



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Арутюнов Григорий Павлович

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

АКТОВАЯ РЕЧЬ

**«ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ:
ДОЛГИЙ ПУТЬ ОТ БЕЗЫСХОДНОСТИ ДО БОЛЕЗНЬ-
МОДИФИЦИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ»**

МОСКВА. 2025

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ДОЛГИЙ ПУТЬ ОТ БЕЗЫСХОДНОСТИ ДО БОЛЕЗНЬ МОДИФИЦИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Исторический аспект трактовки и лечения хронической недостаточности кровообращения

Сердечная недостаточность (СН) — это «болезнь» нашего времени, известная с древних времен. Она должна стать еще более распространенной в связи с увеличением продолжительности жизни и доли пожилого населения в популяции во всем мире. Это создаст дополнительную нагрузку на системы здравоохранения с точки зрения роста заболеваемости, смертности и затрат.

Первый, из известных нам, клинических случаев недостаточности кровообращения описан в ходе проведения судебно-медицинской экспертизы тканей мумии у египетского сановника по имени Neberu, который жил во времена правления фараона 18-й династии Тутмоса III (1479–24 годы до н. э.) — 3500 лет назад. В ткани легких описана патологическая картина отека. В папирусах того времени упоминается большое и толстое сердце (гипертрофия миокарда?) (B.R. Loynes, 2016). Несколько позднее, в 2600 году до нашей эры, в Китае была написана книга «Классика внутренней медицины желтого императора», в которой впервые обсуждались проблемы отеков «водяночные отеки» (E.D. Freis, 1995). И только в греческих и римских текстах появляются привычные нам термины: одышка, анасарка и описание хрипов — *«Когда ухо прикладывается к груди, и кто-то слушает в течение некоторого времени, можно услышать, что внутри что-то похожее на кипящий уксус»* (перевод А. Каца).

Последующие века не привнесли в понимание болезни ничего нового, так даже Гален, греческий врач, живший в Римской империи во втором веке, не понимал насосную функцию сердца и считал, что оно источник тепла, хотя, следует признать, он пальпировал артериальный пульс, описал его некоторые изменения,

тем самым возродив диагностические методы, которыми пользовались тысячелетиями ранее египтяне. Однако Гален считал, что пульс формируется стенками артерий, а не кровью, текущей через просвет.

Мнение о том, что основной функцией сердца является распределение тепла путем перекачивания воздуха, затрудняло установление связи между сердечной функцией и одышкой или анасаркой. Поворотный момент наступил в 1628 году, когда У. Гарвей четко описал круги кровообращения, что заложило основу для понимания гемодинамических нарушений при СН. Уже через несколько лет была описана недостаточность кровообращения, обусловленная митральным стенозом (Science in Oxford), а в 1745 году G.M. Lancisi опубликовал серию работ, в которой доказывал, что клапанная регургитация приводит к расширению желудочков, но отмечал, что полость желудочка не увеличивается при аортальном стенозе. Все это оценивалось у постели больного с помощью пальпации, перкуссии и аускультации и в итоге подтверждалось аутопсией.

До начала XX века происходило накопление данных о связи между различными формами увеличения сердца и недостаточностью кровообращения. Поворотный момент наступил в 1918 году, когда E.H. Starling опубликовал трактат "Law of the Heart", в котором доказывал, что увеличение конечного диастолического объема улучшает работу сердца, чем вызвал замешательство в научном мире поскольку это утверждение противоречило основному мнению врачей XIX века, считавших, что расширение камер ослабляет сократительную способность сердца. Однако, клинический прорыв в понимании причин развития недостаточности кровообращения произошел в 1929 году в Эберсвальдской хирургической клинике, где немецкий врач W. Forssmann впервые применил мочевого катетер для исследования анатомических и функциональных особенностей человеческого сердца (1956 год — Нобелевская премия), а в 1970 году Swan и Ganz усовершенствовали метод измерения давления в полостях сердца.

Наше понимание СН значительно продвинулось в 1940-х и 1970-х годах с появлением катетеризации сердца. Новая информация позволила охарактеризовать многие формы структурных заболеваний сердца, как ревматических, так и врожденных, однако, эти достижения не решили клинические и этиопатологические проблемы, связанные с СН в современном мире, поскольку ишемическая болезнь сердца, гипертония, метаболические болезни и дилатационная кардиомиопатия стали основными причинами

развития СН, но единственная попытка объяснить изменения, происходящие при СН, была основана на идеи нарушенной сократимости, а лечение основывалось на постельном режиме, минимальной физической нагрузке, ограничении жидкости и назначении дигиталиса и диуретиков. У. Уизеринг (W. Withering, 1741–1799, рис. 1) в 1775 году описал клинический случай: женщина, страдавшая водянкой, избавилась от отеков и одышки, принимая настой трав на основе наперстянки. 1775 год считают годом открытия дигоксина сердечного гликозида, содержащегося в наперстянке шерстистой.



Рис. 1. Уильям Уизеринг. Гравюра пунктиром У. Бонда, 1822 год

Н.Д. Стражеско (1875–1952, рис. 2) первым в мире применил строфантин в лечении недостаточности кровообращения.

В работе "Families of Starling Curves" S.J. Sarnoff в 1956 году было обосновано предположение о главенстве идеи сократимости миокарда и «сократительное» состояние миокарда стало основным механизмом в нашем понимании в развитии недостаточности кровообращения. Несмотря на трудности измерения сократимости миокарда сформировалось и стало доминировать мнение, что сократимость снижается у пациентов с хронической СН и что ее увеличение будет иметь положительный клинический эффект. Таким



Рис. 2. Николай Дмитриевич Стражеско

образом, теория «энергетического голодания» и аномального движения кальция приобрела популярность и стимулировала усилия по разработке инотропных препаратов, которые были бы более мощными, чем дигиталис. Идея казалась вполне логичной, поскольку фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) коррелирует с выживаемостью. Следовательно, увеличение ФВ должно увеличивать выживаемость. Однако все клинические испытания инотропных препаратов были прекращены, поскольку эти препараты приносили больше вреда, чем пользы, и ни один из них не оказывал положительного влияния на выживаемость. Несколько лет спустя было также обнаружено, что сердечные гликозиды не улучшают выживаемость у пациентов с СН при синусовом ритме.

С середины 1970-х годов появление новых и эффективных вазодилаторов привело к формированию нового подхода к лечению ХСН — снижение постнагрузки для повышения эффективности работы сердца и увеличения сердечного выброса. Как и в случае с положительными инотропами, считалось, что вазодилаторы увеличат ФВ, снизят диастолическое давление заполнения желудочков и улучшат выживаемость. Однако, в 1986 году в исследовании Vasodilator-Heart Failure Trial (J.N. Cohn, N. Archibald, 1986) было выяснено, что, несмотря на краткосрочное улучшение гемодинамики, снижение постнагрузки само по себе не приводит к увеличению выживаемости. Несмотря на первоначальные многообещающие результаты, выяснилось, что долгосрочные преимущества вазодилаторов не связаны с их гемодинамическими эффектами, а серия исследований показала, что пациенты, лечившиеся этими препаратами, подвергались большему риску прогрессии СН и смертности, чем на терапии плацебо. С патофизиологической точки зрения, в это время закон Старлинга и нейроэндокринный ответ на СН все еще считались компенсаторными механизмами.

В середине 80-х годов произошли существенные изменения в трактовке и понимании развития хронической СН (ХСН), так:

- стало понятно, что ишемическая болезнь сердца, гипертония, метаболические болезни и дилатационная кардиомиопатия стали основными причинами развития СН
- возникла идея проанализировать нейроэндокринные изменения у больных ХСН (*de novo*), так как нейроэндокринные изменения, регистрируемые у пациентов, получавших диуретики, вазодилаторы и инотропы, не достоверны, поскольку сама терапия вызывает нейроэндокринную реакцию, влияя на объем циркулирующей крови.

Большая сложность реальной реакции нейроэндокринной системы на развитие ХСН у нелеченных пациентов стала актуальной задачей. Для решения этой проблемы была направлена экспедиция в Индию, где в начале–середине 1980-х годов еще можно было найти пациентов, не леченных по европейским стандартам, с тяжелой СН, просто госпитализированных в больницы. Исследования позволили установить, что нейроэндокринная активация действительно происходит при нелеченой СН, что это стереотипная реакция, которая может быть запущена в любое время, когда артериальное давление или сердечный выброс снижаются или недостаточны для поддержания потребностей периферических тканей (I.S. Anand, 1989). Однако при СН артериальное давление и сердечный выброс снижаются в течение длительного периода времени. Поэтому нейроэндокринная система хронически активируется, что имеет пагубные последствия для организма в целом, поскольку постоянное увеличение катехоламинов и гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) повреждает функцию и структуру миоцитов. На рис. 3 представлена современная схема РААС.

Помимо патофизиологического понимания, реальная важность работы, проведенной в Индии, заключалась в том, что она дала начало новому этапу понимания и лечения СН, которая стала *нейроэндокринным* заболеванием, а не болезнью миокарда. Как следствие, новые препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и бета-блокаторы были внедрены в лечение СН. ИАПФ снижают риск смерти и госпитализации у всех пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса, независимо от тяжести симптомов, β -блокаторы улучшают фракцию выброса ЛЖ, устраняют симптомы и снижают риск смертности и госпитализации. Оба класса препаратов уменьшают ремоделирование желудочков. В последствии в программу лечения был включен еще один класс препаратов антагонист минералкортикоидных рецепторов (МРА). Интересно, что уже на этой ранней стадии нейроэндокринных исследований считалось, что предсердный натрийуретический пептид может быть эффективен в лечении СН из-за его сосудорасширяющей способности, что в итоге привело к созданию комплекса «валсартан + сакубитрил». Успехи в лечении ХСН позволили на нашем уровне знаний считать нейроэндокринную теорию развития ХСН доминирующей. С конца первой декады XXI века в схему лечения ХСН добавился новый класс препаратов — ингибиторы глюкозо-натриевого котранспортера II типа. Схема лечения полу-

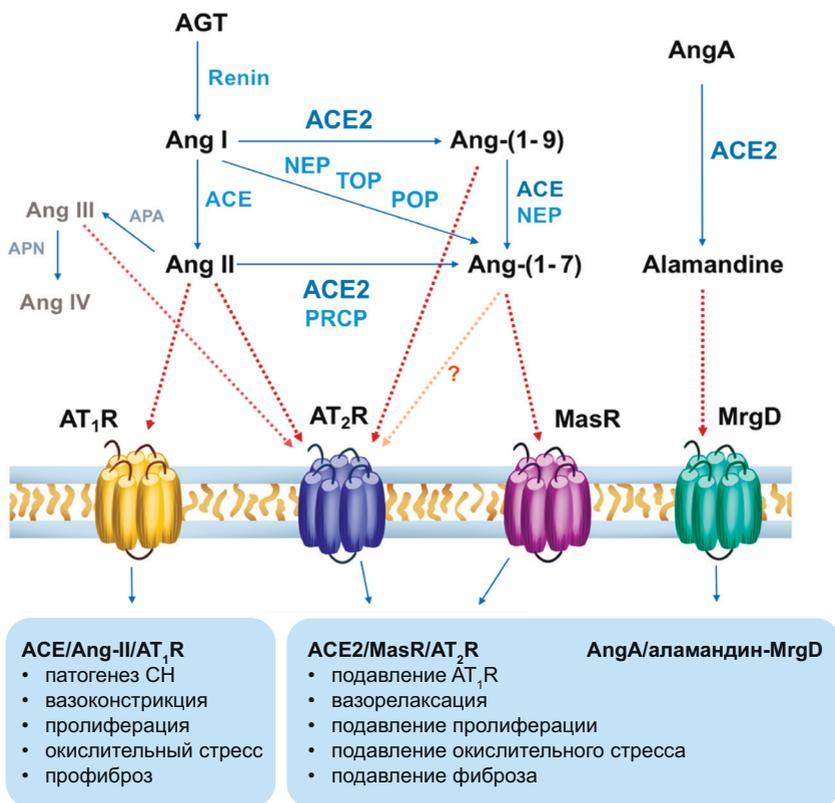


Рис. 3. Схематический обзор сигнальных путей ACE/Ang-II/AT₁R, ACE2/MasR/AT₂R и AngA/аламандин-MrgD (адаптировано из Povlsen A.L. et al. The Vasoactive Mas Receptor in Essential Hypertension. *Journal of Clinical Medicine* 2020, 9(1), 267. <https://doi.org/10.3390/jcm9010267>)

ACE – ангиотензинпревращающий фермент; AGT – ангиотензиноген; Ang – ангиотензин; APA – аминопептидаза A; APN – аминопептидаза N; AT₁R – рецептор ангиотензина II типа 1; AT₂R – рецептор ангиотензина II типа 2; MasR – рецептор Mas; MrgD – связанный с Mas G-белком рецептор типа D; NEP – нейтральная эндопептидаза, POP – пролилолигопептидаза; PRCP – пролилкарбокисептидаза; TOP – тиметололигопептидаза

чила название квадротерапия. Это высоко эффективная болезнь модифицирующая терапия. В этот же период анализ больших баз данных показал, что желудочковые аритмии являются причиной большинства случаев внезапной смерти у пациентов с СН. Именно этот факт привел к внедрению имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) в повседневную практику. Позднее функция ИКД была модернизирована путем добавления возможности ресинхронизации сокращения желудочков, что усиливает сократимость желудочков, уменьшает вторичную митральную ре-

гургитацию, приводит к положительному ремоделированию желудочков и поддерживает улучшение ФВ.

