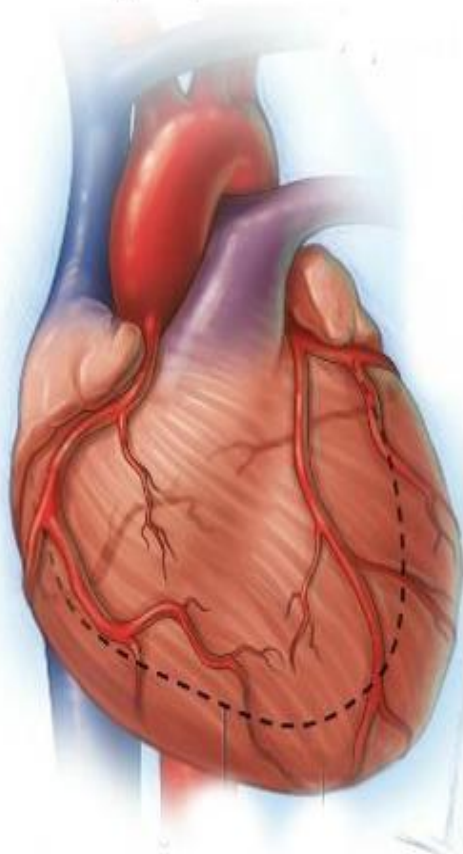


# **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**



**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**



# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

В норме сердце при относительно низком давлении во время диастолы принимает в себя кровь и при более высоком давлении в систолу проталкивает кровь вперед. Сердечная недостаточность определяется как неспособность сердца перекачивать объем крови, необходимый для обеспечения метаболических потребностей организма («систолическая дисфункция») или возможность обеспечивать эти потребности только благодаря ненормально высокому давлению заполнения полостей сердца («диастолическая дисфункция»), или за счет обоих этих механизмов. Сердечная недостаточность может быть основным проявлением практически всех болезней сердца, включая коронарный атеросклероз, инфаркт миокарда, клапанные пороки, артериальную гипертензию, врожденные пороки и кардиомиопатии.

Итак, **сердечная недостаточность** – патологическое состояние, вызванное ослаблением сократительной способности миокарда и застойными явлениями в малом или большом круге кровообращения.

Поскольку сердечная недостаточность наиболее часто развивается в условиях нарушенной функции левого желудочка, начнем с рассмотрения нормальной физиологии сокращения и расслабления миокарда, и разберем суть механизма Франка-Старлинга.

В экспериментах на изолированных фрагментах сердечной мышцы было выявлено несколько важных физиологических принципов, которые применимы и к целому сердцу. Если же мышцу сначала растягивают, а затем стимулируют, вызывая ее сокращение, общее напряжение (активное + пассивное напряжение), развиваемое миофибриллами, пропорционально длине мышцы в момент стимуляции. Иначе говоря, растягивание мышцы перед ее стимуляцией оптимизирует взаимодействие между нитями актина и миозина, увеличивая количество поперечных мостиков и силу сокращения. Кроме того, растяжение кардиомиоцитов повышает также чувствительность миофибрилл к кальцию, что еще более увеличивает силу сокращения. Соотношение между исходной длиной мышцы и развиваемой ею силой сокращения имеет огромное значения для интактного сердца: в физиологических пределах чем больше объем желудочка во время диастолы, чем больше растягиваются волокна перед стимуляцией, тем больше сила следующего сокращения. В этом **суть механизма Франка-Старлинга**, который основан на наблюдении, что желудочковый выброс увеличивается в ответ на увеличение преднагрузки (растяжения миокардиальных волокон перед сокращением).

## Факторы, определяющие сократительную функцию и сердечный выброс

В норме сердечный выброс соответствует общим метаболическим потребностям организма. Сердечный выброс (СВ) равняется произведению ударного объема (УО, количество выталкиваемой при каждом сокращении крови) на частоту сердечных сокращений (ЧСС):

$$\text{СВ} = \text{УО} \times \text{ЧСС}$$

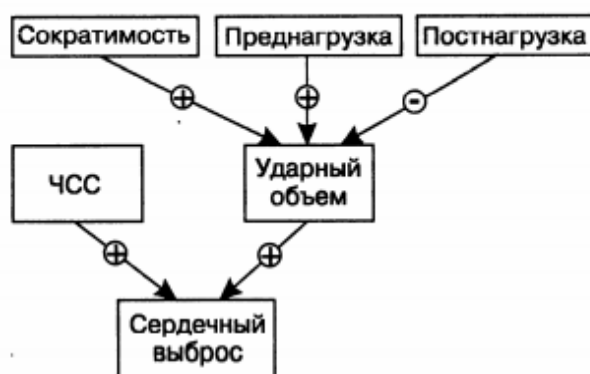


Рис. 9.2. Основные факторы, влияющие на сердечный выброс. Детерминанты ударного объема включают в себя сократимость, преднагрузку и постнагрузку. Сердечный выброс = Частота сердечных сокращений (ЧСС) × Ударный объем

## ПРЕДНАГРУЗКА

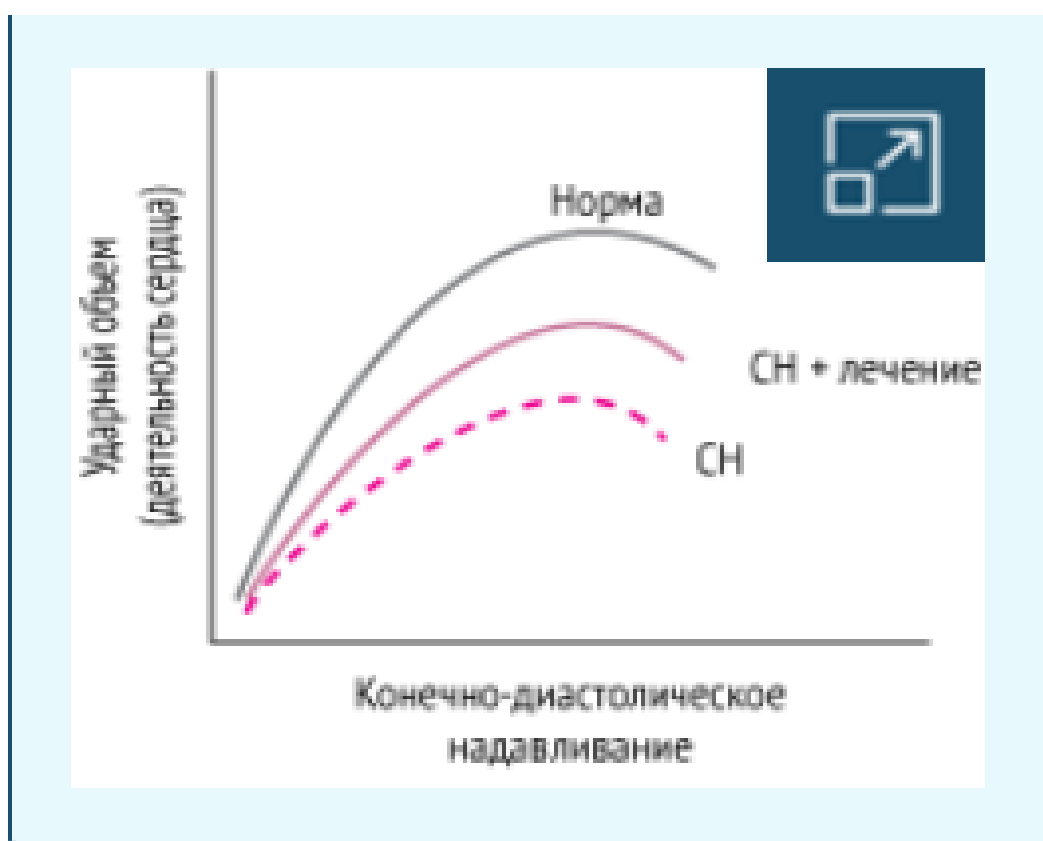
Таблица 9.1. Термины, используемые для описания работы сердца

Термин	Определение
Преднагрузка	Напряжение стенки желудочка в конце диастолы. В клиническом выражении это степень растяжения миофибрилл сразу перед сокращением; ее часто приблизительно оценивают по конечному диастолическому объему и конечному диастолическому давлению.
Постнагрузка	Напряжение стенки желудочка во время сокращения; сопротивление, которое желудочек должен преодолеть, выбрасывая свое содержимое. Ей приблизительно соответствует систолическое левожелудочковое или артериальное давление.
Сократимость (инотропный статус)	Свойство сердечной мышцы, с которым связаны не зависящие от пред- и постнагрузки изменения силы сокращения. Последняя меняется под влиянием химических и гормональных факторов (например, катехоламинов).
Ударный объем	Объем крови, выбрасываемый желудочком в систолу. (= конечный диастолический объем — конечный систолический объем).
Фракция выброса (ФВ)	Доля конечного диастолического объема, выбрасываемая желудочком во время каждой систолы (в норме 55–75%).
	$ФВ = \frac{\text{Ударный объем}}{\text{Конечный диастолический объем}}$
Сердечный выброс	Объем крови, выбрасываемой желудочком в минуту (= ударный объем × ЧСС)
Эластичность	Внутреннее свойство камеры, которое характеризует взаимосвязь ее объема и давления в ней во время заполнения. Отражает трудность или легкость, с которой камера может быть заполнена. Краткое определение:
	$\text{Эластичность} = \frac{\Delta \text{Объема}}{\Delta \text{Давления}}$

**Соотношение сила-частота** относится к явлению, при котором повторяющаяся стимуляция мышцы в определенном диапазоне частот приводит к увеличению силы сокращения. Нормальная сердечная мышца при обычной частоте сердечных сокращений демонстрирует положительное соотношение «сила-частота», поэтому более высокая частота сокращения сердечных мышц приводит к более сильному. При некоторых типах сердечной недостаточности соотношение сила-частота может стать отрицательным, так что сократимость миокарда снижается при увеличении частоты сердечных сокращений выше определенного уровня.

**Фракция выброса сердца (ФВ)** – это показатель, отражающий объем крови, выталкиваемой левым желудочком (ЛЖ) в момент его сокращения (систола)

В норме при увеличении преднагрузки (вершина волны) работа сердца увеличивается. Однако в определенной точке работа представляет собой плато, а затем снижается. При сердечной недостаточности (СН) из-за систолической дисфункции (нижняя кривая) максимальный подъем кривой смещается книзу, отражая сниженные сердечные функции при конкретной преднагрузке, и если преднагрузка возрастает, то работа сердца увеличивается в меньшей степени. При лечении (средняя кривая) работа сердца улучшается, хотя полной нормализации не происходит.



## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Причиной сердечной недостаточности может быть широкий спектр сердечно-сосудистых заболеваний. Все возможные этиологические факторы по механизму развития сердечной недостаточности можно сгруппировать на

- 1) нарушающие сократимость
- 2) повышающие постнагрузку
- 3) нарушающие заполнение желудочка.

Сердечная недостаточность, которая развивается вследствие нарушения опорожнения желудочка (из-за снижения сократимости или повышения постнагрузки) называется систолической дисфункцией, а развивающаяся вследствие нарушения диастолического расслабления или заполнения желудочка называется диастолической дисфункцией.

### **Систолическая дисфункция (сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса)**

ЛЖ сокращается слабо и опорожняется не полностью, что приводит к

- Увеличение диастолического объема и давления
- Снижению фракции выброса ( $\leq 40\%$ )

Возникают нарушения в расходовании энергии, снабжении энергией, электрофизиологических функций, развиваются нарушения сократимости с расстройствами внутриклеточного метаболизма кальция и синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Преобладание систолической дисфункции – обычное явление при сердечной недостаточности вследствие инфаркта миокарда, миокардита и дилатационной кардиомиопатии. Систолическая дисфункция может развиваться преимущественно в ЛЖ или ПЖ; недостаточность ЛЖ часто приводит к развитию недостаточности ПЖ.

Во время диастолы стойко повышенное давление в левом желудочке ретроградно через открытый митральный клапан передается на левое предсердие, а затем на легочные вены и капилляры. Повышение гидростатического давления в легочных капиллярах, достигая достаточных величин (обычно  $> 20$  мм рт. ст.), приводит к трансудации жидкости в легочный интерстиций и симптомам застоя в малом круге кровообращения.

### **Диастолическая дисфункция (сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса)**

Наполнение ЛЖ ухудшается, что приводит к

- Повышенное конечно-диастолическое давление ЛЖ в покое или во время нагрузки

- Обычно нормальный конечно-диастолический объём крови левого желудочка (LV)

Общая сократимость и, следовательно, фракция выброса остаются нормальными ( $\geq 50\%$ ).

Тем не менее, у некоторых пациентов выраженное ограничение заполнения ЛЖ может привести к неадекватно низкому конечно-диастолическому объёму и, таким образом, быть причиной низкого СВ. Повышенное давление в левом предсердии, которое появилось вследствие сопротивления повышенному давлению ЛЖ, может вызвать легочную гипертензию и лёгочную гиперемию.

Диастолическая дисфункция обычно развивается при нарушении расслабления желудочка (активный процесс), увеличении ригидности желудочка, болезнях клапанов сердца или стенозирующем перикардите. Острая ишемия миокарда также может быть причиной диастолической дисфункции, которая обуславливается недостаточным поступлением энергетических субстратов в миокард. С возрастом увеличивается сопротивление заполнению, вероятно, как из-за дисфункции кардиомиоцитов, так и из-за уменьшения их количества, а также по причине увеличения отложений коллагена в интерстиции, поэтому диастолическая дисфункция характерна для людей пожилого возраста. Диастолическая дисфункция преобладает при гипертрофической кардиомиопатии, заболеваниях, приводящих к развитию желудочковой гипертрофии (например, артериальной гипертензии, выраженном аортальном стенозе) и амилоидной инфильтрации миокарда.

## **Правожелудочковая сердечная недостаточность**

В отличие от ЛЖ, правый желудочек (ПЖ) имеет более тонкие стенки, лучше растяжим, способен наполняться кровью при довольно низком давлении и выбрасывать кровь в малый круг, преодолевая небольшое сопротивление легочных сосудов. Из-за большей растяжимости объём ПЖ может увеличиваться (например, за счёт венозного возврата) без существенного повышения давления наполнения. Очевидно, что правожелудочковая недостаточность нередко развивается при внезапном увеличении постнагрузки (т. е. при увеличении сопротивления сердечному выбросу), например, вследствие эмболии легочной артерии или тяжелого заболевания легких.

Левожелудочковая СН — наиболее частая причина развития правожелудочковой недостаточности, которая в этом случае обусловлена увеличением постнагрузки вследствие дисфункции ЛЖ и повышения сопротивления легочных сосудов. Изолированная правожелудочковая недостаточность встречается реже и, как правило, связана с увеличением постнагрузки правого желудочка, вызванным паренхиматозным заболеванием легких или поражением легочных сосудов (например — эмболией легочной артерии). Наконец, правожелудочковая недостаточность нередко наблюдается у больных со сформировавшимся легочным сердцем в результате первичного обструктивного заболевания легких.

При дисфункции правого желудочка высокое диастолическое давление ретроградно передается правому предсердию и появляются симптомы правожелудочковой

недостаточности: повышается общее венозное давление, что сопровождается выходом жидкости в межклеточное пространство с последующим появлением отеков, прежде всего периферических тканей (стопы и лодыжки у амбулаторных пациентов) и внутренних органов брюшной полости. Наиболее сильно страдает печень, но также наблюдается индурация желудка и кишечника; происходит скопление жидкости в брюшной полости (асцит). Правожелудочковая недостаточность обычно вызывает умеренное нарушение функции печени, а поврежденная печень неспособна инактивировать альдостерон, развивается вторичный альдостеронизм, который вносит свой вклад в накопление жидкости. Хронический венозный застой во внутренних органах может вызвать анорексию, синдром мальабсорбции питательных веществ и лекарств, энтеропатию с потерей белка, постоянную потерю крови через желудочно-кишечный тракт и иногда ишемический инфаркт кишечника.

## КОМПЕНСАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Развитие СН сопровождается активацией ряда компенсаторных механизмов, направленных на увеличение СВ и поддержание артериального давления на уровне, необходимом для адекватного кровоснабжения жизненно важных органов. К их числу относят:

- 1) механизм Франка-Старлинга;
- 2) гипертрофию миокарда
- 3) нейрогуморальную активацию.

### Механизм (закон) Франка—Старлинга

По закону Франка—Старлинга, сократимость миофибрилл пропорциональна их первоначальному растяжению, следовательно, увеличение конечно-диастолического объема ЛЖ способствует увеличению ударного объема, более полному освобождению полости желудочка от крови во время систолы и поддержанию нормального СВ. Вместе с тем, возможности этого компенсаторного механизма ограничены. То есть после преодоления плато рост конечно-диастолического объема не будет вызывать прежнего увеличения СВ.

### Гипертрофия левого желудочка

Сердечная недостаточность сопровождается усилением напряжения стенки ЛЖ, что может быть связано как с дилатацией (увеличением размеров) полости желудочка, так и с необходимостью создания более высокого диастолического давления, способного преодолеть избыточную постнагрузку (например, при СН, вызванной аортальным стенозом или артериальной гипертензией). Длительное увеличение напряжения стенки ЛЖ (в сочетании с активацией нейроэндокринных систем, см. ниже) способствует развитию гипертрофии миокарда (т. е. увеличению массы ЛЖ, обусловленному пролиферацией кардиомиоцитов и отложением большого количества внеклеточного

матрикса). Увеличение массы миофибрилл является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание силы сокращения миокарда и снижение напряжения в стенке ЛЖ (толщина стенки желудочка является одним из параметров, определяющих величину напряжения).

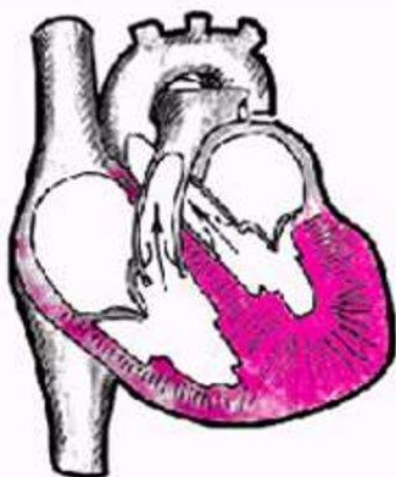
Однако гипертрофия миокарда приводит к увеличению жесткости (снижению эластичности) стенок ЛЖ, и в результате действия этого компенсаторного механизма неизбежно повышается не только диастолическое давление ЛЖ, но и давление в левом предсердии и легочных сосудах.

Тип гипертрофии миокарда зависит от того, подвергается ли ЛЖ длительной перегрузке объемом или давлением. При дилатации ЛЖ вследствие перегрузки объемом (например, при митральной или аортальной регургитации) усиливается синтез новых саркомеров, которые располагаются последовательно относительно старых саркомеров. Как следствие, утолщение стенки ЛЖ сопровождается пропорциональным расширением полости желудочка, и такая гипертрофия называется эксцентрической.

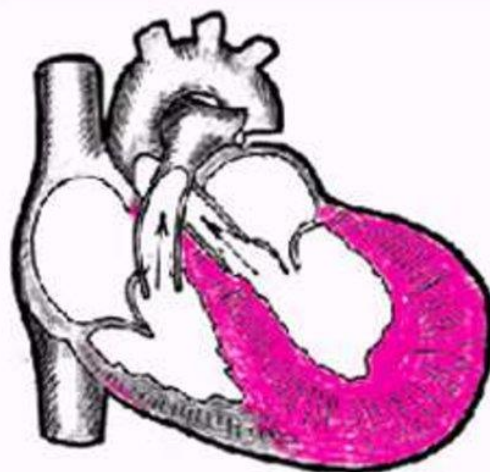
При длительной перегрузке давлением (артериальная гипертензия, аортальный стеноз) синтезированные саркомеры располагаются параллельно старым, такую гипертрофию миокарда называют концентрической. Концентрическая гипертрофия миокарда характеризуется утолщением стенки ЛЖ без пропорционального увеличения полости желудочка и может приводить к значительному снижению напряжения в стенке ЛЖ.

## **Концентрическая (а) и эксцентрическая (б) гипертрофия миокарда ЛЖ при ГБ**

а)



б)





## Нейрогормональная активация

Стимуляция нейроэндокринных систем является одним из основных компенсаторных механизмов при СН, который включает в себя:

- 1) симпатическую нервную систему
- 2) ренин-ангиотензиновую систему
- 3) усиление продукции антидиуретического гормона (АДГ) в ответ на снижение сердечного выброса.

Активация этих систем необходима, в том числе, для повышения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и поддержания нормального уровня артериального давления (АД), несмотря на снижение СВ.

Поскольку уровень АД равен произведению СВ на ОПСС:

$$\text{АД} = \text{СВ} \times \text{ОПСС},$$

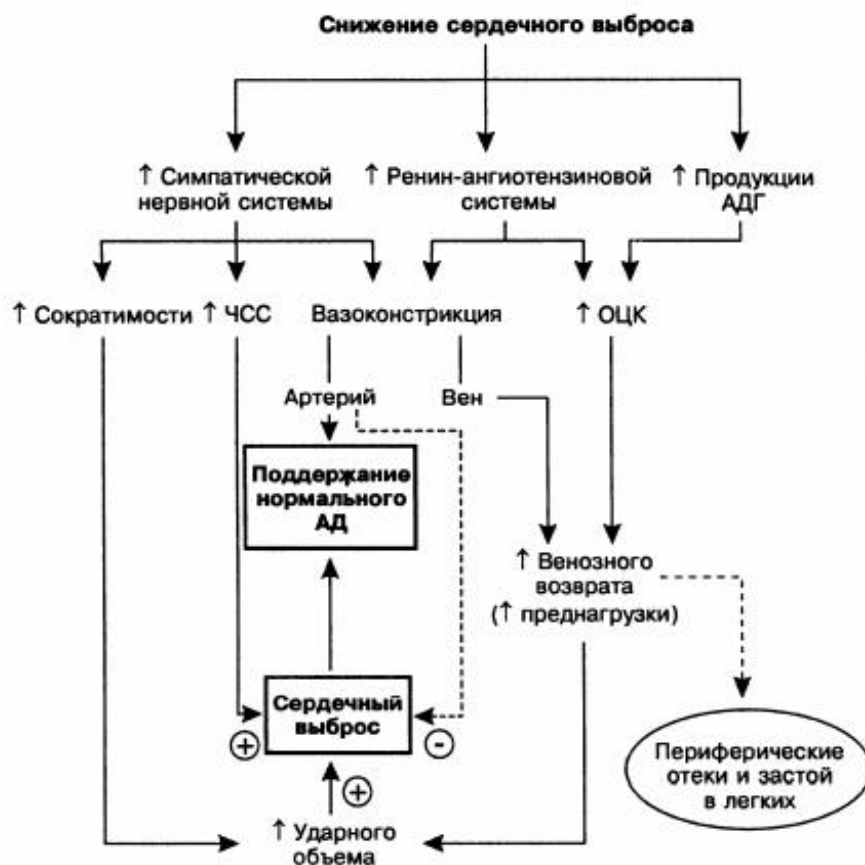
увеличение ОПСС позволяет компенсировать снижение СВ и поддерживать практически нормальное АД на начальных стадиях СН. Кроме того, активация нейроэндокринных систем сопровождается задержкой натрия и воды в организме, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови (ОЦК), преднагрузки и, в соответствии с законом Франка-Старлинга, — к увеличению СВ.

Несмотря на положительные, «компенсаторные» эффекты нейроэндокринной стимуляции, длительная активация указанных систем неизбежно ведет к усугублению СН.

## СИМПАТИЧЕСКАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Уменьшение СВ на фоне СН воспринимается барорецепторами каротидного синуса и дуги аорты как сигнал, свидетельствующий о снижении перфузионного давления.

Барорецепторы, активность которых прямо пропорциональна величине АД, передают соответствующую информацию по волокнам 9 и 10 пары черепномозговых нервов в вазомоторный центр продолговатого мозга, в результате чего симпатический тонус сердца и сосудов повышается, а парасимпатический — снижается. Повышение симпатического тонуса сопровождается тахикардией, усилением сократимости ЛЖ и сужением кровеносных сосудов вследствие активации бета-адренорецепторов системных вен и артерий (рис. 9.9). Увеличение частоты сердечных сокращений и сократимости ЛЖ непосредственно способствует повышению СВ. Такой же положительный эффект первоначально оказывает и сужение кровеносных сосудов. Так, при сужении вен усиливается венозный возврат, повышается преднагрузка ЛЖ и, по закону Франка-Старлинга, увеличивается СВ. Сужение мелких артерий приводит к повышению ОПСС и, следовательно, способствует поддержанию АД (напомним, что  $\text{АД} = \text{СВ} \times \text{ОПСС}$ ).



**Рис. 9.9.** Снижение сердечного выброса и уровня артериального давления при сердечной недостаточности сопровождается нейрогормональной активацией. Повышение симпатического тонуса, активация ренин-ангиотензиновой системы и усиление продукции антидиуретического гормона способствуют поддержанию нормального сердечного выброса и артериального давления (квадраты). Вместе с тем, активация этих компенсаторных механизмов сопровождается такими неблагоприятными последствиями (пунктирная линия), как увеличение постнагрузки вследствие выраженного сосудосуживающего действия (что может приводить к снижению сердечного выброса) и избыточной задержкой воды в организме, что нередко является причиной периферических отеков и застоя в легких. АД — артериальное давление; АДГ — антидиуретический гормон; ОЦК — объем циркулирующей крови; ЧСС — частота сердечных сокращений

## РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА

Активность ренин-ангиотензиновой системы у больных с СН повышена (рис. 9.9).

Основными факторами, стимулирующими секрецию ренина юстагломерулярными клетками почек у больных являются

- 1) снижение перфузионного давления в почечной артерии вследствие уменьшения СВ
- 2) снижение концентрации натрия в macula densa (плотном пятне) дистального отдела нефрона в результате изменения показателей внутрпочечной гемодинамики
- 3) прямая стимуляция юстагломерулярных Бетта-2-адреноренепторов при повышении тонуса симпатической нервной системы.

Ренин катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II (АII) — соединение, оказывающее выраженное сосудосуживающее действие. Повышение уровня АII сопровождается увеличением ОПСС, что также способствует поддержанию АД. Кроме того, АII может увеличивать объем циркулирующей крови (ОЦК),

- 1) связываясь с рецепторами центра жажды в гипоталамусе и стимулируя потребление воды и
- 2) действуя на клетки коры надпочечников, усиливая секрецию альдостерона — гормона, регулирующего реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах почек.

Повышение ОЦК сопровождается увеличением преднагрузки, что по закону Франка-Старлинга приводит к повышению СВ.

### АНТИДИУРЕТИЧЕСКИЙ ГОРМОН

У многих больных с СН в плазме крови повышен уровень антидиуретического гормона (АДГ) задней долей гипофиза. В регуляции уровня АДГ важную роль играют барорецепторы левого предсердия и артерий, а также изменение концентрации АII в плазме крови. Антидиуретический гормон усиливает реабсорбцию воды в дистальных почечных канальцах, что сопровождается увеличением ОЦК, повышением преднагрузки и СВ.

## НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ

Сердечная недостаточность сопровождается изменением структуры кардиомиоцитов и нарушением многих биохимических процессов, протекающих в этих клетках. Так, механическое напряжение стенки ЛЖ и нейрогуморальная активация, т. е. процессы, вызывающие гипертрофию миокарда, приводят к нарушению экспрессии генов, кодирующих сократительные белки, компоненты ионных каналов, ферменты, рецепторы клеточных мембран, вторичные посредники и пр. По данным экспериментальных исследований, изменения внутриклеточных структур кардиомиоцитов ведут к нарушениям депонирования ионов кальция в саркоплазматическом ретикулуме, снижению чувствительности миофибрилл к ионам кальция, разобщению процессов возбуждения и сокращения, нарушениям метаболизма энергии и пр. Полагают, что дисфункция кардиомиоцитов при СН обусловлена в первую очередь:

- 1) нарушением внутриклеточного метаболизма кальция и/или
- 2) изменением процессов биосинтеза и расщепления макроэргических фосфорных соединений.

## **ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ**

Возрастные изменения в сердце и сердечно-сосудистой системе увеличивают риск развития сердечной недостаточности. По мере старения увеличивается количество интерстициального коллагена в миокарде, периоды напряжения и релаксации миокарда пролонгируются. Эти изменения приводят к значимому снижению диастолической функции левого желудочка даже у здоровых пожилых людей. С возрастом наблюдается незначительное снижение систолической функции. Возрастное снижение ответа миокарда и сосудов на бета-адренергическую стимуляцию в дальнейшем нарушает способность сердечно-сосудистой системы адекватно отвечать на повышение нагрузки.