807-16. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18757088.

Исследование SHIFT (снижение частоты госпитализаций пациентов с ХСН на 25%, смертности до 26-32% в зависимости от значения фракции выброса): Borer JS, Böhm M, Ford I, Komajda M, Tavazzi L, Sendon JL, Alings M, Lopez-de-Sa E, Swedberg K; SHIFT Investigators. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J.* 2012 Nov;33(22):2813-20. doi: 10.1093/eurheartj/ehs259. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22927555; PMCID: PMC3498004.

Об эффективности ингибиторов АПФ в лечении ХСН

Мета-анализ, показавший снижение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 23%: Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995 May 10;273(18):1450-6. Erratum in: *JAMA* 1995 Aug 9;274(6):462. PMID: 7654275.

Об эффективности бета-блокаторов в лечении ХСН

Исследование US Carvedilol Study (снижение смертности пациентов с ХСН на 35%): Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002 Oct 22;106(17):2194-9. doi: 10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf. PMID: 12390947.

Исследование MERIT-HF (снижение смертности пациентов с ХСН на 34%): Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2001-7. PMID: 10376614.

Исследование CIBIS II (снижение смертности пациентов с ХСН на 34%): The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9-13. PMID: 10023943.

Исследование SENIORS (снижение смертности от всех причина на 14%): Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Böhm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(3):215-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehi115. Epub 2005 Jan 9. PMID: 15642700.

Об эффективности блокаторов неприлизина-ангиотензиновых рецепторов

Исследование PARADIGM-HF (снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций на 20%; снижение риска смерти по всем причинам на 16%): McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015.

Об эффективности антагонистов минералокортикоидных рецепторов

Исследование RALES (спиронолактон вызывает снижение общей смертности 27%, снижение смертности от ХСН на 28,4%, комбинация внезапной смерти и госпитализации на 25,5%): Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001. PMID: 10471456.

Исследование EMPHASIS-HF (эплеренон показал снижение риска смерти от

всех причин на 24%, все случаи сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций на 37%): Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011 Jan 6;364(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492. Epub 2010 Nov 14. PMID: 21073363.

Об эффективности блокаторов глюкозо-натриевого контранспортёра 2

Исследование DAPA-HF (дапаглифлозин на 17% снижает риск общей смертности, на 26% снижает кумулятивную точку – сердечно-сосудистой смертности и госпитализации из-за декомпенсации ХСН; исследование проводилось у пациентов со сниженной ФВ)

Механизмы действия блокаторов глюкозо-натриевого контранспортёра 2

Kang A, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors may offer benefit beyond diabetes. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Feb;17(2):83-84. doi: 10.1038/s41581-020-00391-2. PMID: 33361782.

Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. *Cardiovasc Res*. 2021 Jan 1;117(1):74-84. doi: 10.1093/cvr/cvaa064. PMID: 32243505.

Cardoso R, Graffunder FP, Ternes CMP, Fernandes A, Rocha AV, Fernandes G, Bhatt DL. SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun 5;36:100933. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100933. PMID: 34308311; PMCID: PMC8257984.

Рекомендации по оценке состояния камер сердца

Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003. PMID: 25559473.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология : учебник / Литвицкий П. Ф. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 864 с
2. Патологическая анатомия: национальное руководство / гл. ред. М. А. Пальцев, Л. В. Кактурский, О. В. Зайратьянц. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1264 с. - (Серия "Национальные руководства").
3. Патология: Руководство / Под ред. М.А. Пальцева, В.С. Паукова, Э.Г. Улумбекова. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 960 с.
4. Самусев, Р. П. Патофизиология. Клиническая патофизиология. Руководство к практическим занятиям / под ред. Уразовой О.И., Новицкого В.В. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 368 с.