В XXI веке ХСН из моносоостояния была разделена на две различные формы: ХСН со сниженной ФВ (ХСНнФВ) и с сохраненной ФВ (ХСНсФВ).

Согласно МКБ 11-го пересмотра, теперь эти две различные формы ХСН кодируются раздельно (BB81.1 — *Left ventricular failure with preserved ejection fraction* и BB81.2 — *Left ventricular failure with reduced ejection fraction*). ХСНнФВ и ХСНсФВ, несмотря на немалое сходство в клинических проявлениях и влиянии на жизненный прогноз, имеют разную распространенность, существенные различия в этиологии, патогенезе и патоморфологии, а также в подходах к лечению (рис. 4).

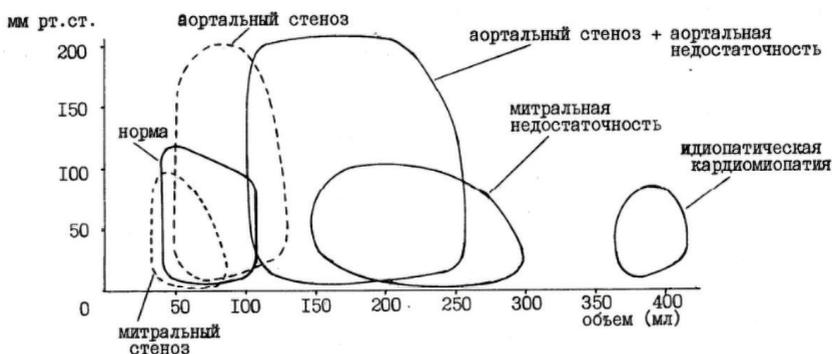


Рис. 4. График «объем—давление» для сердца при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях

Распространенность ХСН в мире варьирует от 0,3% в популяции (Индия) до 5,3% (коренное население Австралии). В Западной Европе наибольшая частота ХСН наблюдается в Германии — 4%. При этом у мужчин и женщин наблюдается обратное соотношение выявляемости ХСНнФВ и ХСНсФВ. Так, у мужчин частота ХСНнФВ равна 147 на 100 тыс., а ХСНсФВ — 98 на 100 тыс., тогда как у женщин частота ХСНнФВ составляет 79 на 100 тыс., а ХСНсФВ — 141 на 100 тыс. Возможной причиной данных различий в отношении ХСНнФВ может быть большая частота ИБС и постинфарктного кардиосклероза у мужчин, а в отношении ХСНсФВ — большая продолжительность жизни у женщин, ассоциированная с высокой вероятностью артериальной гипертензии, СД и ХБП. В течение 10 лет

частота ХСНнФВ снизилась очень существенно — на 45 %, а распространенность ХСНсФВ несколько в меньшей степени — на 28 %. Разница в степени снижения может быть обусловлена, с одной стороны, большей эффективностью профилактики причинных заболеваний в отношении ХСНнФВ, а с другой стороны — ростом распространенности факторов риска и увеличением продолжительности жизни у больных с ХСНсФВ.

В РФ, по данным популяционного исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в целом в 2002 году составляла 6,7 %, причем частота ХСН III–IV функциональных классов (ФК) была 2,4 %. К 2017 году распространенность ХСН в целом возросла до 8,2 %, а ХСН III–IV ФК — до 3,1 %. При этом наличие I–IV ФК определялось по критериям «ССЗ¹ + одышка при быстрой ходьбе», а наличие III–IV ФК — по критериям «ССЗ + одышка при спокойной ходьбе + частота сердечных сокращений > 80 уд./мин + слабость + отеки любой выраженности». Нельзя исключить, что рост частоты ХСН в РФ обусловлен большей выявляемостью ССЗ в 2017 году. Также, по данным популяционного проекта ЭПОХА-ХСН, в РФ у 71 % больных с СН величина ФВ была > 60 %. В амбулаторной практике в амбулаторных регистрах ССЗ (РЕКВАЗА) показано, что величина ФВ > 60 % встречается у 64 % больных с ХСН.

Смертность больных ХСН. В ходе анализа динамики смертности от ХСН в Англии и Уэльсе на протяжении 50-летнего периода с 1950 по 2000 годы было показано, что с 1950 по 1973 годы имел место рост смертности в 3 раза у мужчин и в 2,6 раз у женщин. В дальнейшем, к 1993 году, смертность от ХСН у мужчин снизилась в 1,8 раз, а у женщин — в 2 раза. Можно полагать, что причиной роста смертности было увеличение распространенности артериальной гипертензии и ИБС. В свою очередь, причинами снижения смертности могли быть улучшение контроля артериальной гипертензии β-адреноблокаторы, иАПФ, статины, а также успехи борьбы с курением. Несмотря на страновые различия, выраженная положительная динамика смертности от ХСН как первоначальной причины смерти в течение 20 лет (с 1985 по 2005 годы) была зафиксирована в Греции, Германии, Испании, Франции, Финляндии и Швеции. При этом, по данным испанских авторов, снижение сердечно-сосудистой смертности имело место только у пациентов с ХСНнФВ — на 60 % в течение 17 лет, с 2001 по 2018 годы, тогда как у пациентов с ХСНсФВ был зафиксирован даже небольшой рост —

¹ ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание

на 2 %. Причиной снижения смертности у больных с ХСНнФВ могло быть повышение эффективности профилактики и лечения ИБС.

На рис. 5 представлены кривые выживания больных ХСН по данным исследования ЭПОХА-ХСН. ХСН I-II ФК средняя продолжительность жизни 7,8 года (макс. количество прожитых лет — 15,1), смертность в год — 4,1 %. ХСН III-IV ФК средняя продолжительность жизни 4,8 года (макс. количество прожитых лет — 10,1). Смертность в год — 9,91 %.

В свою очередь, можно предположить, что в качестве причины отсутствия положительной динамики у больных с ХСНсФВ выступает увеличение продолжительности жизни и, как следствие, роста коморбидности при отсутствии эффективного лечения этой формы ХСН. На точность получаемых данных в отношении распространенности ХСН и смертности населения от этой патологии существенное влияние оказывают различия в подходах к кодированию ХСН в структуре клинического и патологоанатомического диагноза. Эти различия обусловлены тем, что ХСН, по сути, является не самостоятельным заболеванием, а осложнением. Если ХСН и расценивается как болезнь, то, как правило, в качестве «второй болезни» после основного заболевания. Поэтому ХСН зачастую во-

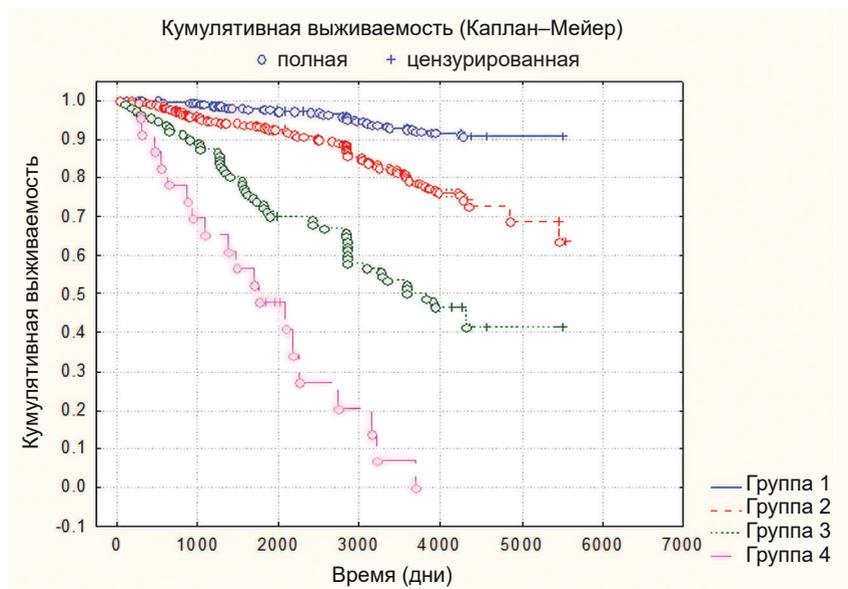


Рис. 5. Кривые выживания больных ХСН по данным исследования ЭПОХА-ХСН

обще не получает никакого кода в структуре прижизненного диагноза и не расценивается как первоначальная причина смерти в случае летального исхода. Таким образом, 64,3 миллиона человек во всем мире страдают СН. В развитых странах распространенность от 1 % до 2 % взрослого населения в целом, более половины всех больных СН в общей популяции имеют сохраненную ФВ, доля таких пациентов растет; средний возраст начала сердечной недостаточности снизился, доля пациентов с СН в возрасте ≤ 50 лет удвоилась (с 3 % до 6 %). Установлена связь с неуклонным ростом во всем мире распространенности ожирения и сопутствующих заболеваний, таких как СД2, АГ и ФП.

Вклад сотрудников 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова в изучение хронической сердечной недостаточности

Замечательные страницы истории научных исследований проблемы ХСН и заболеваний, неблагоприятное течение которых приводит к развитию этого синдрома, связаны с именами выдающихся ученых-клиницистов, многие из которых работали в нашем университете.

Так, с момента организации в 1932 году на педиатрическом факультете 2-го Московского государственного медицинского института кафедры пропедевтики внутренних болезней (ныне — кафедра пропедевтики внутренних болезней № 1 Института клинической медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова) ее сотрудники осуществляли сопоставления клинических и электрокардиографических проявлений ХСН у больных с коронарной недостаточностью и клапанными пороками сердца. Эти исследования велись под руководством доктора медицинских наук, профессора Якова Гиляриевича Этингера (рис. 6).

Я.Г. Этингером, в частности, было установлено, что причиной декомпенсации пороков сердца и развития ХСН, чаще является ми-



Рис. 6. Яков Гиляриевич Этингер (1887–1951)



Рис. 7. Анатолий Иннокентьевич Нестеров (1895–1979)

окардит, нежели сам клапанный дефект. В связи с этим Я.Г. Этингер предложил различать миокардиальную и эндокардиальную (клапанную) недостаточность кровообращения. Большую научную новизну и практическую значимость имели предложенные Я.Г. Этингером трактовки изменений ЭКГ, говорящих за отклонение электрической оси сердца вправо или влево.

Продолжение исследований ХСН в послевоенный период связано с именем академика АМН СССР, профессора Анатолия Иннокентиевича Нестерова (рис. 7).

Известный своими научными находками в области проблем капиллярного кровообращения («О кровеносных капиллярах и о капилляроскопии», Томск, 1929) А.И. Нестеров в 1950-е годы начал разрабатывать новое направление — исследования нарушения кровообращения при поражениях сердечной мышцы и клапанных пороках сердца. В это время он создал монографию «Очерк изучения ревматизма и болезней суставов» (1951) и продолжал активно исследовать возможности и внедрять в практику открытые им методы профилактики возникновения и декомпенсации ревматических пороков сердца, как основной в то время причины формирования ХСН.

Важное значение имели исследования наиболее важных предпосылок развития ХСН, проведенные в 1953–1972 годах под руко-



Рис. 8. Алим Матвеевич Дамир
(1894–1982)

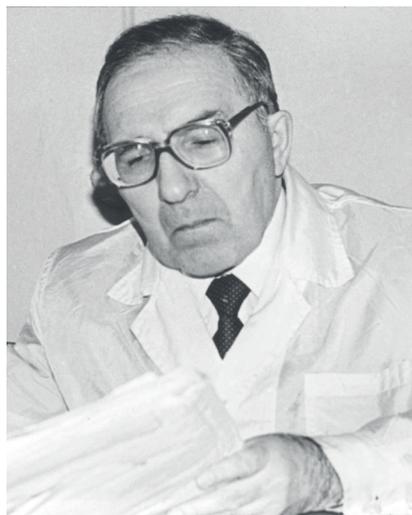


Рис. 9. Алексей Викторович Виноградов
(1920–2009)



Рис. 10. Александр Серафимович Мелентьев (1941–2021)

водством заслуженного деятеля науки РСФСР профессора Алима Матвеевича Дамира (рис. 8). Значительные успехи были достигнуты под руководством А.М. Дамира при изучении роли в развитии ХСН различных клинических форм ишемической болезни сердца и злокачественно текущей гипертонической болезни; раскрыты особенности декомпенсации сердечной деятельности при анемиях и пороках сердца. Клинический опыт по изучению показаний, противопоказаний и отдаленных результатов комиссуротомий и протезирования клапанов был подытожен в монографии

А.М. Дамира и А.А. Бусалова «Митральный стеноз в освещении терапевта и хирурга» (1962).

