

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛЕГОЧНОМ СЕРДЦЕ (обзор литературы и материалы собственных наблюдений)

Христич Т.Н.<sup>1</sup>, Шестакова К.Г.<sup>2</sup>, Кушнир Л.Д.<sup>1</sup>, Телеки Я.М.<sup>1</sup>, Пянковська Н.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Буковинский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Областной госпиталь инвалидов ВОВ (г. Черновцы); <sup>3</sup>Городская клиническая больница №3 (г. Черновцы)

**Христич Т.Н., Шестакова К.Г., Кушнир Л.Д., Телеки Я.М., Пянковська Н.В.** Современные взгляды на патогенез сердечной недостаточности при хроническом легочном сердце // Украинский морфологический альманах. - 2011. – Том 9, № 1. - С. 146-148.

В работе показаны современные взгляды на патогенез развития хронической сердечной недостаточности при хроническом легочном сердце.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, хроническое легочное сердце, патогенез.

**Христич Т.М., Шестакова К.Г., Кушнир Л.Д., Телеки Я.М., Пянковська Н.В.** Сучасні погляди на патогенез серцевої недостаточності при хронічному легеневому серці // Український морфологічний альманах. - 2011. – Том 9, № 1. - С. 146-148.

В статті висвітлено сучасні погляди на патогенез розвитку хронічної серцевої недостаточності при хронічному легеневому серці.

**Ключові слова:** серцева недостатність, хронічне легеневе серце, патогенез.

**Christich T.M., Shestakova K.G., Kushnir L.D., Teleki Ya.M., Pyankovska N.V.** Modern opinions on pathogenesis of cardiac disfunction at chronic lung cor // Український морфологічний альманах. - 2011. – Том 9, № 1. - С. 146-148.

At article describes of modern opinions on pathogenesis of cardiac disfunction at chronic lung cor.

**Key words:** cardial disfunction, chronic lung cor, pathogenesis.

Тканевая гипоксия и постепенно нарастающая дисфункция правых отделов сердца ведут к нейрогуморальным нарушениям, которые во многом сходны с изменениями при сердечной недостаточности ишемического генеза. Это и нарушение синтеза NO с дальнейшим прогрессированием эндотелиальной дисфункции, снижение концентрации натрийуретического фактора в плазме крови, активация ренин-ангиотензиновой системы, усиление секреции альдостерона в ответ на хроническую гипоксию и ацидоз, и в конечной стадии – генерация фактора некроза опухоли-альфа. Гипоксия приводит к повышению уровня кининов с последующим истощением калликреин-кининовой системы. У больных с ХЛС отмечено повышение концентрации эндотелина в венозной крови, дисбаланс в системе лейкотриены/простагландины со снижением уровня вазодилатирующих агентов [3].

Одним из центральных механизмов в патогенезе сердечной недостаточности является хроническая гиперактивация симпатoadrenalовой системы. Ведущая роль отводится норадrenalину - независимому предиктору смерти больных от хронической сердечной недостаточности. При повышении его уровня в крови с 600 пг/мл до 900 пг/мл общая летальность при хронической сердечной недостаточности увеличивается в 2,3 раза. Чрезмерная активация симпатoadrenalовой системы приводит к развитию ряда патологических эффектов, в числе которых увеличение возбудимости клеток миокарда с его электрической нестабильностью, разнообразным нарушением ритма и повышением частоты сокращений сердца. Вследствие этого снижается эффективность диастолы; провоцируется ишемия миокарда, прямое токсическое влияние катехоламинов на кардиомиоциты [1].

Усиливается оксидативный стресс, гипербация участков миокарда и активация апоптоза, ухудшается гемодинамика в результате систолической и диастолической дисфункции левого желудочка. Происходит гипертрофия миокарда (норэпинефринопосредованный рост кардиомиоцитов), стимуляция вазоконстрикторных и антидиуретических нейрогуморальных систем, изменение чувствительности и количества активных  $\beta$ -адренорецепторов сердца. Увеличивается и пул адреналина, который оказывает прямое стимулирующее действие на секрецию антидиуретического гормона, а он вызывает задержку жидкости в организме, гипонатриемию разведения и обладает прямым вазопрессорным свойством.

