

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.12-008.46-092

©С. М. Андрейчин, Т. О. Голомша

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

## КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗАСАДИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЗАСАДИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ – У статті розглянуто дані літератури про основні причини виникнення та різні ланки патогенезу хронічної серцевої недостатності (ХСН) та подано її класифікацію.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – В статье рассмотрены данные литературы об основных причинах возникновения и различные звенья патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) и представлено ее классификацию.

CLINICAL AND PATHOGENETIC BASIS OF CHRONIC HEART FAILURE – The article reviews the literature data about the main causes and different links of the pathogenesis of chronic heart failure (CHF), and it is given its classification.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, причини, патогенез.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, причины, патогенез.

**Key words:** chronic heart failure, reasons, pathogenesis.

Кількість осіб з ураженням серцево-судинної системи в останні роки як в Україні, так і світі зростає. Часто у таких хворих розвивається ХСН. Вона призводить до швидкої інвалідизації та значно знижує тривалість життя пацієнтів як працездатного, так і непрацездатного віку. ХСН є домінуючою медико-соціальною проблемою в усьому світі [2, 11, 27].

Зростання частоти ХСН пов'язане із збільшенням тривалості життя людей, поліпшенням ранньої діагностики, удосконаленням медикаментозних і малоінвазивних методів лікування ІХС й артеріальної гіпертензії, так як ці захворювання є найчастішою причиною захворювання ХСН. Показник розповсюдження ХСН залежить від віку пацієнта і збільшується з кожним десятиліттям життя. У віковій групі 25–34 роки він складає 0,02 на 1000 населення, від 45 до 54 років – 21, а від 75 до 84 років – 54 випадки [3, 28].

Формування за європейськими рекомендаціями щодо діагностики та лікування ХСН, серцева недостатність (СН) – “патофізіологічний синдром, при якому внаслідок того чи іншого захворювання серцево-судинної системи відбувається зниження насосної функції, що призводить до дисбалансу між гемодинамічною потребою організму й можливостями серця” [1].

Найчастішими причинами ХСН є ІХС, артеріальна гіпертензія (часто асоціюється з гіпертрофією лівого шлуночка зі збереженою фракцією викиду), кардіоміопатії, ендокринні захворювання (цукровий діабет, недостатність надниркових залоз, акромегалія, феохромоцитоз), токсини (алкоголь, лікарські препарати, кокаїн, мікроелементи (ртуть, кобальт, миш'як)), порушення харчування (дефіцит тіаміну, селену, карнітину, ожиріння, кахексія), інфільтративні захворюван-

ня (саркоїдоз, амілоїдоз, гемохроматоз, колагенози). За останні десятиліття погляд на переважаючі причини розвитку ХСН і саме визначення цього захворювання неодноразово змінювались як і перелік основних чинників, які впливають на його прогноз [12, 21].

Класифікація СН включає клінічну стадію, варіант СН, функціональний клас (ФК).

Виділяють такі клінічні стадії: СН I, СН IIA, СН IIB, СН III. Всі вони відповідають критеріям I, IIA, IIB і III стадії ХСН кровообігу за класифікацією М. Д. Стражеска і В. Х. Василенка (1935 рік) [5].

I стадія (початкова): прихована недостатність кровообігу; проявляється тільки під час фізичного навантаження (задишка, тахікардія, стомлюваність); у спокої гемодинаміка і функції органів не порушені; працездатність знижена;

II стадія (виражена довготривала недостатність кровообігу): порушення гемодинаміки (застій в малому та великому колі кровообігу); порушення функції органів та обміну речовин в спокої;

II стадію поділяють на дві підстадії:

– період А (початок стадії): гемодинаміка порушена надмірно; відмічають порушення функції серця або котрогось з його відділів; застійні явища проявляються після фізичного навантаження або до кінця робочого дня і зникають після нічного відпочинку;

– період Б (кінець тривалої стадії): глибоке порушення гемодинаміки, страждає вся серцево-судинна система; застійні явища більш виражені, носять стійкий характер і не зникають після нічного відпочинку;

– III період (кінцева, дистрофічна стадія недостатності кровообігу): тяжкі порушення гемодинаміки, стійкі зміни обміну речовин і функцій органів, необоротні зміни структури тканин і органів; втрата працездатності [25].