Профессор, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РСФСР Алексей Викторович Виноградов (рис. 9) в рамках продолжающихся исследований ХСН организовал научно-исследовательскую лабораторию сердечно-сосудистой недостаточности с группой радионуклидных методов исследований под руководством И.М. Сычевой. Сотрудниками кафедры и этой лаборатории А.В. Виноградовым, И.М. Сычевой и М.Г. Удельновым (1972) впервые была предложена оригинальная гипотеза патогенеза отеков, согласно которой повышение давления крови перед желудочком вызывает перестройку механорецепторов сердца. Вследствие этого нарушается гуморальная регуляция водно-электролитного обмена. В эксперименте было показано нарушение функции механорецепторов при ХСН, а в клинике — нарушение функции почек по клиренсу осмотически свободной воды и экскреции натрия. Кроме того, удалось установить, что сердечная кахексия развивается вследствие повышенного внутриклеточного распада белка и нарушения синтетической функции печени. Ф.Е. Новиковым были изучены особенности ХСН при токсоплазмозном миокардите (1976), а Г.В. Харлап — особенности терапии ХСН сердечными гликозидами (1977). В монографии И.М. Сычевой и А.В. Виноградова «Хроническая недостаточность



Рис. 11. Геннадий Иванович Сторожаков (1939–2016)



Рис. 12. Борис Алексеевич Сидоренко (род. 1940)

кровообращения» (1977) были обобщены результаты этих исследований. В частности, был проанализирован такой интересный факт, что сердечные гликозиды остаются постоянно эффективными при ХСН у больных с мерцательной аритмией, а при ХСН у больных с синусовым ритмом они нередко теряют свою эффективность.

Доктор медицинских наук, профессор Александр Серафимович Мелентьев (рис. 10) изучал трудности диагностики ХСН у лиц пожилого и старческого возраста. Результаты исследований были подробно изложены А.С. Мелентьевым в главе «Семиотико-интерпретационный подход в клинико-геронтологическом познании» его последней книги «Пропедевтические основы формирования клинического и гериатрического мышления врача» (2021).

Большой вклад в изучение ХСН внес академик РАН Г.И. Сторожаков (рис. 11). В конце 70-х годов он ввел в клиническую практику диагностический метод — ЭХО КГ и считается одним из основоположников этого метода в РФ. Впервые подробно описал пролапс митрального клапана. Разработал критерии диагностики вальвулита при ревматизме и инфекционном эндокардите и показания к хирургическому лечению.

Б.А. Сидоренко изучал водно-электролитные расстройства и диуретическую терапию у больных с хронической сердечной недостаточностью.

Вопрос классификации ХСН

Проблема классификации ХСН активно обсуждалась в 30-е годы прошлого века. Вопрос о классификации ХСН был впервые обозначен профессором Г.Ф. Лангом «...кардиологическая секция Ленинградского имени С.П. Боткина отделения Всероссийского терапевтического общества подняла вопрос о выработке единой классификации сердечно-сосудистых заболеваний, так как не подлежало сомнению, что «таковая является первым условием успеха общей плановой работы...». Пленум XII Всесоюзного съезда терапевтов 30 мая 1935 года принял резолюцию, в которой указывалось, что «применяющаяся номенклатура болезней системы кровообращения... не соответствует нашим быстро развившимся за последнее десятилетие знаниям в этой области. Вследствие этого различные клинические школы, различные лечебно-профилактические учреждения Союза за последнее время применяют для обозначения многих болезней с.с. системы свои различные новые термины. Этим в высшей степени затрудняется лечебно-профилактическая, статистическая и научная работа. Между тем правильная, отвечающая современным требованиям номенклатура и классификация болезней системы кровообращения имеет в настоящее время особо важное значение, потому что она необходима для организации плановой работы по борьбе со все возрастающей заболеваемостью и смертностью от болезней системы кровообращения». Эти мысли актуальны сегодня как никогда ранее в связи с высокими показателями смертности от болезней системы кровообращения в нашей стране.

В табл. 1 представлена классификация ХСН в том виде, в каком она была опубликована в 1935 году. Эта классификация была прогрессивным шагом в унификации оценки пациентов. Сегодня некоторые термины данной классификации выглядят весьма общими («нарушения функций других органов и нарушения обмена веществ») и не конкретными («выражены слабо, выражены сильнее»). Эти характеристики классификации весьма приблизительные, не поддаются количественному или хотя бы полуколичественному подсчету и могут трактоваться врачами весьма субъективно. Особые трудности для врачей представляет разграничение «а» и «б» периодов II стадии ХСН, а также разграничение IIб и III стадий ХСН.

Таблица 1. Классификация ХСН 1935 года

Стадия	Характеристика
1-я стадия	Начальная, скрытая. В покое отсутствие субъективных и объективных признаков нарушения гемодинамики. Они появляются только при физическом напряжении (одышка, чрезмерное утомление и т.п.).
2-я стадия	Наличие и в покое признаков нарушения гемодинамики — застойные явления в малом или же большом круге кровообращения. Наличие нарушений обмена и функций других органов. <i>Период а.</i> Недостаточность или правого, или левого сердца. Явления застоя, нарушения функций других органов и нарушения обмена веществ выражены слабо. <i>Период б.</i> Недостаточность и правого, и левого сердца. Явления застоя и нарушения обмена веществ и функций других органов выражены сильнее.
3-я стадия	Терминальная, дистрофическая. Недостаточность всего сердца, выраженные явления застоя, значительные нарушения обмена веществ и функций других органов и наличие структурных, морфологических и во всяком случае глубоких необратимых дистрофических измен классификации ХСН

В 2002 году Обществом специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) было предложено видоизменить классификацию ХСН 1935 года (табл. 2).

Специалисты ОССН предложили новые термины — «адаптивное» и «деадаптивное ремоделирование». За границу между низкой и нормальной ФВ ЛЖ была принята величина 45 %. Для уточнения стадии ХСН экспертами ОССН был предложен ряд эхокардиографических показателей:

- бессимптомная дисфункция ЛЖ (соответствует I стадии);
- систолическая дисфункция: ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ и/или конечнодиастолический размер (КДР) ЛЖ $> 5,5$ см (индекс КДР ЛЖ $> 3,3$ см/м²);
- диастолическая дисфункция: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) + толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) $\div 2 > 1,3$ см и/или ТЗСЖ $> 1,2$ см и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока (ТМДП)

($E/A < 1,0$). При этом относительная толщина стенок ЛЖ ТМЖП + ТЗСЛЖ/КДР не отличается от нормы — $\geq 0,45$ во всех органах.

Следует отметить, что за прошедшие два десятилетия классификация ХСН 2002 года не получила широкого распространения, и практикующие врачи попрежнему ориентировались на классификацию 1935 года в силу ее простоты применения. Основными препятствиями для повсеместного распространения модифицированной классификации 2002 года явились сложность в оценке адаптивного и дезадаптивного ремоделирования.

Таблица 2. Классификация ХСН 2002 года

Стадия	Характеристика
I стадия	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция левого желудочка
IIА стадия	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов
IIБ стадия	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов
III стадия	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) структурные изменения органов мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов

Сегодня особую значимость приобретает не только лечение пациентов с уже сформировавшейся СН, но и ее первичная профилактика, т.е. предотвращение или отдаление появления первых симптомов СН. Необходим «сдвиг влево» — фокус на начальные этапы сердечно сосудистого континуума, акцент на те заболевания и состояния, при которых риск развития СН особенно высокий. Это, главным образом, такие заболевания, как артериальная гипертен-

зия (АГ), ожирение, ишемическая болезнь сердца (ИБС), фибрилляция предсердий, кардиомиопатии, сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек (ХБП), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), противоопухолевая терапия. Выделение стадии (группы пациентов), при которой риск развития СН рассматривается как высокий или очень высокий (предстадия СН), является критически важным для акцента внимания врача прежде всего на профилактические стратегии, снижающие сердечнососудистые риски, включая риск развития СН, информирование пациента о прогнозе и повышении мотивации к соблюдению рекомендаций.

Таблица 3. Классификация ХСН 2024 года

Показатели	Клинические	Лабораторные ¹	Эхокардиографические ²
Риск ХСН	Проявление имеющихся заболеваний: АГ, ИБС, СД	—	—
Предсердечная недостаточность	Проявление имеющихся заболеваний + структурные и/или функциональные изменения сердца	+	—
1 стадия ХСН	Одышка, постозность голеней	+	+
2 стадия ХСН	Одышка, постозность голеней (отеки) + жидкость в полостях (гидроторакс, асцит, гидроперикард)	+	+

Примечания: ¹ уровень натрийуретического пептида выше нормы, ² ФВ ЛЖ < 50%

Современный стандарт лечения ХСН. Квадротерапия. Управление заболеванием

Современные схемы лечения ХСН основаны на фенотипах пациентов. В 1962 году R. Folse и E. Braunwald использовали соотношение между ударным объемом и конечным диастолическим объемом и пришли к выводу, что «оценка доли конечного диастолического объема левого желудочка, выбрасываемого в аорту во время каждого сердечного цикла, а также конечного диастолического и остаточного объемов желудочка дает информацию, которая является основополагающей для гемодинамического анализа функции левого желудочка». W.C. Elliott, F.J. Lane и R. Gorlin в 1964 году ввели термин «фракция выброса».

Существует несколько фенотипов, основанных на величине ФВ ЛЖ. Выбор ФВ ЛЖ < 40 % критерием понятия низкая ФВ ЛЖ был обусловлен не столько представлениями об определенной точке разделения для ФВ ЛЖ, которая указывает на наличие систолической дисфункции, сколько результатами расчета статистической мощности исследований, т. к. включение пациентов с менее благоприятным прогнозом (при более низкой ФВ ЛЖ) повышало вероятность достижения статистически значимых различий между группами по основному показателю при меньшей выборке. Пациенты с более низкой ФВ ЛЖ подвержены большему риску неблагоприятных событий, включая более высокие абсолютные показатели сердечно-сосудистой смертности, госпитализации и внезапной сердечной смерти. Это было одной из причин, по которой клинические испытания изначально, а теперь повсеместно, использовали ФВ ЛЖ в качестве критерия включения в исследования: более низкая ФВ ЛЖ означает более высокую частоту событий, большую статистическую мощность и лучшую возможность продемонстрировать пользу лечения для нового терапевтического препарата.

Хотя клинические испытания использовали различные точки отсечения ФВ ЛЖ для набора пациентов, устоялось мнение, что ФВ ЛЖ менее 40 % — это признак ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. У пациентов со сниженной ФВ ЛЖ изменения, происходящие в кардиомиоцитах и внеклеточном матриксе, после миокардиального повреждения (ИМ или миокардит) приводят к патологическому ремоделированию желудочка с его дилатацией, изменению геометрии (ЛЖ становится более сферичным) и нарушению контрактильности.

Клинически эти изменения приводят к:

- 1) развитию и прогрессированию симптомов ХСН;
- 2) ухудшению качества жизни;
- 3) снижению физической активности пациентов;
- 4) декомпенсации СН, требующей госпитализации, и к смерти (как в результате «насосной» недостаточности сердца, так и появления опасных для жизни желудочковых аритмий).

Однако тяжесть симптомов ХСН далеко не всегда коррелирует с ФВ ЛЖ.

Значение ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ воспринимается, как точка разделения для установления СН со сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ. Этот клинический постулат основан на данных семи крупных популяционных исследований, выполненных в США с использованием эхокардиографии.

Первым исследованием, в котором был применен термин «сохраненная фракция выброса», было CHARM (2003). В данной работе в качестве критерия состояния использован показатель ФВ ЛЖ $> 40\%$. В исследования включали пациентов без АГ, СД, ожирения (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$), ХБП. Средняя ФВ ЛЖ в этой популяции вне зависимости от возраста, расовой принадлежности и роста/массы тела составила 62% (95 % ДИ² 52–72 %) для мужчин и 64% (95 % ДИ 54–74 %) для женщин. Принимая во внимание 95 % ДИ, ФВ ЛЖ меньше 50% является гарантированно сниженной. Примерно половина пациентов с СН имеют сохраненную ФВ ЛЖ, и ее распространенность по отношению к ХСНнФВ продолжает увеличиваться на 1% в год. Эпидемиология и этиология ХСНсФВ отличаются от систолической ХСН. Пациенты ХСНсФВ старше, среди них больше женщин и лиц с ожирением. К более редким причинам ХСНсФВ относятся: гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии, констриктивный перикардит, гидроперикард, тиреотоксикоз, инфильтративные заболевания, метастатические поражения миокарда и другие состояния, ограничивающие расслабление мышцы сердца. К специфическим причинам ХСН с ФВ относят: амилоидоз, гемохроматоз, рестриктивные кардиомиопатии, заболевания, сопровождающиеся изолированным поражением ПЖ. Сопутствующие заболевания вместе с пожилым возрастом индуцируют и поддерживают хронический низкоинтенсивный, вялотекущий провоспалительный статус, провоспалительные цитокины запускают системную дисфункцию эндотелия, в т.ч.

² ДИ – доверительный интервал

и в коронарном микроциркуляторном русле, что чревато развитием и прогрессирующей диастолической дисфункции. У этих пациентов основными патофизиологическими изменениями являются нарушения расслабления и податливости ЛЖ, ключевую роль в этом процессе играет эндотелиальная дисфункция коронарного микроциркуляторного русла, наступающая в результате хронического воспаления. Принципиальные различия между двумя фенотипами приведены в табл. 4.

Таблица 4. Различия между фенотипами ХСН по ФВ

СНнФВ	СНсФВ
<p>Заболевание начинается с утраты части работоспособных кардиомиоцитов, сопровождается развитием ремоделирования сердца с постепенным снижением ФВЛЖ и компенсаторной реакцией нейрогуморальных систем.</p> <p>При этом гиперактивации нейрогормонов отводится роль главной движущей силы развития сердечной недостаточности</p>	<p>Первопричиной является не утрата части работоспособного миокарда, а низкоинтенсивное провоспалительное состояние, присущее ожирению, СД, АГ с гипертрофией ЛЖ, ХОБЛ, ХБП.</p> <p>Основные причины: низкоинтенсивное воспалительное повреждение кардиомиоцитов и избыточное отложение коллагена в межклеточном пространстве (фиброз миокарда), приводящее к росту жесткости, развитию диастолической дисфункции ЛЖ и типичной клинике ХСН.</p> <p>Вклад нейрогуморальной активации в развитие ХСН минимален и ограничен избыточным альдостероном</p>

Очевидно, что у больных СНнФВ необходимы нейрогуморальные воздействия, а у больных с воспалительной / фиброзной СНсФВ — противовоспалительные и антифибротические воздействия. «Нейрогормональное влияние» в патогенезе ХСН простирается выше уровня ФВЛЖ 50 %, но убывает по мере роста ФВЛЖ и практически исчезает при ФВЛЖ > 60–65 %.

Вклад воспалительного / фиброзного механизма, наоборот, постепенно возрастает и становится превалирующим в диапазоне ФВЛЖ > 60–65 %, меняя гемодинамический рельеф работы сердца, что требует иного терапевтического подхода и препаратов с иным

механизмом действия. Что из этого следует? По-видимому, необходимость: переосмысления абсолютной роли ФВЛЖ как универсального фактора фенотипирования ХСН; необходимость «сдвига вправо» нормы ФВ ЛЖ вплоть до 60–65 %.

Фенотип с умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Что известно сегодня?

Ретроспективный анализ рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с ХСНнФВ и ХСНсФВ, которые включали пациентов с ФВ ЛЖ в диапазоне от 40 % до 50 %, показал, что эти пациенты имеют хороший ответ на терапию, применяемую для пациентов с ФВ ЛЖ \leq 40 %.

Фенотип с супер нормальной ФВ ЛЖ. Что известно сегодня?

В 2016 году на основании анализа исследования MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis) при оценке ФВ ЛЖ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца у здоровых лиц без известных сердечно-сосудистых заболеваний была выявлена U-образная закономерность по развитию в течение 10 лет ХСН и смерти. Низшую точку данной U-образной кривой составили пациенты с ФВ 60–65 %, а все остальные показатели ФВ ЛЖ имели большее отношение шансов (ОШ) развития летального исхода по сравнению с лицами с ФВ ЛЖ от 60 до 65 %. Скорректированное ОШ риска летального исхода при ФВ ЛЖ \geq 70 % — 1,71 (95 % ДИ 1,64–1,77). В то же время очень интересным представляется тот факт, что аналогичное ОШ отмечалось у пациентов с ФВ ЛЖ 35–40 % — 1,73 (95 % ДИ 1,66–1,80). У больных ФВ ЛЖ 55–60 % и 65–70 % также наблюдалось повышенное ОШ развития летального исхода — 1,06 (95 % ДИ 1,04–1,08) и 1,17 (95 % ДИ 1,14–1,20) соответственно.

Фенотип с улучшенной ФВ ЛЖ. Что известно сегодня?

К этому фенотипу относятся пациенты, соответствующие 3 критериям:

- имеют в анамнезе сведения о снижении ФВ ЛЖ \leq 40 %;
- имеют абсолютное улучшение ФВ ЛЖ \geq 10 % по сравнению с исходным значением;
- значение ФВ ЛЖ при повторном измерении \geq 40 %.

В настоящее время ряд экспертов предлагают упростить классификации СН в зависимости от ФВ ЛЖ на СН с ФВ ЛЖ меньше 50 % и СН с ФВ ЛЖ более 50 %.

Терапия пациентов с СНФВ

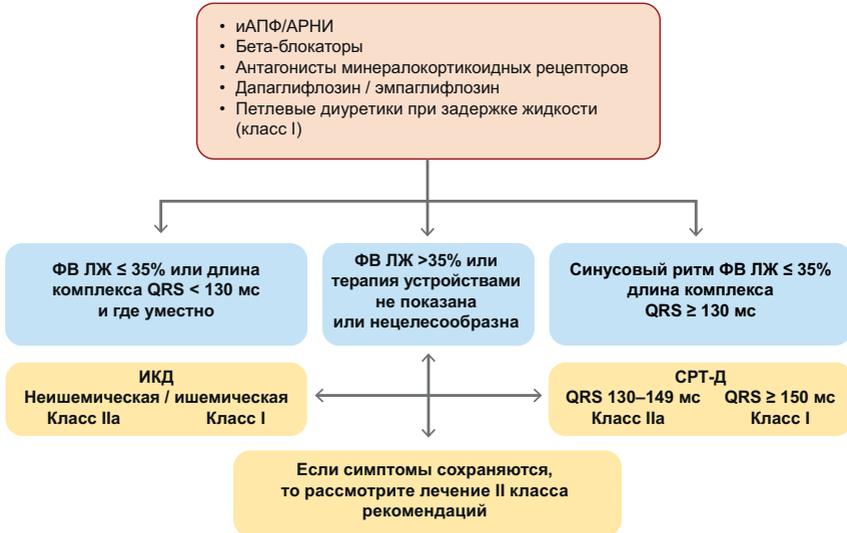


Рис. 13. Управление СН со сниженной фракцией выброса – алгоритм терапии. Квадротерапия

На рис. 13 представлена схема квадротерапии — стандарт лечения больных со сниженной ФВ ЛЖ. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса комбинированной терапией «АРНИ + бета-блокатор + антагонист минералокортикоидных рецепторов + ингибитор SGLT2» значительно (в среднем на 6 лет) увеличивает продолжительность жизни.

Правомочен вопрос, есть ли особенности лечения пациентов с учетом фенотипирования по величине ФВ ЛЖ? Эффекты лечения для каждого класса препаратов, используемых в терапии СН, различаются по всему спектру ФВ ЛЖ с зонами неясной пользы, где 95 % ДИ для пользы лечения пересекает HR^3 1,0 и обычно выше ФВ ЛЖ 50 %, что является верхней границей типичного диапазона СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Это подтверждает целесообразность объединения СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ и со сниженной ФВ ЛЖ. Для большинства классов лекарств, преимущества которых, по-видимому, ослабевают при более высоких значениях ФВ ЛЖ зона неясной пользы возникает аналогично, около значений ФВ ЛЖ от 50 % до 55 %, типичного нижнего предела нормальной ФВ ЛЖ.

³ Коэффициент риска

Накопленный клинический опыт позволяет оценить эффект конкретных препаратов при различных значениях ФВ ЛЖ.

Кандесартан значительно снизил сердечно-сосудистую смертность (ССС) и смертность по любой причине у пациентов со сниженной ФВЛЖ, а в группе сохраненной ФВ ЛЖ кандесартан не снизил эти показатели, кроме повторных госпитализаций по поводу СН коэффициент риска составил 0,78 (95 % ДИ 0,59–1,03; P = 0,08). У пациентов с исходно повышенным уровнем натрийуретического пептида применение спиронолактона по сравнению с плацебо привело к достоверному снижению ПКТ⁴ (15,9 % vs 23,6 %, HR = 0,65, 95 % ДИ 0,49–0,87). Однако, частота ПКТ и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний снижалась только до ФВ ЛЖ ~50 %. Бета-блокаторы снижали заболеваемость и смертность у пациентов с ФВ ЛЖ < 50 %, но с меньшими доказательствами эффекта лечения при более высокой ФВ ЛЖ. Доказательства лечебной пользы дигоксина наиболее выражены ниже ФВ ЛЖ 45 %.

Digitalis Investigation Group исследовала пациентов с ФВ ЛЖ > 45 %, в этой группе относительное снижение риска ССС и госпитализации по поводу СН не достигало статистической значимости.

Применение комплекса валсартан сакубитрил, подобно другим нейрогормональным агентам, продемонстрировало снижение влияния на смертность при более высокой ФВ ЛЖ. Наряду с другими нейрогормональными антагонистами относительное и абсолютное снижение риска смерти при лечении комплексом уменьшается при более высоком диапазоне ФВ ЛЖ, и исчезает при уровне ФВ ЛЖ более 57 %.

По данным метаанализа DAPA-HF и DELIVER эффективности дапаглифлозина у 11 007 пациентов с различной исходной ФВ ЛЖ (средняя ФВ ЛЖ 44 ± 14 %) показано снижение:

- риска ССС (HR = 0,86, 95 % ДИ 0,76–0,97; P = 0,01),
- риска смерти от любой причины (HR 0,90, 95 % ДИ 0,82–0,99; P = 0,03),
- общего количества госпитализаций по поводу СН (HR = 0,71, 95 % ДИ 0,65–0,78; P < 0,001), MACE (HR 0,90, 95 % ДИ 0,81–1,00; P = 0,045).

Эффект дапаглифлозина не зависел от ФВ ЛЖ.

Таким образом, дапаглифлозин контрастирует с нейрогормональными антагонистами, демонстрируя очевидную эффективность, которая надежно простирается до нормального диапазона ФВ ЛЖ и выше него.

⁴ Первичная конечная точка

Концептуальный взгляд на принцип лечения ХСН, основанный на фенотипировании по величине ФВ ЛЖ, разработанный Heart Failure–Academic Research Consortium

Как упоминалось выше, ФВ ЛЖ не является ранним маркером дисфункции миокарда и может быть нормальной даже при нарушении функции ЛЖ. Несколько исследований показали значительное нарушение функции миокарда, оцененное по деформации миокарда и выраженное как процентное изменение длины миокарда, измеренной продольно (GLS), по окружности или радиально, несмотря на сохраненную ФВ. Такое несоответствие объясняется изменениями в геометрии ЛЖ, которые могут компенсировать большие изменения функции ЛЖ, тем самым поддерживая общую ФВ ЛЖ. Соответственно, при наличии дисфункции ЛЖ и сниженном ударном объеме ФВ ЛЖ может быть нормальной у пациентов с гипертрофией ЛЖ и небольшими полостями ЛЖ.

Кроме того, ФВЛЖ не обеспечивает патофизиологических различий между систолической и диастолической дисфункцией. Действительно, нарушения диастолической функции и наполнения ЛЖ часто встречаются при СНнФВ и влияют на прогноз, в то время как субклиническое систолическое нарушение, которое можно обнаружить с помощью GLS, часто встречается у пациентов с СНсФВ. Новые (улучшенные?) методологии фенотипирования, вероятно, будут сложными и вряд ли заменят ФВ ЛЖ в ближайшем будущем. Маловероятно, что какой-либо один новый биомаркер будет определять принцип фенотипирования. Более вероятно, что биомаркеры будут различаться в зависимости от метода лечения.

Полезные фенотипические характеристики могут включать: патофизиологические биомаркеры, такие как уровни альдостерона, показатели тяжести заболевания, такие как экспрессия гена ST2 или уровни N-концевого про-В-типа натрийуретического пептида. Пока не появятся более точные биомаркеры для классификации СН, с прагматической точки зрения ФВ ЛЖ остается несовершенной, но полезной для клинического ведения и исследования СН.

Клинически СН следует разделить на две категории на основе ФВ ЛЖ: сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса и СН без сниженной ФВЛЖ.

Вклад коллектива кафедры в изучение патогенеза развития хронической сердечной недостаточности

Фундаментальные работы коллектива кафедры, посвященные этапу, предшествующему развитию ХСН

Влияние избыточного потребления соли на жесткость миокарда

С целью изучения влияния избыточного потребления натрия на жесткость миокарда нами был проведен эксперимент на лабораторных животных. Пятнадцать самцов крыс линии Wistar в возрасте от 15 до 16 недель были разделены на две группы с одинаковым весом тела: $297,4 \pm 68,4$ грамм (группа нормального потребления соли) и $252,0 \pm 67,4$ грамм (группа избыточного потребления соли). Расчет корма проводили из расчета 15 г корма на каждые 200 г массы тела. Начиная с третьей недели, крысам давали разные диеты: низкосолевая диета (содержание натрия в пище на 200 г веса крысы — 0,2 мэкв в сутки), и высокосолевая диета (содержание натрия в пище на 200 г веса крысы — 2,0 мэкв в сутки). Все увеличения содержания натрия в диете проводятся на фоне стандартного кормления крыс с нормальным уровнем потребления воды (деионизированной вода 25 мл/15 г корма). Время нахождения на высокосолевой диете составило 8 недель до возникновения гипертрофии миокарда.

На рис. 14 представлены примеры полученных рентгеновских изображений рентгеновского поглощения и соответствующие им карты распределения натрия в тонких неокрашенных срезах миокарда животных из групп с высоким и низким содержанием натрия в диете. Всего было исследовано 13 различных областей на каждом из 7 образцов тканей миокарда крыс: 5 образцов были получены от животных из группы с высоким содержанием натрия в рационе и 2 — от животных из контрольной группы. Полученные рентгеновские изображения позволили достаточно уверенно разделить кардиомиоциты и межклеточные пространства для выделения соответствующей информации о содержании натрия из карт флуоресцентного анализа.

Необходимо отметить, что во всех взятых образцах рентгенофлуоресцентный анализ выявил более высокое содержание натрия внутри клеток, чем в межклеточном пространстве. Данный факт связан с хорошо известным явлением вымывания относительно

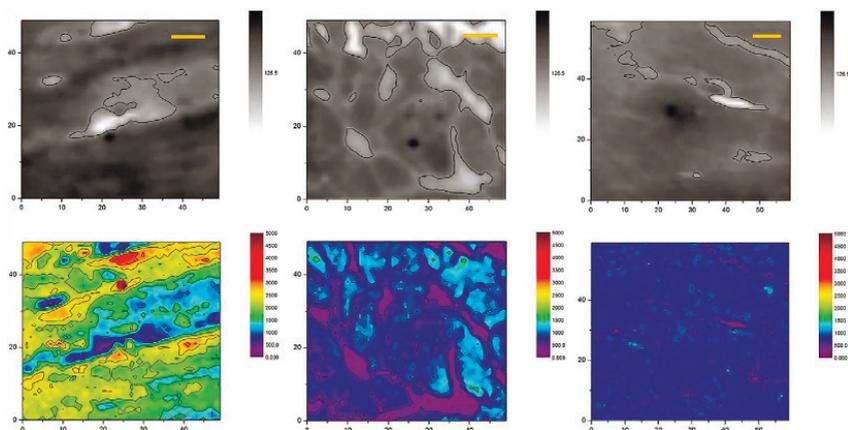


Рис. 14. Примеры полученных рентгеновских изображений рентгеновского поглощения и соответствующие им карты распределения натрия

легких элементов во время процедуры химической фиксации тканей: во время различных процедур дегидратации и сушки всегда наблюдается значительное снижение содержания таких высокодиффузионных элементов, как K, Br, Na и Cl.

Мы также ожидали, что осмотически активный натрий будет удаляться из интерстиция и, в меньшей степени, из внутриклеточных объемов, ограниченных клеточными мембранами. Однако в наших экспериментах удаление несвязанного растворенного натрия во время процедуры химической фиксации играло положительную роль, т.к. оно значительно снижает высокий фоновый уровень осмотического натрия внеклеточных жидкостей и позволяет увидеть относительно небольшое количество депозитов натрия. Ввиду сравнительного характера представленного исследования и идентичности обработки всех образцов у нас не было необходимости измерять абсолютное значение локальной концентрации натрия с экстраполяцией его на *in vivo*.

Из рисунка видно, что натрий накапливается, в основном, внутри клеток с небольшими следами в интерстиции, но внеклеточные пространства животных, получавших высоконатриевую диету, заполнены заметно большим количеством натрия. Чтобы оценить этот эффект количественно, мы провели статистический анализ полученных данных рентгенофлуоресцентной микроскопии с помощью теста Крускала–Уоллиса. Основной проблемой при статистической обработке была точная выборка данных внутри и вне

границ кардиомиоцитов с учетом трехмерной структуры мышечных волокон и их возможного повреждения при получении тонкого среза при гистологической обработке ткани. Эта проблема была решена путем ручной выборки шести зон размером 3×3 пикселя ($3,6 \times 3,6$ мкм²) в каждой исследуемой области рентгеновского изображения среза для получения трех значений внутриклеточного и трех значений внеклеточного содержания натрия, что позволило сформировать необходимую выборку данных о количестве локального содержания натрия и его среднем значении во внутриклеточных и внеклеточных пространствах данной области

Данные, полученные на рентгеновских рабочих станциях, относительно интенсивности рентгеновской флуоресценции при сканировании гистологических срезов, использовали для составления карт распределения различных химических элементов. На рис. 15 показана карта распределения натрия и железа в клетках и межклеточном пространстве (интерстиции) поперечно-полосатой мышцы бедра крысы. Можно отметить выраженный пик точечной концентрации натрия в левой части межклеточного пространства. При этом присутствие атомов железа в межклеточном пространстве свидетельствует о том, что на данном изображении

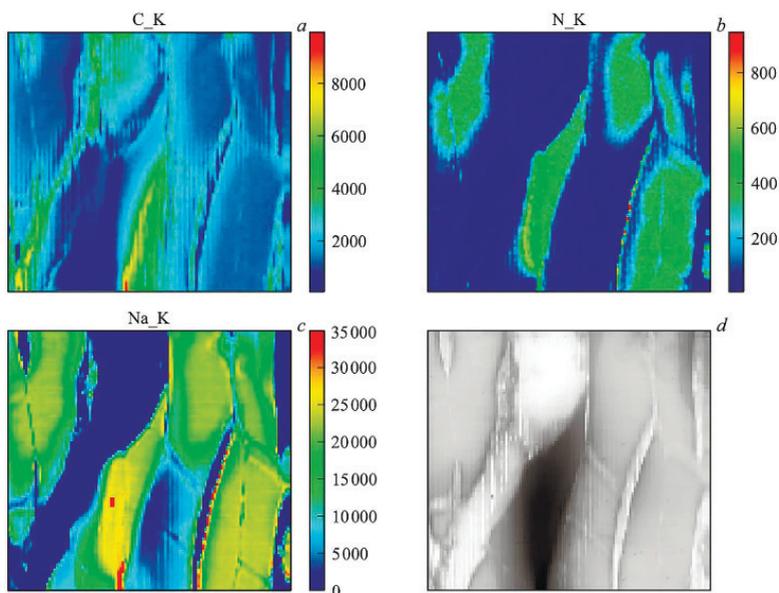


Рис. 15. Карты распределения различных химических элементов

получено изображение элемента микроструктуры ткани — интерстиции, а не, например, разрывов, заполненных парафином.

Подготовка изолированного сердца и протокол перфузии

Сердца были быстро изъяты у взрослых самцов крыс линии Wistar после введения глубокой анестезии кетамин/ксилазином (100 мг/кг и 10 мг/кг соответственно, в/бр).

Изолированные сердца немедленно канюлировали через аорту и перфузировали с использованием аппарата Лангендорфа (ADInstruments PL3508B2-220) (рис. 16 А) модифицированным буфером Кребса–Генселейта, содержащим (в мМ): NaCl — 118, KCl — 4,7, CaCl₂ — 2,5, MgSO₄ — 1,2, KH₂PO₄ — 1,2, NaHCO₃ — 25, глюкозу — 11 (pH 7,4). Буфер непрерывно насыщали смесью газов (95 % O₂ и 5 % CO₂) и поддерживали температуру 37 °С. Коронарный кровоток поддерживали на уровне 10 мл/мин с использованием перистальтического насоса ML172 Minipuls 3.

Измерения давления в левом желудочке

Наполненный жидкостью латексный баллон, соединенный с датчиком давления (MLT844 Physiological Pressure Transducer), был введен в левый желудочек через митральный клапан. Баллон изначально раздували до достижения конечно-диастолического давления 5–10 мм рт. ст. Давление в левом желудочке записывали непрерывно с использованием 8-канальной системы сбора данных PL3508/P PowerLab с частотой дискретизации 1000 Гц. Для анализа с использованием программного обеспечения LabChart Pro были использованы следующие параметры:

- максимальное давление в левом желудочке (мм рт. ст.);
- минимальное давление в левом желудочке (мм рт. ст.);
- скорость изменения давления (dp/dt , мм рт. ст./мс).

Перед началом измерений сердца стабилизировали в течение 30 мин. Сбор данных проводили в течение 15 мин в условиях стабильного состояния. Температуру непрерывно контролировали с использованием имплантируемого термодатчика MLT1401 и поддерживали на уровне $37 \pm 0,5$ °С.

Изучение жесткости миокарда

Полоски миокарда (приблизительно $2 \times 1 \times 1$ мм) были выделены из левых желудочков взрослых самцов крыс линии Wistar. Образцы ткани поддерживались в насыщенном кислороде растворе

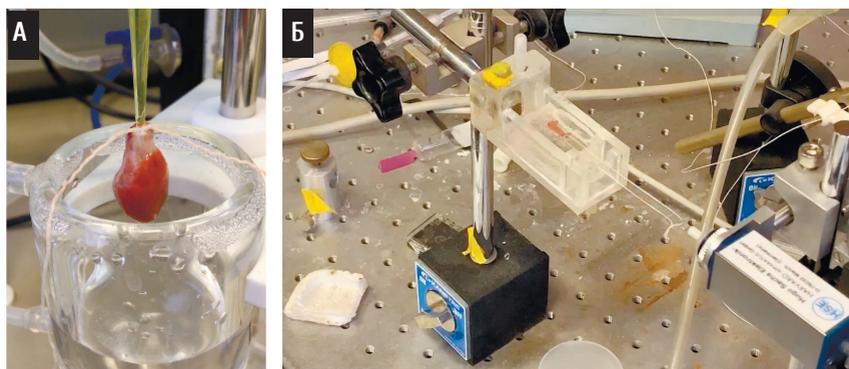


Рис. 16. Исследования жесткости миокарда

А – фотография изолированного сердца в системе Лангендорфа, используемого для перфузии и измерения давления в левом желудочке. Б – фотография экспериментальной установки для механических испытаний полосок миокарда, включающая датчик силы и микроманипулятор для точного растяжения ткани

Кребса–Генселейта (состав в мМ: NaCl – 118, KCl – 4,7, MgSO₄ – 1,2, KH₂PO₄ – 1,2, NaHCO₃ – 25, CaCl₂ – 2,5 и глюкоза – 11, pH 7,4) при температуре 37 °С на протяжении всего эксперимента (рис. 16 Б).

Измерения силы проводились с использованием высокоточного датчика силы (HSE F30 Type 372, Hugo Sachs Elektronik, Германия), установленного на программируемом трехосевом микроманипуляторе MP-285 (Sutter Instrument, США). Полоски ткани прикрепляли к датчику силы с использованием шелковой нити 6–0: один конец был зафиксирован на неподвижном крючке, а другой соединен с датчиком силы. Перед началом измерений образцы выдерживали в течение 30 мин при начальном натяжении 0,5 мН.

Растяжение контролировали с помощью микроманипулятора MP-285 с разрешением 0,2 мкм на шаг. Каждую полоску ткани подвергали последовательному растяжению на три фиксированных уровня смещения (40 мкм, 60 мкм и 80 мкм). На каждом уровне растяжения измеряли силу с использованием датчика HSE F30 и рассчитывали соответствующие коэффициенты эластичности.

На рисунке 17 А–В представлены результаты эксперимента, проведенного на изолированных сердцах крыс с использованием установки Лангендорфа, с целью изучения влияния длительной высокосолевого диеты на функцию сердца и механические свойства миокарда. В группе животных, получавших высокосолевого диету, наблюдалось значительное снижение скорости развития давления в левом желудочке (dp/dt) (рис. 17 А), составившее

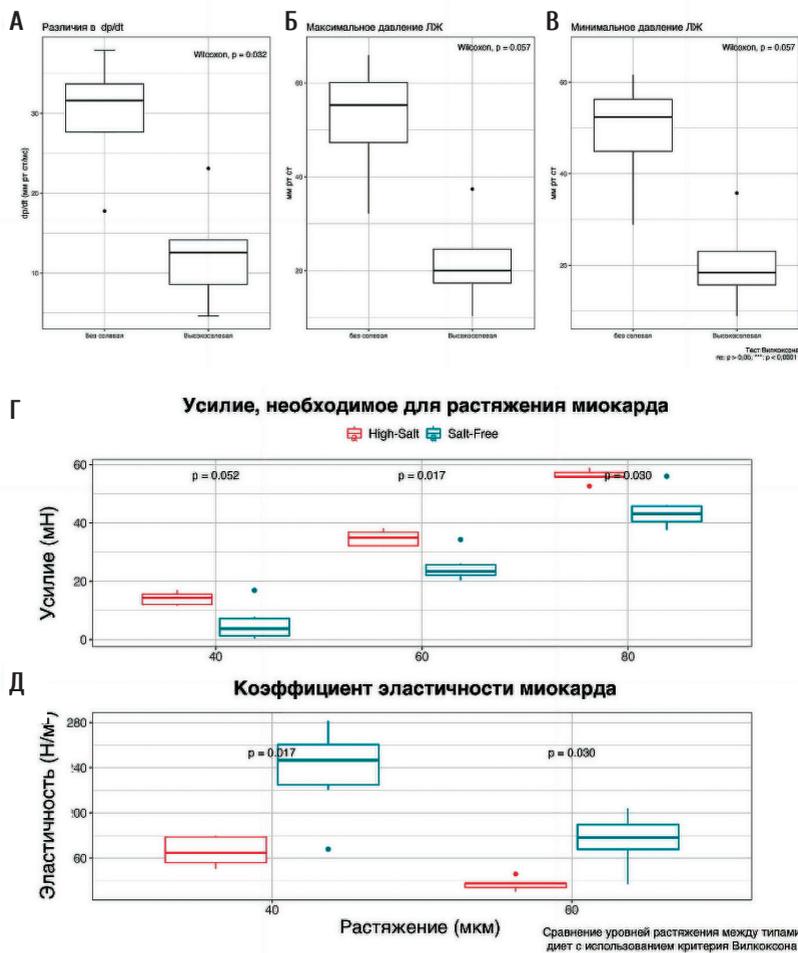


Рис. 17. Результаты экспериментов по оценке механических свойств миокарда и функциональных параметров изолированных сердец крыс, разделенных на группы с высоким содержанием соли в рационе (High-Salt) и без соли (Salt-Free).

А – изменение dp/dt (скорости изменения давления) в левом желудочке при различных диетах ($p = 0,032$; критерий Вилкоксона). Б – максимальное давление в левом желудочке, где тенденция различий между группами была на уровне $p = 0,057$. В – минимальное давление в левом желудочке, различия также были на уровне $p = 0,057$. Г – усилие (mN), необходимое для растяжения миокарда на три уровня смещения (40, 60 и 80 мкм), в зависимости от диеты. Группа High-Salt требует меньшего усилия для растяжения, что отражает снижение жесткости миокарда ($p = 0,052, 0,017$ и $0,030$ на уровнях 40, 60 и 80 мкм соответственно). Д – коэффициент эластичности миокарда (N/m^2), где у группы Salt-Free наблюдается более высокая эластичность ткани ($p = 0,017$ и $0,030$ при растяжении 40 и 60 мкм соответственно).

12,6 ± 6,9 мм рт. ст./мс, по сравнению с группой на диете без соли (29,7 ± 8,5 мм рт. ст./мс, $p < 0,05$). Кроме того, были выявлены изменения в показателях максимального и минимального давления в левом желудочке у животных на высокосолевой диете (рис. 17 Б, В). Снижение dp/dt , а также минимального и максимального давления свидетельствует о снижении сократимости миокарда и развитии признаков сердечной недостаточности в условиях длительного потребления пищи с высоким содержанием соли.

Дополнительно, на рис. 17 Г, Д представлены данные по исследованию механической жесткости миокарда, измеренной с помощью простой механической модели. Полоски ткани, выделенные из левого желудочка, подвергались растяжению с целью определения модуля упругости Юнга.

На рис. 17 Г представлены результаты, демонстрирующие силу, необходимую для растяжения миокарда, и коэффициент упругости на трех уровнях деформации (40 мкм, 60 мкм и 80 мкм) в группах на высокосолевой диете и без соли. При растяжении 40 мкм статистически значимые различия в силе растяжения не наблюдались ($p = 0,052$), однако на уровнях 60 мкм и 80 мкм различия становились достоверными ($p = 0,017$ и $p = 0,030$, соответственно), указывая на повышение жесткости миокарда в группе на высокосолевой диете.

Коэффициент упругости также демонстрировал статистически значимые различия между группами при растяжении 60 мкм и 80 мкм ($p = 0,017$ и $p = 0,030$, соответственно), тогда как при растяжении 40 мкм различия оставались недостоверными ($p > 0,05$) (рис. 17 Д). Эти данные свидетельствуют о том, что миокард животных на высокосолевой диете обладает большей жесткостью, что может быть связано с функциональными или структурными изменениями ткани, вызванными длительным воздействием диеты с высоким содержанием соли.

Фундаментальные работы коллектива кафедры, посвященные этапу манифеста ХСН

Коррекция внекардиального проявления ХСН. Состояние мышечной ткани диафрагмы, поперечнополосатой мышцы и миокарда правого желудочка (ПЖ) у больных с ХСН различных ФК

Саркопения представляет собой состояние, которое включает потерю мышечной массы, мышечной силы и ряда моторных функций, в частности скорости походки. Согласно определению

Европейской рабочей группы по саркопении, у пожилых людей данное состояние определяется как «синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц с риском неблагоприятных исходов, таких как физическая инвалидность, низкое качество жизни и смерть». Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), конечная стадия различных сердечно-сосудистых заболеваний, может быть тесно связана с возникновением саркопении. Накапливающиеся доказательства демонстрируют, что ХСН может способствовать развитию саркопении посредством множественных патофизиологических механизмов, включая недоедание, воспаление, гормональные изменения, окислительный стресс, аутофагию и апоптоз. Кроме того, ХСН может усугублять неблагоприятные исходы, связанные с саркопенией, включая падения, остеопороз, слабость, кахексию, госпитализацию и смертность. Саркопения и ХСН являются взаимодействующими клиническими синдромами.

Воспаление способствует истощению мышц, одновременно способствуя сердечной дисфункции/ремоделированию и усугубляя СН. Существует множество механизмов, посредством которых воспаление влияет на мышечный метаболизм. Фактор некроза опухоли (ФНО) индуцирует апоптоз миоцелл и стимулирует локальный синтез других провоспалительных цитокинов. Транскрипционный фактор ядерного фактора каппа В (NF- κ B) активируется ФНО и ингибирует дифференцировку скелетных мышц путем подавления мРНК MyoD на посттранскрипционном уровне. ФНО-подобный слабый индуктор апоптоза снижает содержание митохондрий и окислительное фосфорилирование и ингибирует ангиогенез в скелетных мышцах. Повышенные уровни этих воспалительных цитокинов играют важную роль в развитии саркопении. Пациенты с СН имеют хроническое системное воспаление низкого уровня и, как сообщается, имеют повышенные уровни воспалительных биомаркеров, таких как ФНО, С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые участвуют в потере мышечной массы и силы. В ходе наших исследований установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-6 и выраженностью саркопении. Таким образом, системное воспаление при СН способствует не только патологическому прогрессированию самой СН, но и развитию потери и дисфункции скелетных мышц. Основным звеном патогенеза СП является потеря мышечной массы. Прежде всего отмечается снижение количества клеток-сателлитов (стволовых клеток мышечной тка-

ни), необходимых для роста и регенерации мышц, а также волокон II типа, отвечающих за скорость сокращения, что приводит к замедлению движений пациента. Еще одним важным компонентом дегенерации скелетных мышц и ухудшения их функциональных характеристик является инфильтрация МТ элементами жировой и соединительной ткани (рис. 18 и 19).

Значительную роль играют мутации ДНК митохондрий и их дисфункции как в миоцитах, так и в нейронах, иннервирующих мышечные единицы. Возникающие нарушения включают в себя снижение количества митохондрий и их дегенерацию, а также изменения в системе дыхательной цепи переноса электронов. Эти изменения приводят к снижению выработки АТФ, усилению окислительного стресса и атрофии мышечных волокон. Гиподинамия сопровождается уменьшением мышечной массы и влияет на профиль выработки миокинов и их роль в предотвращении дальнейшей потери мышечной массы. Секреция миокина и иризина индуцируется физической нагрузкой, что, по-видимому, объясняет негативное влияние гиподинамии. Миостатин — миокин, фактор роста и дифференцировки 8 (GDF-8) — принадлежит к семейству ростовых факторов — transforming growth factor p family (TGF-p), ген которого был идентифицирован А. McPherron в 1997 году. Человеческий миостатин состоит из двух идентичных субъединиц. Он воздействует на клетки через рецепторы ActRIIB (активиновые рецепторы типа 2B). Фоллистатин — антагонист миостатина.



Рис. 18. Типы мышечных волокон (по L. Ranvier, 1873)

Красные волокна (тип I) обладают большим количеством миоглобина чем белые (II тип), что придает им характерный красный цвет. Это медленные, тонкие, слабые, неутомляемые мышечные волокна, которые приспособлены к длительным нагрузкам. Белые волокна имеют большую толщину, чем красные, их характеристики — способность осуществить быстрые сокращения, развивать большую силу, но и быстро утомляться

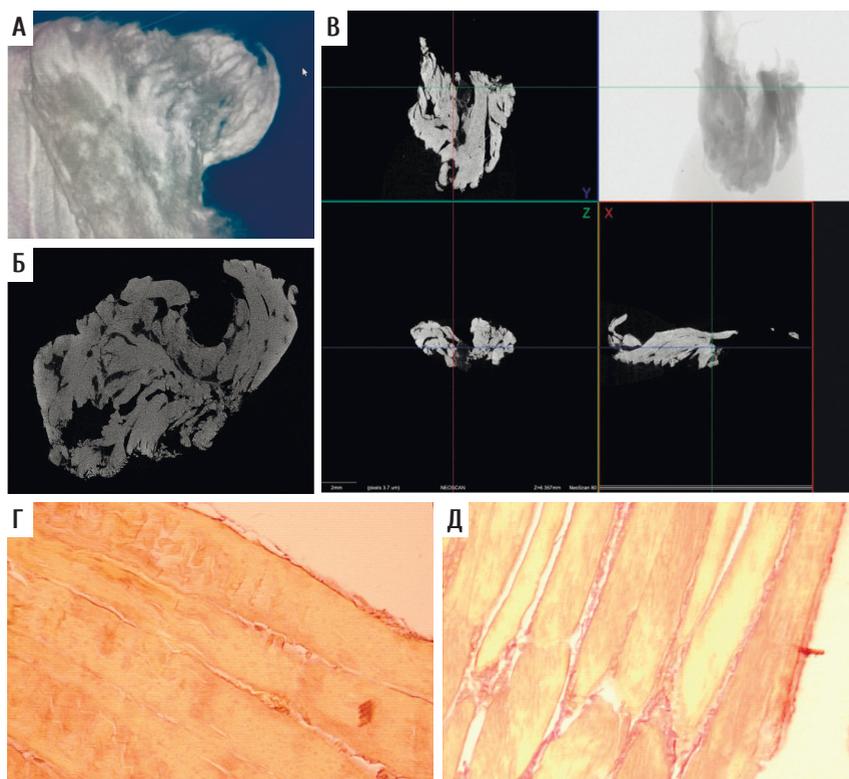


Рис. 19. Изменение мышечных волокон при саркопении

А – микроКТ 3D модель биоптата мышцы бедра больного саркопенией; Б – микроКТ поперечно-полосатых мышц пациентов без саркопении; В – микроКТ поперечно-полосатых мышц у пациентов с саркопенией. Г – гистологический срез нормальной мышечной ткани. Д – гистологический срез мышечной ткани с избыточным накоплением коллагена

Основной мишенью действия миостатина являются миобласты. Миобласты — клетки скелетных мышц — представляют собой одноядерные клетки, способные, с одной стороны, делиться, а с другой стороны — дифференцироваться и сливаться в длинные многоядерные мышечные волокна, составляющие основу сократительных структур скелетных мышц. Другим эффектом, наблюдаемым при воздействии миостатина на культуры миобластов, является торможение их дифференцировки в многоядерные митотубы, активирует деление фибробластов, что на фоне подавления пролиферации миобластов может способствовать развитию фиброза мышечных тканей. Имеются противоречивые данные

о связи уровня миостатина в плазме с развитием ХСН: в некоторых работах показано повышение уровня миостатина у таких больных, в других, наоборот, наблюдалось снижение концентрации данного белка у пациентов с сердечной недостаточностью. Результаты данных исследований, возможно, не противоречат друг другу: эти различия могут быть связаны с разными стадиями заболевания или же с генетическими различиями популяций пациентов, изучаемых в разных работах.

В наших исследованиях установлено, что уровень миостатина у каждого пациента проходит 2-х фазное изменение: на этапе II-III ФК NYHA его уровень достоверно выше, чем при IV ФК NYHA. Снижение уровня миостатина происходит параллельно снижению уровня мышечной массы и выраженности прогрессии саркопении.

Потеря мышечной силы и отсутствие физической активности являются факторами риска прогрессирующей потери мышечной массы, накопления жира и усиления воспаления, что приводит к формированию порочного круга.

Данные, представленные на рис. 20 и 21, свидетельствуют, что с увеличением ФК ХСН происходят существенные изменения в трех структурах. Так, в структуре диафрагмы отмечено прогрессирующее уменьшение объема мышечной ткани. Этот процесс развивался с меньшей скоростью и был менее выражен в поперечнополосатой мышце. Сокращение объема мышечной ткани наиболее ярко проявлялось в миокарде ПЖ, причем интенсивность процесса была одинаково высока при всех ФК. Таким образом, относительный объем мышечной ткани в аутоптатах всех изучаемых тканей обратно коррелировал с ФК ХСН. Иными словами, чем тяжелее ХСН, тем меньше относительный объем мышечной ткани в диафрагме, миокарде и икроножной мышце.

Одновременно со снижением содержания мышечной ткани в изучаемых образцах происходило увеличение объема жировой и соединительной ткани. Оно было наиболее выражено в миокарде ПЖ и диафрагме, а скачкообразный прирост соединительной ткани происходил у пациентов с ФК III, причем выраженность увеличения объема соединительной ткани в диафрагме превосходила этот процесс в периферической мышце и миокарде ПЖ. Однако при ФК IV увеличение объема соединительной ткани превалировало в ПЖ.

Уровень ФК ХСН и относительный объем жировой и соединительной ткани в аутоптатах всех изучаемых тканей прямо коррелируют. Иными словами, чем тяжелее ХСН, тем в большей степени мышечная ткань замещается жировой и соединительной тканью.

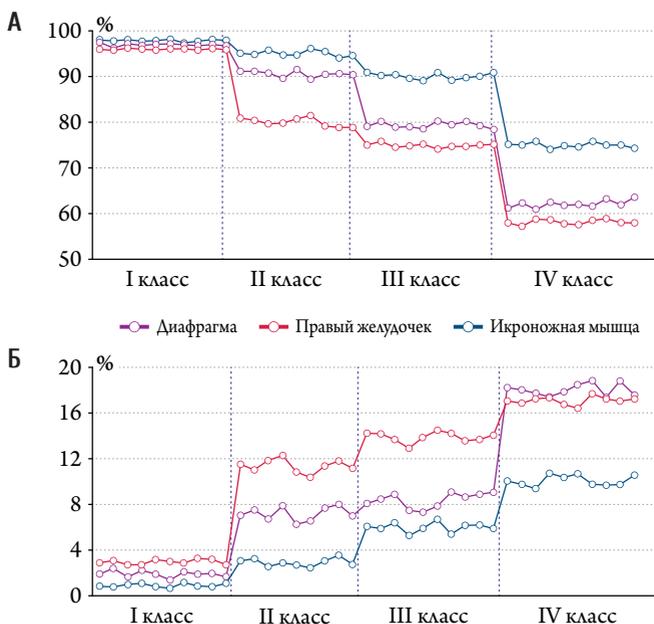


Рис. 20. Процентное содержание мышечной (А) и жировой (Б) ткани в аутоптатах диафрагмы, миокарда и поперечнополосатой мышцы при ХСН различных ФК
Каждая точка соответствует конкретному пациенту

Выявленные различия наглядно представлены на гистологических срезах. Хорошо видно, насколько различается количество соединительной и мышечной ткани при ХСН II и IV ФК.

На рис. 21 представлены гистологические препараты, стрелками отмечены мышечные волокна (красная стрелка), жировая ткань (синяя), соединительная ткань (черная).

Динамика уровня фибробластов в аутоптатах имела более сложную закономерность. Количество фибробластов в мышцах возрастало до стадии III ФК ХСН — на этой стадии от-

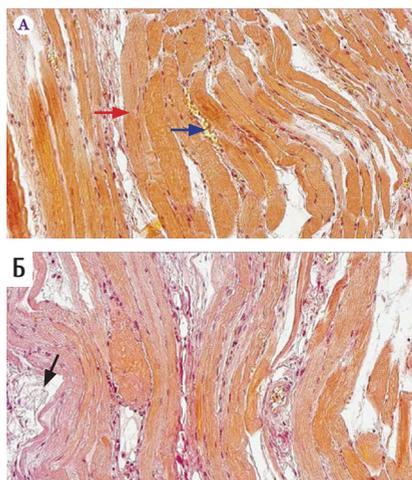


Рис. 21. Аутоптат диафрагмы при ХСН II ФК (А) и ХСН IV ФК (Б)
Окраска по Ван Гизону. Увеличение 400

мечено наибольшее их содержание — и резко уменьшалось у пациентов с ХСН IV ФК.

Важно отметить, что процентное содержание мышечной ткани и фибробластов у пациентов с II и III ФК имело обратно пропорциональную связь, а у пациентов с IV ФК она приобрела другой характер, став прямо пропорциональной. Для проверки данной тенденции были проведены статистические тесты на достоверность различий между группами в целом (критерий Краскела–Уоллиса) и между всеми парами групп в частности (критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони).

Анализ данных с использованием критерия Краскела–Уоллиса показал, что гипотезы об отсутствии различий по объемам соединительной, мышечной и жировой ткани и фибробластов между пациентами с ХСН различных по NYHA ФК могут быть отвергнуты на уровне значимости $p = 0,001$ для всех локализаций (диафрагма, ПЖ, икроножная мышца).

Анализ попарных сравнений между ФК с применением поправки Бонферрони (p value для шести сравнений = 0,0085) показал, что во всех локализациях статистически значимы все попарные различия между классами, кроме различия по количеству фибробластов между I и IV ФК в миокарде ПЖ и икроножной мышце.

Таким образом, исходя из результатов анализа с использованием критерия Фридмана и критерия знаков, можно достоверно утверждать, что изменения в объеме мышечной ткани при ХСН всех ФК по NYHA наиболее выражены в ПЖ и диафрагме и менее выражены в икроножной мышце. Увеличение объема жировой ткани у пациентов с ХСН I–III ФК в максимальной степени выражено в ПЖ и диафрагме и менее выражено в икроножной мышце. У пациентов с ХСН IV ФК наибольший прирост объема жировой ткани регистрируется в диафрагме. Изменение объема соединительной ткани не подчиняется линейной зависимости. Максимальная толщина купола диафрагмы отражает ее способность принимать полноценное участие во внешнем дыхании, гарантируя увеличение объема вдоха, пропорциональное росту нагрузки. Просматривалась тенденция, что чем меньше толщина диафрагмальной мышцы на высоте вдоха, тем меньше объем вдыхаемого воздуха и ниже способность пациента увеличить объем физической нагрузки. Проведенное нами клинико-морфологическое сравнение позволяет предполагать, что фактором, ограничивающим любое воздействие на функциональное состояние диафрагмальной мышцы, является степень ее мор-

фологической перестройки. Данные об измененных соотношениях мышечной и соединительной ткани служат основой для коррекции принципов реабилитационных тренировок. Выраженное снижение процентного содержания мышечной ткани и повышение — соединительной ткани не позволят тренировкам влиять на прирост или сохранение максимального давления на вдохе. В такой ситуации наибольший успех, а именно максимально долгое сохранение существующего уровня внешнего дыхания пациента, можно предполагать при применении тренировок по преодолению сопротивления на вдохе и выдохе. Такие тренировки, как низко-, так и средне дозовые, рассматриваются как стандарт в лечении пациентов с ХСН.

Механизм влияния тренировок по преодолению сопротивления на морфологические изменения диафрагмы неизвестен, однако в проспективном исследовании Н. Souza установил, что такие тренировки приводят к увеличению максимальной толщины диафрагмальной мышцы при ее сокращении так же, как и у здоровых пожилых людей. Можно предполагать, что наиболее вероятный механизм развития таких изменений обусловлен развивающейся гипертрофией оставшихся и функционирующих мышечных волокон. Однозначного вывода по влиянию тренировок дыхательной мускулатуры на функциональное состояние диафрагмы в настоящее время не может быть сделано, но логично считать, что они будут эффективны там, где соотношение мышечная ткань: соединительная ткань заведомо больше, чем 80:20.

Роль «аэстивации подобного» синдрома у пациентов с избыточным потреблением натрия в прогрессии саркопении

Аэстивация (*aestas* — лето) — физиологический феномен — состояние покоя животных, похожее на спячку, развивающееся летом, а не зимой, то есть возникающее в ответ на высокие температуры и засушливые условия. Одной из ключевых проблем в этих условиях является сохранение воды в организме, чему способствуют метаболические изменения, направленные на повышение уровня мочевины и глюкозы, действующих как неионогенные осмолиты. Nihlén (2021 год) предположил сходство реакции организма человека при потере жидкости (на фоне интенсивной мочегонной терапии) с реакцией животных, при аэстивации установив, что увеличение общей осмоляльности в период снижения гипергидратации организма обусловлено потерей свободной воды и изменением баланса осмолитов: снижением вклада натрия и увеличе-

нием вклада мочевины. Повышенный уровень мочевины в крови часто коррелирует с усилением катаболических процессов, ведущих к атрофии мышечной ткани (саркопении).

Метаболомный анализ выявил аминокислоты среди метаболитов, характеризующихся азотистым профилем, свидетельствуя о распаде мышечных белков (саркопении) и использовании высвобождающихся аминокислот для синтеза мочевины в печени.

Мы изучали связь между избыточным потреблением соли, применением диуретиков и феноменом азотистости. В исследование вошло 102 пациента, медиана возраста 75 лет. Цель — изучение изменений в показателях осмолярности плазмы, ключевых осмолитов и биохимических параметров крови на фоне мочегонной терапии в зависимости от уровня исходного потребления соли. На рис. 22 представлено распределение пациентов в зависимости от уровня потребления соли. Наибольшее количество участников придерживалось диеты с потреблением соли в пределах 10 грамм\день и менее 6 грамм в день. В группе пациентов, употреблявших диету с 10 граммами соли в день, на фоне диуретической терапии отмечалось значительное увеличение доли мочевины по сравнению с другими осмолитами.

Рисунок 22 В демонстрирует отрицательную корреляцию между долями мочевины и натрия, особенно выраженную при высоком потреблении соли (10 грамм и 6–10 грамм) на фоне диуретической терапии. Увеличение доли мочевины более чем на 3 % и снижение доли натрия ниже 45,5 % свидетельствуют о влиянии диуретиков на метаболизм этих осмолитов. Таким образом, выявлено, что диуретическая терапия в сочетании с высоким потреблением соли оказывает значительное влияние на осмолярность плазмы, увеличивая долю мочевины и снижая долю натрия. Эти изменения могут быть обусловлены особенностями метаболической компенсации, связанной с высвобождением натрия из тканей и усилением выделения мочевины для поддержания осмотического баланса.

Изменения в структуре стенки кишечника и составе пристеночной флоры у больных ХСН

В целом, развитие и прогрессирование СН связано с уменьшением количества микроорганизмов, генерирующих КЦЖК, и увеличением количества микроорганизмов, генерирующих ТМАО. Метаболиты, вырабатываемые микробиотой кишечника: ТМАО (вырабатываются из пищевых источников фосфатидилхолина, холина и карнитина, КЖК, такие как ацетат, пропионат и бутират,

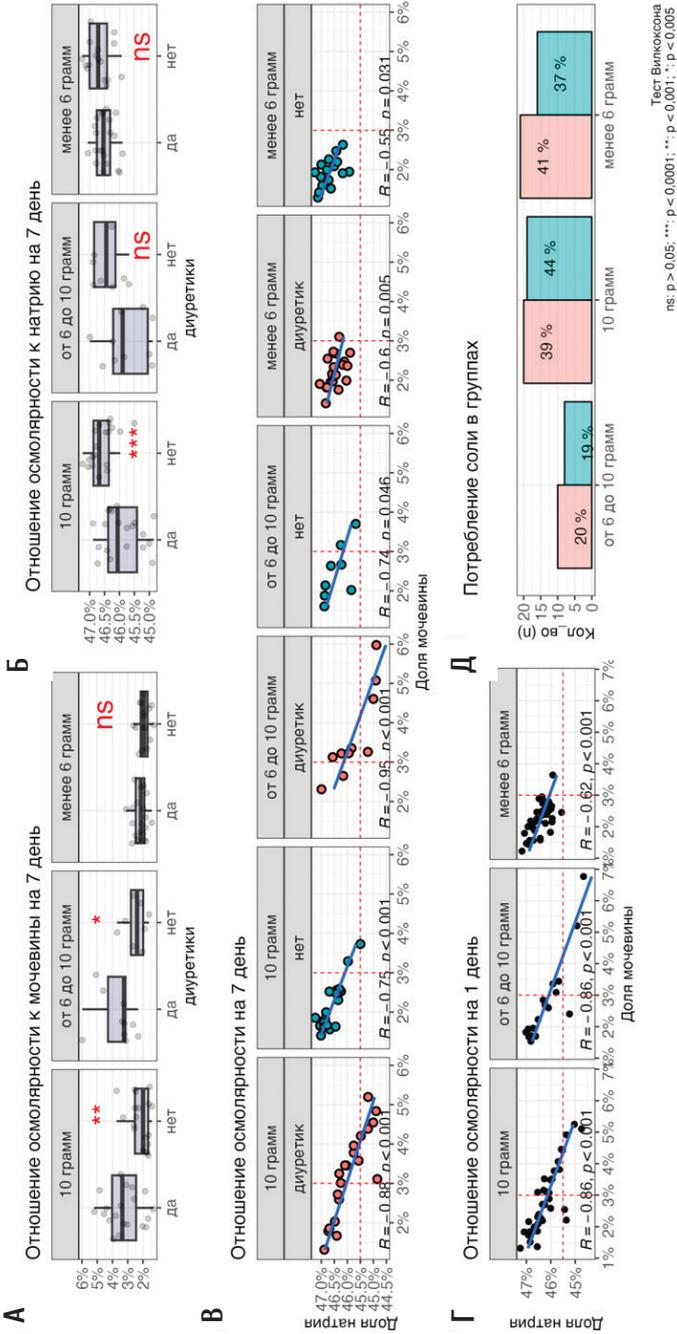


Рис. 22. Влияние потребления соли и диуретической терапии на долю осмолитов

вырабатываются из пищевых волокон) и оказывают на протяжении всей жизни влияние на макроорганизм хозяина. Повышенные уровни ТМАО и пониженные уровни КЖК в сыворотке хозяина связаны с высоким риском развития недостаточности кровообращения и ИБС посредством регуляции накопления холестерина, уровней липидов в кровотоке и печени, транспортировки липидов и активации или ингибирования воспалительных путей, влиянием на уровень артериального давления. Помимо КЦЖК и ТМАО, компоненты микробиоты кишечника, такие как липополисахарид (ЛПС) и пептидогликан, могут запускать многочисленные иммуномодулирующие функции. ЛПС, компонент клеточной мембраны грамотрицательных бактерий, является эндотоксином, который способствует хроническому системному воспалению. ЛПС вызывает экспрессию воспалительных медиаторов и активирует иммунный ответ через Toll-подобные рецепторы (TLR) и путь NF-κB. ЛПС может попадать в кровоток через кишечную абсорбцию, что приводит к эндотоксемии, повышенному уровню эндотоксинов в крови. Эндотоксемия связана с патогенезом нескольких расстройств, включая атеросклероз, ожирение и резистентность к инсулину. В частности, было показано, что эндотоксемия связана с повышенным риском развития атеросклероза у курильщиков и лиц с инфекционными заболеваниями.

Морфология и функциональные изменения кишечника у больных саркопенией

По-видимому, четыре механизма усиливают мышечную атрофию: к ним относятся анорексия, мальабсорбция, гиперметаболизм и, возможно, нарушение проникновения (дисфункциональное поглощение) нутриентов в клетку. Недавно появилось еще одно возможное объяснение — чрезмерная секреция альдостерона, приводящая к стимуляции фибробластов, которая, в свою очередь, приводит к повышенному синтезу и отложению коллагена. Чрезмерная активация альдостерона является одним из основных механизмов прогрессии недостаточности кровообращения, а, следовательно, можно предположить, что накопление коллагена в стенках тонкого кишечника вместе с отеком и ишемией может снизить функциональную активность тонкого кишечника. Это, в свою очередь, может способствовать развитию мальабсорбции. Следовательно, морфологические и патофизиологические изменения кишечного барьера могут способствовать прогрессированию ХСН и фактически могут

напрямую способствовать развитию саркопении. В нашем исследовании изучались морфологические изменения стенки кишечника на разных стадиях ХСН в сравнении со здоровыми, соответствующими по возрасту контрольными лицами.

Биоптаты были взяты из тонкой кишки во время эндоскопического исследования методом щипка. Материал был забран на уровне 10 см ниже *plica duodenojejunalis*. Микропрепараты были приготовлены и проанализированы в отделении патологии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. Препараты были зафиксированы в 12 % растворе нейтрального формалина, затем обезвожены и залиты в парафин. Срезы толщиной 5 мкм были депарафинированы и окрашены двумя методами, используя гематоксилин-эозин и пиррофуксин (по Ван Гизону) для коллагеновых волокон. Полученные микропрепараты были изучены с помощью световой микроскопии. Обработка изображений и морфометрический анализ были выполнены с использованием программного обеспечения Image-Pro Plus Version 3.0 для Windows. Оценивали следующие параметры:

- 1) степень выраженности склероза по соотношению площади, занимаемой коллагеновыми волокнами, к общей площади слизистой оболочки;
- 2) расстояние от базальной мембраны энтероцита до стенки капилляра;
- 3) степень атрофии ворсинок путем измерения высоты (от основания до верхушки) и ширины ворсинок.

Морфологические изменения в структуре тонкой и толстой кишки были изучены в нашем исследовании у 45 пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и 18 контрольных субъектов в возрасте 45–65 лет.

Анализ содержания коллагена. Окрашивание на содержание коллагена в слизистой оболочке показало, что содержание коллагена значительно различалось между четырьмя изучаемыми когортами. Фактически, относительное содержание коллагена было самым высоким на поздних стадиях (класс III–IV по NYHA, когорта 3) заболевания ($31,7 \pm 1,3$ %). Однако у пациентов с саркопенией и сердечной кахексией (когорта 4) наблюдалось даже более высокое относительное количество коллагена ($32,4 \pm 1,2$ %), чем у пациентов того же функционального класса без сердечной кахексии ($p < 0,05$). Содержание коллагена в слизистой оболочке было ниже у пациентов с классом I–II по NYHA (когорта 2), но все еще значительно

выше, чем у здоровых лиц (когорта 1) ($16,5 \pm 1,1$ против $12,8 \pm 1,2$ %; $p < 0,05$). На рис. 23 показаны репрезентативные гистологические изображения тонкой кишки у пациента с ХСН и здорового контроля. Присутствуют розовые коллагеновые волокна, и отчетливо видно, что коллаген покрывает буквально все поле зрения у пациента с ХСН в классе IV по NYHA. Интересно, что значения тощей массы имело обратную корреляционную связь с относительной площадью коллагена ($r = -0,88$; $p < 0,05$).

Измерение расстояния между стенкой капилляра и базальной мембраной. Расстояние между базальной стенкой энтероцита и стенкой капилляра представляет собой часть абсорбционного барьера, которая покрывается питательными веществами (или эндотоксином), всасываемыми из кишечника. Орфометрический анализ показывает, что наблюдалось значительное увеличение расстояния между стенкой капилляра и базальной мембраной с тяжестью заболевания. Здоровые субъекты (когорта 1) имели самое короткое расстояние между стенкой капилляра и базальной мембраной ($8,4 \pm 0,7$ мкм). Во всех других когортах отмечено значительное увеличение этого расстояния (барьера абсорбции). Пациенты с ХСН в классах NYHA I–II (когорта 2) имели расстояние между стенкой капилляра и базальной мембраной $10,1 \pm 1,2$ мкм ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой здоровья. Расстояние было наибольшим у пациентов с клинически подтвержденным диагнозом саркопении и/или сердечная кахексия (когорта 4, $19,1 \pm 1,2$ мкм). У пациентов с ХСН класс III–IV по NYHA без сердечной кахексии (когорта 3) уровни, были значительно ниже ($18,6 \pm 1,4$ мкм), чем у пациентов того же функционального класса с сердечной кахексией ($p < 0,05$).

Мы показали, что поздние стадии ХСН и наличие саркопе-

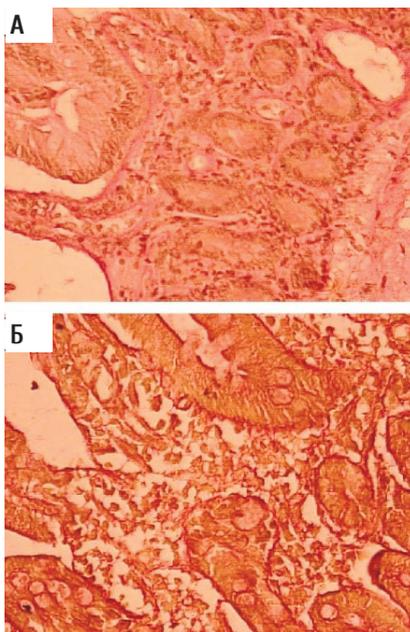


Рис. 23. Микропрепарат тонкого кишечника пациента с ХСН (А) и здорового контрольного субъекта (Б)

нии связаны с увеличением относительного количества коллагена содержания слизистой оболочки тонкой кишки. Этот процесс сочетается с увеличением расстояния между капиллярной стенкой и базальной мембраной энтероцитов, которая представляет собой чувствительный абсорбционный барьер кишечника. Морфологические изменения приводят к прогрессии функциональных изменений, так у пациентов класса III–IV по NYHA с саркопенией и/или сердечной кахексией или без нее была значительно повышена потеря как жира, так и белка. У пациентов с ХСН классов I и II по NYHA без саркопении, хоть и наблюдалось повышенное содержание коллагена в слизистой оболочке и увеличенное расстояние между стенкой капилляров и базальной мембраной, но не наблюдалось функциональных нарушений с точки зрения измененной потери жира или белка по сравнению со здоровыми людьми того же возраста. Наши данные свидетельствуют о том, что увеличение содержания коллагена слизистой оболочки приводит к механическому барьеру в стенке кишечника, который просто отодвигает абсорбционную поверхность от капилляров. Более того, коллаген представляет собой физический барьер, усложняющий всасывание. Таким образом, развивается дисфункция всасывания, которая может фактически привести к прогрессированию саркопении и сердечной кахексии, которая уже присутствует на поздних стадиях ХСН, или может вызвать развитие сердечной кахексии как таковой. В этой ситуации уместен вопрос: чем вызвано увеличение содержания коллагена? Такие выраженные морфофункциональные изменения тонкого кишечника и их четкая корреляция с тяжестью ХСН, очевидно, требуют объяснения. Большинство исследователей склонны связывать нарушение всасывания, наблюдаемое при недостаточности кровообращения, с изменениями микроциркуляции, которые приводят к дистрофическим изменениям стенки кишечника. Хорошо известно, что ХСН связана с застоем крови в венозной системе, что нарушает микроциркуляцию и влияет на трофические процессы в тканях. Было показано, что микроциркуляторные нарушения приводят к изменениям сосудистого русла в ворсинках тонкого кишечника, уменьшают их высоту и ширину, а также утолщают базальную мембрану энтероцитов (рис. 24).

Несколько экспериментальных исследований продемонстрировали связь между всасыванием и кровоснабжением стенки кишечника. В 1965 году V. Varro установил, что изменения в кровотоке кишечника могут более чем в два раза ухудшать всасывание глюкозы. Согласно современной нейрогуморальной концепции па-

тогенеза ХСН, активация РААС играет ведущую роль в развитии заболевания. Эта идея вызвала растущий интерес к роли альдостерона при ХСН. РААС регулирует синтез коллагена. Молекулы ангиотензина II связываются с рецепторами ангиотензина II на мембране фибробластов, что увеличивает цитоплазматический Ca^{2+} , фактор роста тканей и образование коллагена. В культивируемых фибробластах синтез коллагена может быть вызван не только ангиотензином II, но и альдостероном. Исследования G. Zhou показали, что альдостерон увеличивал образование коллагена 1 типа в культуре миокардиальных фибробластов, кроме этого, известно, что альдостерон вызывает образование фиброза миокарда, коллагеновых отложений в поперечно-полосатых мышцах и почках. