

БИОМЕХАНИКА СЕРДЦА. ФИЗИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЦА И ПАТОГЕНЕЗ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сердце является одним из беспрерывно, постоянно и регулярно работающих органов нашего организма. Оно начинает пульсировать задолго до рождения в первые недели эмбриональной жизни.

Н. Попова-Латкина (БМЭ, 1957)

Перед тем как приступить к обсуждению патогенеза сердечной недостаточности, будет уместен краткий экскурс в морфофункциональную организацию работы сердца.

В сердечной мышце выделяют несколько морфофункциональных разновидностей кардиомиоцитов: 1) сократительные (типичные, рабочие), составляющие 99% массы миокарда; 2) проводящие (атипичные, специализированные), среди которых различают округлые Р-клетки (от англ. *pale* — бледный), обладающие способностью периодически генерировать электрические импульсы, и клетки Пуркинье; 3) переходные (*transitional*) (Т-клетки), обеспечивающие взаимодействие различных типов кардиомиоцитов; 4) секреторные кардиомиоциты, выполняющие эндокринную функцию (в частности, секретирующие предсердный натрийуретический пептид). В разделе 4.1. пособия будут обсуждаться структура и функция исключительно сократительных кардиомиоцитов.

4.1. Структура и функция сократительного (рабочего) кардиомиоцита

Как известно, миокард состоит из отдельных поперечно-полосатых мышечных клеток (*волокон*), диаметр которых в норме составляет 10–15 мкм (клетки «рабочего» миокарда предсердий отличаются от соответствующих клеток желудочка сво-

ми малыми размерами — диаметр около 5 мкм), а длина — 30–60 мкм (рис. 4.1а) [2]. Несмотря на то что миокард не имеет симпластического строения (в отличие от скелетной мускулатуры), отдельные кардиомиоциты структурно и функционально тесно связаны друг с другом посредством вставочных дисков. Степень механической связи определяют находящиеся в области вставочного диска десмосомы и интердигитации, а эффективность функционального взаимодействия — щелевые контакты (*gap junctions*), или нексусы, где мембраны соседних клеток, пронизанные ионными каналами, находятся на очень малом (2–3 нм) расстоянии. Строение межклеточных контактов обеспечивает низкое сопротивление и свободную передачу

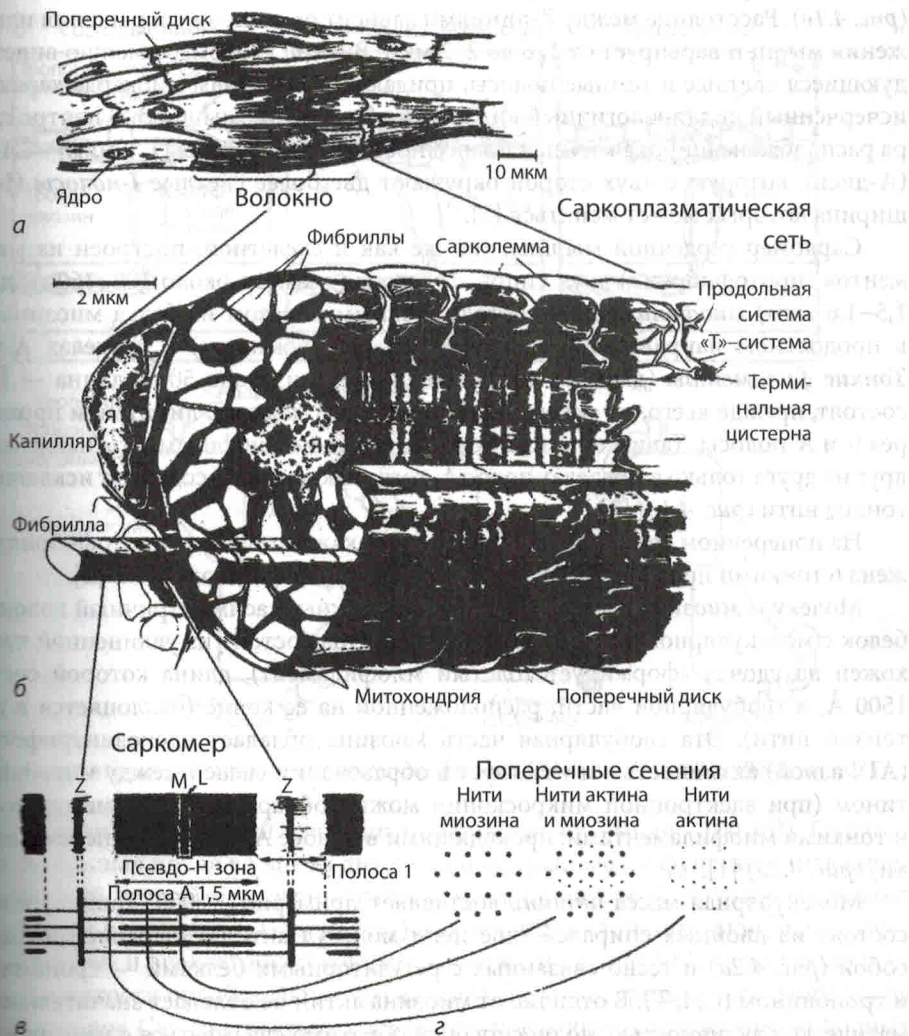


Рис. 4.1. Микроскопическая структура сердечной мышцы (E. Braunwald и соавт., 1976; цит. по [1]): а — изображение миокарда при световой микроскопии; б — изображение клетки миокарда, полученное на основании электронных микрофотографий; в — саркомер миофибриллы, схематически изображены миофиламенты; г — схема структуры поперечного сечения саркомера (каждый толстый филамент окружен шестью тонкими нитями). Я — ядро

электрического сигнала с одного волокна на другое (возбуждение, возникшее в одной точке миокарда, охватывает его целиком) [3].

Каждое волокно включает в себя множество пересекающихся и соединенных между собой **миофибрилл** (клетка среднего размера содержит их около 100), которые идут на всем протяжении волокна и, в свою очередь, состоят из периодически повторяющихся структур — **саркомеров** (рис. 4.1б). В цитоплазме между миофибриллами располагаются одно центрально расположенное ядро (длина около 10 мкм), многочисленные митохондрии и внутриклеточные системы мембран [1, 2].

Каждый саркомер, являющийся структурной и функциональной единицей мышечных сокращений, ограничен с двух сторон темными линиями, так называемыми **Z-линиями** (рис. 4.1в). Расстояние между Z-линиями зависит от степени сокращения или растяжения мышц и варьирует от 1,6 до 2,2 мкм. Внутри саркомера можно видеть чередующиеся светлые и темные полосы, придающие волокнам миокарда характерный исчерченный вид (аналогичный вид имеют и скелетные мышцы). В центре саркомера расположена широкая темная полоса постоянной ширины (1,5 мкм) — **A-полоса** (A-диск), которую с двух сторон окружают две более светлые **I-полосы** (I-диски), ширина которых может меняться [1].