Увеличение пред- и постнагрузки, обусловленное гиперволемией и периферической вазоконстрикцией, способствует прогрессированию недостаточности кровообращения. С высокой активностью симпатoadrenalовой системы связывают и воспалительный синдром у больных с хронической сердечной недостаточностью в поздней стадии, возникающий как результат активации системы цитокинов (к примеру, фактор некроза опухоли-альфа). Он обладает широким спектром активности: индукцией генов факторов роста, цитокинов, факторов транскрипции рецепторов, медиаторов и белков острой фазы воспаления, пирогенов. Он вызывает прогрессирование недостаточности кровообращения как прямым повреждающим действием на кардиомиоциты и периферические ткани, так и изменением активности нейрогуморальной системы и системы оксида азота, индукцией апоптоза. Именно изучению данных механизмов в последнее десятилетие придается большое значение [4].

У пациентов с ХЛС рядом авторов отмечены

следующие закономерности: на раннем этапе его формирования происходит компенсаторная гиперпродукция NO как ответ на прогрессирующую гипоксию, в дальнейшем его избыток преобразуется в один из механизмов прогрессирования хронической сердечной недостаточности. В этом случае основное значение имеет стимулированный индуцибельной формой NO-синтазы «лавинообразный» чрезмерный синтез NO. Гиперпродукция за счет различных механизмов, ведущим из которых считается взаимодействие NO с супероксидным анион-радикалом с образованием высокотоксичного пероксинитрита, оказывает повреждающее действие на клетку. Пероксинитриты ингибируют белки митохондриальной дыхательной цепи, снижают продукцию АТФ и нарушают кальциевый гомеостаз, угнетают антиоксидантные ферменты и повышают образование активных форм кислорода. Повышенные концентрации NO наряду с прямым токсическим действием на кардиомиоциты активируют процессы интерстициального роста и фиброза, способствуя ремоделированию сердца [9].

В настоящий период считается, что лишь на поздней стадии сердечной недостаточности при ХЛС может наблюдаться истощение механизмов синтеза NO и снижение его концентрации в организме. Считается, что следствием патологического воздействия высокой концентрации NO и гиперактивированной симпатoadреналовой системы при ХЛС является стимуляция программируемой гибели клеток – апоптозу [8]. В условиях нормальной деятельности апоптоз служит для удаления ненужных структур и поврежденных нефункционирующих клеток. В патологических условиях данный механизм перестает быть адаптивной реакцией и становится одним из звеньев патогенеза сердечной недостаточности, снижая сократительную способность миокарда. Индукторы апоптоза (ФНО- $\alpha$ , активированные формы кислорода, ассоциированные с фибробластами лиганды, оксид азота и др.) связываются с так называемыми рецепторами смерти на поверхности кардиомиоцита, запуская многоэтапный внутриклеточный процесс, реализуемый при помощи каспаз. Под воздействием каспаз уменьшается объем клетки, перестраиваются мембранные структуры, конденсируется ядро, разрываются нити ядерной ДНК с последующим распадом ядра. В завершающей фазе апоптоза небольшие остатки клеток в форме мембранных везикул с внутриклеточным содержимым («апоптотные тельца») подвергаются фагоцитозу, что предупреждает в дальнейшем воспалительную реакцию.

В норме такие высокоспециализированные клетки, как кардиомиоциты, не подвержены апоптозу, однако при гипоксии и ишемии клеток апоптоз может активизироваться и в миокарде. При этом инициатором является NO или продукты его связывания с активными формами кислорода, возникшие под действием индуцибельной NO-синтазы. Доказано, что активность каспаз по мере прогрессирования ХЛС повышается [6].

Однако не следует забывать давно установленный факт, что в ряду основных причин застоя крови в большом круге кровообращения при ХОЗЛ является повышение внутригрудного давления, которое способствует экстраторакальному депонированию крови. Известно, что внутригрудное давление изменяется на протяжении дыхательного цикла: во время вдоха оно отрицательное, во время выдоха близко к нулю. Во время вдоха отрицательное давление оказывает всасывающий эффект на крупные венозные сосуды, расположенные вне грудной клетки. Венозный возврат крови к правым отделам сердца при этом значительно увеличивается. Во время выдоха приток крови к сердцу происходит за счет градиента давления между крупными венами и правым предсердием, т.е., венозное давление направлено на преодоление внутригрудного. У больных с ХОЗЛ внутригрудное давление существенно повышается, и выдох становится продолжительнее вдоха почти в 2,5 раза. Клинически при этом депонирование крови в системе верхней полой вены проявляется набуханием шейных вен. У больных бронхиальной астмой при затяжном приступе возникают отеки на лице и руках – как результат застоя в системе верхней полой вены [5]. Максимум гидростатического давления в системе нижней полой вены регистрируется в периферических отделах. Чем медленнее кровоток в нижней полой вене, тем больше депонирование, тем выше вероятность застоя в нижних конечностях. Признаки застоя в большом круге кровообращения у больных первичной легочной гипотензией отмечаются сравнительно редко (часто развивается внезапная смерть при отсутствии декомпенсации кровообращения). Лишь при длительном течении заболевания развивается тяжелая правожелудочковая недостаточность, причиной которой является легочная гипертензия.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно считать, что патогенез сердечной недостаточности при ХЛС достаточно сложный и включает множество факторов, ведущих к повышению легочного сосудистого сопротивления и гипертензии малого круга кровообращения.

Ответственной за изменения легочной гемодинамики при бронхиальной обструкции является альвеолярная гипоксия, обусловленная прогрессирующей неравномерностью альвеолярной вентиляции. Отрицательное действие гипоксии может быть усилено ацидозом. Кроме того, в результате гипертрофии гладких мышц легочной артерии и периферических легочных сосудов малый круг кровообращения становится более ригидным к изменениям сердечного выброса. В таких условиях правые отделы сердца работают в условиях перенапряжения давлением с последующим развитием перенапряжения объемом. Это способствует гипертрофии и дилатации правого сердца.

Определенное значение в развитии хронической недостаточности кровообращения при легочном сердце имеют процессы ремоделирования легочных сосудов и правого желудочка, возник-

кающие вследствие изменений уровней нейроромонов (как результат гипоксемии). При этом значительно повышается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (активность ангиотензина II и альдостерона). Данный механизм (наряду с С-реактивным белком, регулирующим все фазы воспалительной реакции на повреждение) является основным причинным фактором фиброза и гипертрофии. Результаты исследований указывают, что альдостерон активирует фибробласты и способствует развитию периваскулярного/интерстициального миокардиального фиброза. Именно его развитие формирует диастолическую дисфункцию и сердечную недостаточность.

К настоящему времени роль эндотелия легочных сосудов в развитии нарушений легочного кровообращения не вызывает сомнения. Так, эндотелий легких метаболизирует вазоактивные вещества (ангиотензин I, брадикинин, простагландин) в зависимости от напряжения кислорода. Процесс этот является кальций-зависимым. Следует отметить, что простагландин вызывает селективную легочную дилатацию при вторичной легочной гипертензии на фоне фиброза легких, а также ингибирует коагуляцию путем дезагрегации тромбоцитов, что весьма важно помнить при проведении профилактических мероприятий микроциркуляции [8].

Большое значение в прогрессировании заболевания имеет компенсаторный эритроцитоз, усиливающий сопротивление кровотоку в легких вследствие образования агрегатов эритроцитов, увеличения гематокрита с нарушением реологических свойств крови, развитием капилляростаза, способствующего нарушению перфузии и перемещению жидкой фракции крови за пределы сосудистого русла. Итак, в патогенезе легочной гипертензии важна роль микроциркуляторных нарушений, обнаруживающихся в клинических, рентгенологических, ЭКГ-признаках перегрузки правых отделов сердца.

Следовательно, у больных с ХЛС наблюдаются значительные гемодинамические изменения, гиперкапния, гипоксия, патогенез которых имеет существенные различия, особенно отечный синдром. Тем не менее, пусковым механизмом как для ХЛС, так и для хронической сердечной недостаточности считается уменьшение эффективного объема циркулирующей крови. Если отечный синдром у больных с сердечной недостаточностью обусловлен уменьшением сердечного выброса, то при ХЛС – увеличением емкости сосудистого русла вследствие вазодилатации и снижения общего периферического сопротивления [2]. Следует также обратить внимание на то, что при хронической сердечной недостаточности отечный синдром развивается на фоне нормальных или сниженных показателей гематокрита (в результате увеличения ОЦК). У пациентов с декомпенсированным ХЛС отечный синдром часто развивается на фоне повышения гематокрита, то есть сгущения крови. Изложенное выше обеспечивает

различные подходы к лечению и профилактике развития отечного синдрома у больных.

Согласно сосудистой теории ключевую роль в патогенезе отечного синдрома при заболеваниях, первично поражающих бронхи, паренхиму легких и двигательный аппарат грудной клетки, играет гиперкапния [7]. При увеличении двуокиси углерода в крови снижается периферическое сосудистое сопротивление и увеличивается емкость артериального русла. Сосудистое русло редуцируется, что приводит к перемещению жидкости за пределы сосудистого русла и потере объема плазмы. Согласно данным Гаврисюка В.К. (2008) у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом декомпенсация кровообращения отмечается в 6 раз реже, чем у больных с ХОЗЛ, что и подтверждает теоретические предпосылки сосудистой теории. При этом отмечено, что при фиброзирующем альвеолите наблюдается тяжелая степень гипоксемии и легочной гипертензии.

Таким образом, многопрофильность патогенеза хронической сердечной недостаточности и хронической недостаточности кровообращения при хроническом легочном сердце обуславливает сложность подбора терапии и непрекращающийся поиск новых методов лекарственной коррекции и реабилитации.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Амосова Е.Н. Хроническое легочное сердце: сущность понятия и гетерогенность патогенеза, морфофункционального состояния сердца и сосудов, клинического течения различных форм / Е.Н.Амосова, Л.Ф. Коноплева // Украинський пульмонологічний журнал. - 2002.- № 1. - С. 29-33.
2. Гаврисюк В.К. Хроническое легочное сердце: механизмы патогенеза и принципы терапии / В.К. Гаврисюк // Укр. пульм. журнал. – 2006. - № 4. - С.6-13.
3. Кароли Н.А. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Терапевтичний архів. - 2005. - № 3. - С. 87-93.
4. Середюк Н.М. Синдром хронічного легеневого серця – це кардіологічна, пульмонологічна проблема, чи проблема лікаря-інтерніста? / Н.М. Середюк, В.Н. Середюк // Внутрішня медицина. – 2007. - № 1. – С. 20 – 27.
5. Фещенко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень: Проблеми питання / Ю.І. Фещенко // Нова медицина. - 2005. - № 1 (18). - С. 18 – 20.
6. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких.- М.: Медицина, 2003. - 112 с.
7. De Leeuw P.W. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease / P.W. De Leeuw, A.Dees // Eur. Respir. J. - 2003. - Vol. 22, Suppl. 46. - P. 33-40.
8. Lopes A.A. Endothelial dysfunction associated with chronic intravascular coagulation in secondary pulmonary hypertension / A.A.Lopes, L.H.Caramura, N.Y. Maeda // Clin. Appl Thromb. Hemost. - 2002. – Vol. 8 (40). - P.353-358.
9. Voelkel N.F. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease / N.F. Voelkel, C.D. Cool // Eur. Respir. J. Suppl. - 2003. - Vol. 46. - P.28-32.

Надійшла 17.11.2010 р.

Рецензент: проф. В.Г.Ковешніков