Залежно від стану скорочувальної здатності міокарда виділяють два варіанти СН: із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) і зі збереженою функцією ЛШ.

Систолічний варіант – порушення гемодинаміки зумовлено, головним чином, недостатністю систолічної функції ЛШ. Основний критерій – величина фракції викиду (ФВ) ЛШ 45 % і менше.

Якщо збережена систолічна функція, порушення гемодинаміки зумовлено, головним чином, змінами діастолічного наповнення ЛШ. Основний діастолічний критерій – наявність клінічних ознак СН, застійних явищ у малому колі (або в малому і великому колі) кровообігу при фракції викиду ЛШ більше 45 % [28].

У 2008 році було прийнято класифікацію СН за структурною патологією АСС – American College of Cardiology (Американського коледжу кардіології) та АНА

– American Heart Association (Американської асоціації серця), пов'язана із симптоматикою функціональних класів (ФК) ХСН за критеріями NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркської асоціації кардіологів) (табл. 1) [10].

Фундаментальні дослідження показали важливу роль у патогенезі ХСН активації каскаду ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) та симпатико-адреналової систем (САС), ендотелінів, натрійуретичних пептидів і маркерів запалення [4].

Пусковим моментом у механізмах нейрогуморальної активації є дисфункція лівого шлуночка зі зниженням серцевого викиду. Це зумовлює зниження артеріального тиску, що призводить у хворих на ХСН до збудження барорецепторів, до яких належать артеріальні рецептори високого тиску і кардіопульмональні рецептори низького тиску. В результаті збільшується потік імпульсів у ЦНС, що проявляється підвищенням активності САС і РААС зі збільшенням серцевого викиду (позитивна інотропна дія катехоламінів) і поліпшенням кровонаповнення життєво важливих органів і скелетної мускулатури – ефект вазоконстрикції, що, у свою чергу, сприяє росту активності інших нейрогормонів і медіаторів: антидіуретичного гормону (АДГ), фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), цитокінів, ендотелінів, а також призводить до затримки солі, води. Цей процес можна назвати “хибним колом” ХСН [20, 22].

В останні роки підвищеною зацікавленістю користується роль оксидативного стресу. Підвищену активність оксидативних реакцій при ХСН було підтверджено в дослідженнях *in vitro* на тваринах, а також багатьох клінічних дослідженнях [9]. Вільні радикали здійснюють прямий негативний інотропний вплив через активацію апоптозу кардіоміоцитів [7]. Також мішенню для вільних радикалів стає ендотелій, який є не просто бар'єром між потоком крові та гладкою мускулатурою судин, але і місцем утворення ряду сполук, які беруть участь у процесах регуляції згортання крові, функції тромбоцитів, судинного тонуусу і розвитку судинної стінки [22]. В результаті цього знижується утворення оксиду азоту (NO) ендотеліоцитами, що призводить до дисфункції ендотелію, яка, у свою чергу, проявляється посиленням вазоконстрикції, гіперкоагуляції і проліферації гладком'язових клітин з подальшим ремоделюванням міокарда, що призводить до погіршення його скоротливості [1].

У 90-х роках ХХ ст. з'явилися результати експериментальних досліджень, які вказували на підвищення рівня ендотелінів плазми і тканин на моделях ХСН [17, 26]. Ендотеліни синтезуються переважно в клітинах ендотелію, а також можуть продукуватися іншими клітинами (макрофаги, лейкоцити, гладком'язові клітини, кардіоміоцити). Їх утворення стимулюється низкою чинників, а саме гіпоксією, гіперхолестеринемією, гемодинамічним перевантаженням, зміною рН, дефіцитом естрогенів. А ось NO, простициклін і передсердний натрійуретичний фактор пригнічують синтез ендотелінів [8]. Сьогодні ж доведено, що підвищений рівень ендотеліну-1 і його попередника прямо корелюється з вираженістю клінічних симптомів ХСН, низькою толерантністю до фізичних навантажень і судинною резистентністю; спостерігають достовірно від'ємну кореляцію його концентрації із ФВ ЛШ, серцевим індексом і ударним об'ємом [24].

Хронічний запальний синдром у пацієнтів із ХСН виникає в результаті активації системи цитокінів, особливо ФНП- $\alpha$ . Доведено існування прямої кореляційної залежності між рівнем вказаного чинника і тяжкістю проявів ХСН [23]. Згідно з даними досліджень, цитокіни здійснюють прямий пошкоджувальний вплив на кардіоміоцити і периферичні тканини організму людини шляхом моделювання активності нейрогуморальної системи і взаємодії ряду інших факторів. Також відомо, що ФНП- $\alpha$  індукує процес запрограмованої загибелі кардіоміоцитів – апоптозу, що спричиняє зниження скоротливої функції міокарда і прогресування захворювання [22]. Прямі докази важливої ролі ФНП- $\alpha$  в патогенезі ХСН отримали В. Vozkurt і співавт. [16], які показали, що довготривала інфузія цього цитокіну призводила не тільки до зниження скоротливої здатності міокарда, але і незворотної дилатації серця шурів.

Важливого значення надають диссинхронії серця (ДС) як додаткової патогенетичної ланки ХСН. ДС – це розрізнення скорочень камер серця та сегментів міокарда, внаслідок порушення проведення імпульсу, що призводить до зниження насосної функції серця і збільшенні потреби міокарда в енергії та кисні. Такі зміни відбуваються внаслідок порушення внутрішньошлуночкової та міжшлуночкової провідності, що призводить до зміни правильної послідовності скорочення шлуночків (механічна диссинхронія) та всього сер-

Таблиця 1. Класифікація СН за структурними змінами АСС/АНА і симптомами NYHA

Стадії СН (АСС / АНА)		Функціональний клас (NYHA)	
Стадія А	Високий ризик розвитку СН. Ідентифікована структурна або функціональна патологія, ознаки або симптоми відсутні	I ФК	Обмеження фізичної активності відсутнє; звичайне фізичне навантаження не супроводжується виникненням втомлюваності, серцебиття, задишки
Стадія В	Наявність структурного захворювання серця, що чітко асоціюється з розвитком СН, проте без симптомів і ознак	II ФК	Помірне обмеження фізичної активності; в спокої пацієнти почувають себе добре, проте звичайне фізичне навантаження викликає появу втомлюваності, серцебиття та задишку
Стадія С	Симптомна СН, в основі якої структурне захворювання серця	III ФК	Значне обмеження фізичної активності; в спокої пацієнти почувають себе добре, проте невелике (менше, ніж звичайно) навантаження викликає появу втомлюваності, серцебиття та задишку
Стадія D	Прогресуюче структурне захворювання серця і виражені симптоми СН у стані спокою, незважаючи на максимальну медикаментозну терапію	IV ФК	Неспроможність виконувати будь-яке фізичне навантаження без неприємних відчуттів; симптоми СН виникають у спокої; при будь-якому фізичному навантаженні ці симптоми посилюються

цевого циклу з безпосереднім негативним впливом на загальну гемодинаміку. Збудження задньобічної стінки ЛШ відбувається пізніше, ніж міжшлуночкової перегородки, що значно знижує ефективність систоли ЛШ, оскільки немає синхронності скорочення його стінок (внутрішньошлуночкова диссинхронія) [6]. Механічна систола ЛШ стає тривалішою, а діастола суттєво скорочується. За такої умови відбувається наповнення коронарних артерій, постачання серця киснем і енергетичним матеріалом [13]. Виникають умови хронічної ішемізації міокарда, в якому розвивається процес, що зумовлює цілий ряд біохімічних реакцій, та призводить втрати функціональної активності ішемізованої клітини та до їх загибелі [19]. У клітині основним енергетичним субстратом для окиснення слугують вільні жирні кислоти і глюкоза. В анаеробних умовах кінцевим продуктом окиснення глюкози є лактат, накопичення якого в міокарді є додатковим чинником депресії серцевого м'яза [18].

Раніше велике значення надавали вивченню систолічної функції серця, проте сьогодні аналіз даних літератури свідчить про те, що порушення діастолічної функції відіграє не менш важливу роль у розвитку ХСН, ніж порушення скоротливої функції серця [15]. Систолічна дисфункція ЛШ супроводжується зниженням фракції викиду (ФВ), збільшенням кінцеводіастолічного об'єму і зменшенням серцевого викиду спочатку під час фізичного навантаження, а згодом і у стані спокою. Діастолічну ХСН визначають за відносним чи абсолютним зниженням ударного об'єму серця [27]. Можна розглянути модель виникнення ФВ ЛШ. Відомо, що ЛШ становить собою складну тришарову м'язову модель. Епі- та ендокард – це “спадне” і “висхідне” коліна єдиного м'яза, який кріпиться близько основи серця, веретеноподібно охоплює верхівку (епікардіальний шар) і повертається до основи серця (ендокардіальний шар). Скорочення цих шарів визначає позадвожне вкорочення ЛШ з його частковою ротацією. Середній, більш товстий м'язовий шар забезпечує скорочення серця по короткій поперечній осі. Згідно із законами гідродинаміки, при правильній геометрії скорочення ЛШ, який має форму еліпсоїда обертання, основний внесок у величину ФВ ЛШ робить систолічне вкорочення камер серця саме по короткій (поперечній) осі, меншою мірою цей показник злежить від укорочення серця по довгій (поперечній осі). Отже, ФВ ЛШ відображає в основному скорочення середнього м'язового шару і лише частково – скорочення ендо- та епікарда. Це принципово важливо для розуміння ролі зниження ФВ ЛШ в процесі виникнення і прогресування ХСН [14].

У зв'язку з істотним постарінням населення світу й України кількість хворих на ХСН невідомо зростає. Проте причини та патогенез ХСН залишаються не докінця з'ясованими і потребують подальшого вивчення.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Беленков Ю. Н. Оксидативний стресс при хронической сердечной недостаточности. Возможности фармакологической коррекции / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилоторская [и др.] // Кардиология. Сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 1. – С. 4–9.
- Бланар О. Л. Об'єктивізація маркерів важкості хронічної серцевої недостатності – актуальна проблема сучасної експертної діагностики / О. Л. Бланар, В. М. Жебель, О. Л. Старжинська // Сімейна медицина. – 2009. – № 4. – С. 39–44.
- Бобров В. А. Хроническая сердечная недостаточность: алгоритм рациональной фармакотерапии / В. А. Бобров, I. B. Давидова // Ліки України. – 2009. – № 5. – С. 16–23.
- Braunwald E. Biomarkers in heart failure / E. Braunwald // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2148–2159.
- Внутрішня медицина: підручник / Н. М. Середюк, Є. М. Нейко, І. П. Вакалюк та ін.; за ред. Є. М. Нейка. – К. : Медицина, 2009. – 1004 с.
- Диссинхронія серця та її патогенетичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю / Д. Є. Волков, О. О. Крахмалова, М. А. Власенко, Д. О. Лопін // Український терапевтичний журнал. – 2010. – № 3. – С. 65–69.
- Giordano F. J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure / F. J. Giordano // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 500–508.
- Acute ET<sub>A</sub> receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure / M. M. Givertz, W. S. Colucci, T. H. LeJemtel [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2922–2927.
- Иванов С. Г. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции / С. Г. Иванов, М. Ю. Ситникова, Е. В. Шляхто // Кардиология СНГ. – 2006. – № 4. – С. 267–270.
- Ільницька М. Р. Європейські рекомендації з діагностики і лікування хронічної серцевої недостатності / М. Р. Ільницька, В. В. Таранчук, І. С. Криворучко // Внутрішня медицина. – 2008. – № 5–6. – С. 87–106.
- Jessup M. Heart failure / M. Jessup, S. Brozena // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 2007–2018.
- Калужин В. В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы / В. В. Калужин, А. Т. Тепляков, Ю. Ю. Вечерский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 4. – С. 71–79.
- Kass D. A. An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean? / D. A. Kass // J. The American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 51. – P. 12–17.
- Ковалевська Л. А. Діастолічна серцева недостатність: чи багато змінилось? / Л. А. Ковалевська // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 2. – С. 97–102.
- Кочуева М. М. Особливості структурно-функціонального стану серця хворих із хронічною хворобою нирок на різних стадіях хронічної серцевої недостатності / М. М. Кочуева, А. С. Шалімова, К. О. Просолєнко // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 1. – С. 12–17.
- Kubota T. Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: comparison of recent-onset and-stage congestive heart failure / T. Kubota, M. Miyagishima, R. J. Alvarez // J. Heart Lung Transplant. – 2000. – Vol. 19, № 9. – P. 819–824.
- Margulies K. B. Increased endothelin in experimental heart failure / K. B. Margulies, F. J. Hildebrand, A. Lerman [et al.] // Circulation – 1990. – Vol. 82. – P. 2226–2230.
- Михин В. П. Применение кардиоцитопротекторов в лечении больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью: Ренессанс старой идеи или стратегический прорыв в будущее? / В. П. Михин, В. В. Савельева // Вісник фармакології та фармації. – 2008. – № 7 – 8. – С. 7–19.
- Міхін В. П. Роль кардіопротекторів у терапії хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу / В. П. Міхін, В. В. Савельєва // Ліки України. – 2009. – № 7. – С. 87–94.
- Mortara A. Arterial baroreflex modulation on heart rate in chronic heart failure / A. Mortara, M. T. La Rovere, G. D. Pinna [et al.] // Circulation – 1997. – Vol. 96. – P. 3450–3458.
- Науково-практична конференція робочої групи по серцевій недостатності Асоціації кардіологів України // Серцева недостатність. – 2011. – № 2. – С. 86–93.
- Ольбинская Л. И. Патогенез хронической сердечной недостаточности / Л. И. Ольбинская // Врач. – 2002. – № 12. – С. 11–15.

23. Ольбинская Л. И. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности / Л. И. Ольбинская, Ж. М. Сизова. – М. : Издательский дом “Русский врач”. – 2002. – С. 112.

24. Ольбинская Л. И. Эндотелиновая агрессия в патогенезе хронической сердечной недостаточности и подходы к ее терапевтической коррекции / Л. И. Ольбинская, Ю. И. Найманн // Терапевтический архив. – 2005. – № 9. – С. 88–93.

25. Рациональна діагностика та фармакотерапія захворювань внутрішніх органів; за ред. О. Я. Бабака // Довідник лікаря “Сімейний лікар, терапевт”. – К. : ТзОВ “Доктор-Медіа”, 2011. – Т. I. – 618 с.

26. Sakai S. Endogenous endothelin-1 participates in the maintenance of cardiac function in rats with congestive heart failure: marked increase in endothelin-1 production in the failing heart / S. Sakai, T. Miyauchi, T. Sakurai [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1214–1222.

27. Ташук В. К. Сучасні уявлення про діагностику і лікування хронічної серцевої недостатності: місце блокаторів рецепторів ангіотензину / В. К. Ташук, Т. О. Ілащук // Серце і судини. – 2011. – № 2. – С. 114–118.

28. Целуйко В. І. Серцева недостатність / В. І. Целуйко // Здоров'я України. – 2008. – № 9. – С. 52–54.

Отримано 10.02.12