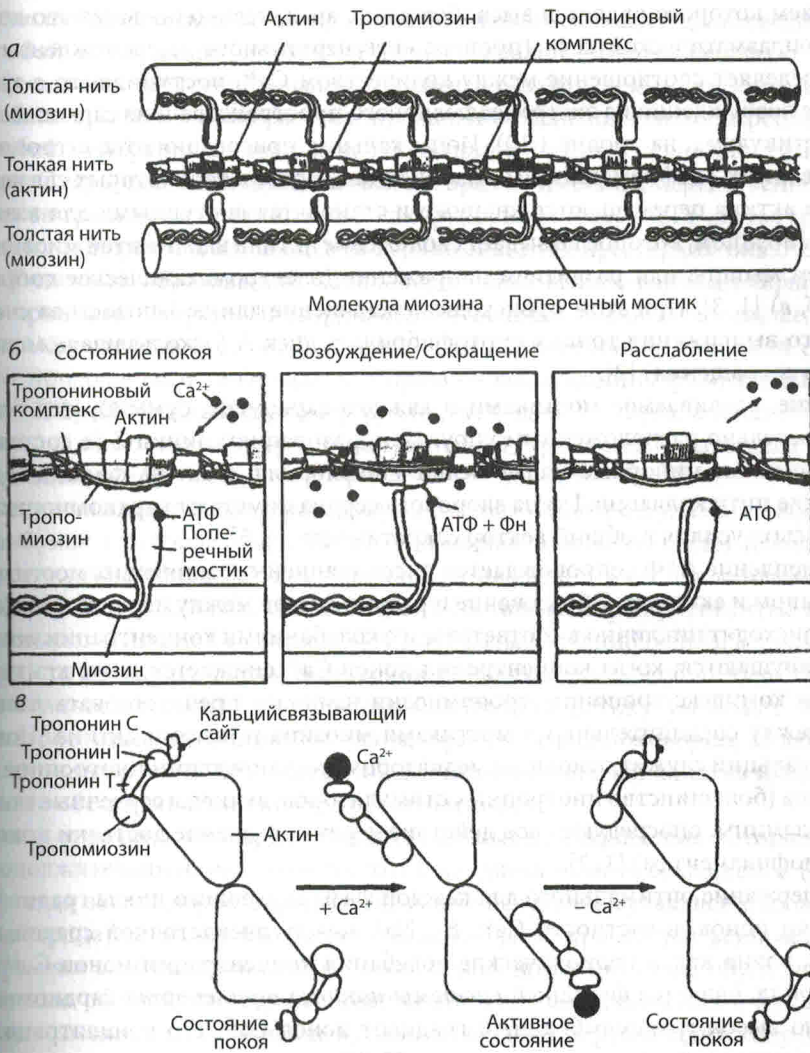
Саркомер сердечной мышцы, так же как и скелетной, построен из миофиламентов (протофибрилл) двух типов. **Толстые** (диаметр около 100–160 Å, длина — 1,5–1,6 мкм) **миофиламенты** состоят главным образом из белка миозина и идут в продольном направлении (к периферии они сужаются) в пределах A-полосы. **Тонкие филаменты** (диаметр составляет приблизительно 50 Å, длина — 1,0 мкм) состоят, прежде всего, из актина. Они протянуты между Z-линиями и проходят через I- и A-полосы. Таким образом, толстые и тонкие миофиламенты накладываются друг на друга только в пределах полос A, тогда как полосы I содержат исключительно тонкие нити (рис. 4.1в) [2].

На поперечном срезе (рис. 4.1г) видно, что каждая толстая протофибрилла окружена 6 тонкими протофибриллами, а каждая тонкая — 3 толстыми [2].

Молекула **миозина** представляет собой сложный, асимметричный волоконистый белок с молекулярной массой около 500 000. Она состоит из удлинённой части, похожей на удочку (формирует толстый миофиламент), длина которой составляет 1500 Å, и глобулярной части, расположенной на ее конце (отклоняется в сторону тонкой нити). Эта глобулярная часть миозина обладает аденозинтрифосфатной (АТФазной) активностью и участвует в образовании связей между миозином и актином (при электронной микроскопии можно обнаружить, что между толстыми и тонкими миофиламентами, проходящими в полосе A, тянутся поперечные мостики) (рис. 4.2а) [1].

Молекулярная масса **актина** составляет примерно 47 000. Тонкие филаменты состоят из двойных спиралей (две цепи молекул актина), переплетенных между собой (рис. 4.2а) и тесно связанных с регуляторными белками — тропомиозином и тропонином (С, I, Т). В отличие от миозина актин не обладает значительной энзиматической активностью, но он способен обратимо связываться с миозином в присутствии АТФ и ионов магния, которые активируют АТФазу миозина [1].

В расслабленной мышце взаимодействие актина и миозина подавляется тропомиозином. Как известно, в покое клетка миокарда поляризована, т.е. внутренняя поверхность мембраны имеет отрицательный заряд по отношению к наружной по-



4.2. Схема взаимодействия сократительных белков (А.М. Katz, V.E. Smith, 1984; цит по [1])

ности (трансмембранный потенциал составляет от -80 до -100 мВ). Отрицательный потенциал покоя во время диастолы поддерживается функционированием вызываемой натрий-калиевой помпы, которая с затратой энергии постоянно «выкачивает» ионы натрия («изгоняет») и калия через клеточную мембрану (соотношение внутри- и внеклеточной концентрации калия равно 30:1, тогда как во внеклеточной жидкости преобладают ионы натрия). В свою очередь, в состоянии покоя количество ионов Ca^{2+} вне клетки значительно превышает содержание свободных Ca^{2+} внутри нее. Во время плато потенциала действия (фаза 2), наступающего за фазами деполяризации (в этот момент заряд внутри клетки становится положительным и его величина колеблется от $+20$ до $+30$ мВ) и быстрой реполяризации возникает транссарколемное движение ионов Ca^{2+} через медленные каналы,

следствием которого является высвобождение значительно больших его количеств из саркоплазматической сети (процесс «регенеративного высвобождения» ионов Ca^{2+} определяет соотношение между количеством Ca^{2+} , поступившего в клетку в время ее возбуждения из экстрацеллюлярного пространства и из саркоплазматического ретикулума, на уровне 1:10). Ионы кальция присоединяются к тропонину, что приводит к конформационным изменениям, в результате которых связывающие мостики актина перемещаются кнаружи и становятся доступными для взаимодействия с миозином, которое вызывает скольжение актина вдоль нитей миозина с укорочением мышцы или развитием напряжения (электромеханическое сопряжение, рис. 4.2б, в) [1, 3]. При этом происходит уменьшение длины I-полосы за счет более глубокого выдвигания тонких протофибрилл в диск А («скользящая» модель мышечного сокращения) [2].

Усилие, развиваемое мостиками в каждом саркомере, суммируется благодаря последовательно расположенным упругим образованиям линий Z (в состав входят так называемые минорные малые белки миофибрилл: α -актин, филамин, десмин) [2]. Тонкие нити коллагена I типа здорового сердца помогают кардиомиоцитам объединять свои усилия в общий вектор сократимости [4, 5].

Расщепление АТФ сопровождается диссоциацией соединяющих мостиков между миозином и актином. Образование и разрыв связей между нитями актина и миозина происходят циклично в соответствии с колебаниями концентрации ионов Ca^{2+} . Связи нарушаются, когда концентрация ионов Ca^{2+} снижается ниже критического уровня и комплекс тропонин–тропомиозин начинает препятствовать взаимодействию между соединительными мостиками миозина и нитями актина. Ионизированный кальций служит основным медиатором, регулирующим инотропное состояние сердца (большинство инотропных стимуляторов, включая сердечные гликозиды и катехоламины, опосредуют свое действие через повышение доставки ионов кальция к миофиламентам) [1, 2].

Поддержание оптимального для каждой фазы сердечного цикла градиента концентрации ионов, в частности Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , между внеклеточной средой и цитоплазмой, равно как и периодические колебания концентрации ионов Ca^{2+} вблизи миофибрилл, является функцией *системы ионного транспорта* кардиомиоцитов. Особенно высок трансмембранный градиент ионов Ca^{2+} : его концентрация в митохондриальной оплазме покоящихся клеток примерно в 20 000 раз меньше, чем во внеклеточной среде. Основными компонентами системы ионного транспорта кардиомиоцита являются сарколема (клеточная оболочка), саркоплазматический ретикулум и митохондрии [2].

Сарколема представляет собой 3-слойное образование. Внутренний, самый тонкий слой (около 8 нм) состоит из фосфолипидов и мало отличается от подобных образований в других типах клеток (его именуют плазматической мембраной). Ведущую роль в создании необходимых концентраций ионов с внешней стороны плазматической мембраны играет гликокаликс (название получил из-за наличия в его составе мукополисахаридов) с его поверхностным (расположен ближе к плазматической мембране; толщина около 20 нм) и внешним (толщина около 30 нм) слоями. Гликокаликс покрывает не только наружную сторону клетки, но и (в отличие от клеток скелетных мышц) распространяется на поверхность поперечных tubuli, проникающих вглубь кардиомиоцитов (см. ниже) [2].

ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Noli nocere

7.1. Общие принципы лечения хронической сердечной недостаточности

7.1.1. Этиотропная терапия и устранение непосредственных причин декомпенсации сердечной деятельности. Первичная профилактика симптомной хронической сердечной недостаточности

Если болезнь не определена, невозможно и лечить ее.

Мухаммед Аззахири Ас-Самарканди (XII в.)

При разработке индивидуальной тактики лечения следует учитывать этиологию неоднородность группы больных ХСН. Правильно подобранное **лечение основного заболевания**, лежащего в основе ХСН, во многих случаях может значительно уменьшить выраженность проявлений сердечной декомпенсации, а иногда полностью избавить от них пациента (например, после успешной хирургической коррекции порока сердца) [1]. В первую очередь речь идет о лечении ишемии миокарда, предотвращение реинфарктов, тщательное выявление и активное лечение лиц с артериальной гипертонией, устранение причин специфического поражения миокарда, своевременная коррекция патологии клапанов и пороков сердца [2]. В клинической ситуации, когда в связи с наличием тяжелой недостаточности кровообращения радикальное лечение основного заболевания невозможно, терапия должна быть направлена на уменьшение клинических проявлений ХСН и создание условий, которые бы позволили вновь вернуться к вопросу об этиотропном лечении [1].

К сожалению, несмотря на понимание того, что без воздействия на причину ХСН во многих случаях трудно рассчитывать на положительные результаты лечения, формат настоящего издания не позволяет нам, хотя бы и остановиться на вопросах лечения основных нозологических форм, ведущих к развитию сердечной недостаточности. Позволим себе только привести рекомендации АКК/ААС по профилактике манифестной сердечной недостаточности с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так как специально назначенная больным с высоким риском развития сердечной недостаточности и бессимптомной стадией ХСН (стадии А и В по классификации АКК/ААС) грамотная этиотропная и патогенетическая терапия если и не предотвращает случаев развития сердечной декомпенсации, то по крайней мере в значительной степени отодвигает ее дебют. Иными словами, с учетом того, что на сегодняшний день существуют эффективные методы лечения многих потенциальных причин развития миокарда и уменьшения тяжести повреждения, основной задачей является не столько лечение уже имеющейся ХСН, сколько предотвращение ее развития.

Рекомендации экспертов АКК/ААС имеют следующий формат [3–5].

Класс I: достоверные доказательства и/или единогласие в том, что процедура/терапия полезна и эффективна.

Класс II: имеются противоречивые данные или различные мнения относительно полезности/эффективности процедуры или терапии.

Класс IIa: большая часть доказательств или мнений склоняется в пользу полезности/эффективности процедуры или терапии.

Класс IIb: меньшая часть доказательств или мнений склоняется в пользу полезности/эффективности процедуры или терапии.

Класс III: достоверные доказательства и/или единогласие в том, что процедура или терапия бесполезна/неэффективна, а в некоторых случаях может быть вредна.

Данные, на которых базируются рекомендации экспертов АКК/ААС, по уровню доказательности ранжируются следующим образом [4, 5]: уровень доказательности **A** — данные получены в нескольких рандомизированных клинических исследованиях; уровень доказательности **B** — данные получены в одном рандомизированном клиническом исследовании или в нерандомизированных исследованиях; уровень доказательности **C** — основным источником рекомендаций является согласованное мнение экспертов. Естественно, в максимальной степени можно доверять рекомендациям, основанным на совпадающих результатах нескольких рандомизированных клинических контролируемых исследований. Между тем многие из тех «функциональных клиницистов», которые беспрестанно говорят о медицинской практике, основанной на доказательствах (так называемой «доказательной медицине»), в самом деле в большей степени доверяют иногда известному только им мнению авторитетного эксперта [8]. Достаточно низкая приверженность врачей всех специальностей современным принципам терапии ХСН, эффективность которых была доказана в крупных контролируемых испытаниях, отмечена и в Рекомендациях Европейского общества кардиологов, что требует еще больших образовательных усилий [2].

Рекомендации, касающиеся больных с высоким риском развития ХСН (стадия А). Учитывая основные факторы риска, на стадии А для снижения риска развития ХСН эксперты АКК/ААС (2013) предлагают следующие основные направления профилактики, которые в соответствии с наличием достоверных доказательств

или единогласия в том, что такая профилактика эффективна в плане предотвращения развития ХСН, можно отнести к I классу [4]:

- 1) контроль за артериальной гипертензией и так называемыми липидными нарушениями в соответствии с современными рекомендациями (уровень доказательности A);
- 2) другие факторы, многократно увеличивающие риск развития ХСН (в частности, ожирение, сахарный диабет, курение, применение кардиотоксических препаратов), должны корректироваться или элиминироваться (уровень доказательности C).

Как известно, артериальная гипертензия (как повышение АДс, так и АДд) является главным фактором риска развития ХСН (в том числе с сохранной ФВ ЛЖ) в любом возрасте, а долговременная терапия систолической и диастолической гипертензии (подчеркивается значение антигипертензивной терапии, основанной на диуретиках) ассоциируется со снижением риска ХСН на 50% [4]. При этом наибольшую пользу от гипотензивных препаратов получают пожилые пациенты. Наиболее эффективно развитие ХСН у пациентов с артериальной гипертензией предотвращают ИАПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, диуретики и блокаторы α -адренорецепторов (препараты этих групп более предпочтительны, чем блокаторы кальциевых каналов и блокаторы α -адренорецепторов) [4, 6].

Агрессивная терапия статинами также способна существенно уменьшить риск ХСН у пациентов с гиперлипидемией (в такой клинической ситуации оказываются полезными и ИАПФ) [4].

Для контроля уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом (у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина, превышающим 10,5%, риск ХСН в 4 раза выше, чем у таковых со значением обсуждаемого показателя менее 6,5% [4]) следует использовать препараты, улучшающие чувствительность тканей к инсулину, в частности метформин (суточная доза 500–3000 мг, разделенная на 1–2(3) приема), имеющий преимущества перед другими сахароснижающими средствами [7]. В соответствии с пятым выпуском руководства «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», опубликованным в 2011 г. в приложении к 3 номеру научно-практического медицинского журнала «Сахарный диабет», выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений сахарного диабета и риска тяжелой гипогликемии. Впрочем, в шестом выпуске данного документа¹ целевые показатели контроля углеводного обмена не изменились. Так, для пациентов без тяжелых осложнений сахарного диабета и низким риском тяжелой гипогликемии в молодом возрасте в качестве целевого уровня гликированного гемоглобина указывается значение $< 6,5\%$, в среднем возрасте — $< 7,0\%$, а в пожилом возрасте или ожидаемой продолжительности жизни менее 5 лет — $< 7,5\%$. Для больных с наличием тяжелых осложнений сахарного диабета и высоким риском тяжелой гипогликемии в молодом возрасте в качестве целевого уровня гликированного гемоглобина указывается значение $< 7,0\%$, в среднем возрасте — $< 7,5\%$, а в пожилом возрасте или ожидаемой продолжительности жизни менее 5 лет — $< 8,0\%$.

Рекомендации, касающиеся больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ (классификация В). На стадии В ХСН эксперты АКК/ААС рекомендуют все мероприятия,

предлагаемые для пациентов с высоким риском развития ХСН (особенно контроля артериального давления у пациентов с гипертрофией ЛЖ и корригирующей терапией статинами) [4]. При этом рекомендации имеют формат [4].

Класс I

1. Всем больным, у которых в анамнезе (в недавнем или отдаленном прошлом) есть упоминание об ИМ или об остром коронарном синдроме и снижении ФВ ЛЖ, должен быть назначен ИАПФ, для того чтобы предотвратить манифестацию ХСН (это касается в первую очередь периндоприла и рамиприла [7]) и уменьшить смертность. При непереносимости ИАПФ показаны антагонисты рецепторов к ангиотензину II, если нет соответствующих противопоказаний (уровень доказательности В).

2. Всем больным, у которых в анамнезе (в недавнем или отдаленном прошлом) есть упоминание об ИМ или об остром коронарном синдроме и снижении ФВ ЛЖ, должен быть назначен блокатор β -адренорецепторов, для того чтобы уменьшить смертность (уровень доказательности В).

3. Всем больным, у которых в анамнезе (в недавнем или отдаленном прошлом) есть упоминание об ИМ или об остром коронарном синдроме, должен быть назначен препарат из группы статинов для профилактики развития манифестной ХСН и кардиоваскулярных событий, уровень доказательности А).

4. У пациентов без инфаркта миокарда в анамнезе, которые имеют структурные изменения сердца, включающие гипертрофию ЛЖ, необходимо проводить лечение артериальной гипертензии в соответствии с современными рекомендациями для профилактики развития манифестной ХСН (уровень доказательности А).

5. ИАПФ должны применяться у всех пациентов с бессимптомным снижением ФВ ЛЖ (для профилактики развития манифестной ХСН) даже при отсутствии ИМ в анамнезе (уровень доказательности А).

6. Блокаторы β -адренорецепторов показаны всем пациентам с бессимптомным снижением ФВ ЛЖ (для профилактики развития манифестной ХСН) даже при отсутствии ИМ в анамнезе (уровень доказательности С).

Класс IIa

1. Для предотвращения внезапной смерти установка имплантируемого кардиовертера-дефибрилятора целесообразна больным с бессимптомной ишемической кардиомиопатией, у которых в течение 40 дней после ИМ ФВ ЛЖ не превышает 40% и ожидаемая продолжительность жизни с хорошим функциональным (ранее в течение года) статусом по NYHA) статусом на фоне соответствующей терапии превышает один год (уровень доказательности В).

Класс III

1. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов с негативным инотропным эффектом могут навредить пациентам, перенесшим ИМ, у которых ФВ ЛЖ снижена и нет симптомов ХСН (уровень доказательности С).

В случае рефрактерной артериальной гипертензии следует рассмотреть вопрос о возможности назначения спиронолактона (25 мг/сут) в качестве дополнения к антигипертензивной терапии, основанной на диуретиках. Терапия эплереноном в комбинации с эналаприлом также обеспечивает редукцию массы миокарда ЛЖ. ИАПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II наиболее эффективно снижают частоту развития ХСН среди пациентов с сахарным диабетом второго типа [4].

Не меньшее значение, чем этиотропная терапия, имеют лечебные мероприятия, направленные на *устранение некоторых провоцирующих факторов* — непосредственных причин ухудшения состояния больных ХСН. Напомним, что к числу наиболее частых из них относятся: несоблюдение больным предписанного режима в отношении потребления соли, жидкости, физической активности, схемы приема лекарственных средств и др.); инфекции; употребление алкоголя; острый коронарный синдром; тромбоэмболия легочной артерии; расстройства электролитного обмена (гипокалиемия, гипофосфатемия, гипокальциемия и др.); беременность и роды; возникновение пароксизмов или постоянной формы мерцательной аритмии; дисфункция щитовидной железы (в том числе вызванная приемом амиодарона); анемия; нарушение функции почек (например, в связи с употреблением большого количества диуретиков); возникновение или нарастание митральной или трикуспидальной недостаточности. Во всех случаях необходимо тщательно изучить фармакологический анамнез, целенаправленно выявляя факты применения лекарственных средств, вызывающих задержку натрия и воды (эстрогены, андрогены, хлорпропранол, глюкокортикоиды и др.), обладающих отрицательным инотропным действием (верапамил, дилтиазем, антиаритмические препараты I класса, β -адреноблокаторы в неадекватно больших дозах), ингибирующих образование сосудорасширяющих простагландинов и эндотелиальных факторов (нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикоиды), приводящих к чрезмерному уменьшению преднагрузки (большие дозы диуретиков, ИАПФ и т.д.) [1, 2].

7.1.2. Цели лечения больных хронической сердечной недостаточностью

За последние 10 лет подходы к лечению ХСН претерпели значительные изменения. Первоначально главными целями в лечении ХСН считались улучшение насосной функции сердца и удаление избытка натрия и воды из организма [2]. Современное лечение направлено не просто на устранение симптомов, а на предотвращение возникновения и прогрессирования ХСН, на снижение частоты перехода от бессимптомного нарушения функции левого желудочка к явной сердечной недостаточности, а также на снижение смертности. Лечение ХСН должно иметь индивидуализованную направленность с определением **краткосрочных и долгосрочных целей терапии**, включая воздействие на процессы ремоделирования сердца, нейрогормональные системы и цитокины и устранение внесердечных проявлений задержки жидкости, нарушения функции почек) [2].

В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН обозначены шесть целевых вопросов лечения ХСН [7]: 1) предотвращение развития симптомной ХСН [для I стадии ХСН]; 2) устранение симптомов ХСН [для II–III стадий ХСН]; 3) замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней (мозг, почки, сосуды) [для всех стадий ХСН]; 4) улучшение качества жизни больных ХСН [для II–III стадий ХСН]; 5) уменьшение госпитализаций (и расходов) [для всех стадий ХСН]; 6) улучшение прогноза [для всех стадий ХСН]. Среди последних два, на наш взгляд, являются ключевыми, определяя суть краткосрочных и долгосрочных задач терапии (остальные производными от них) — **максимально быстрая и длительная ликвидация симптомов сердечной недостаточности** (если при этом лечение хорошо переносится, то закономерно происходит повышение ка-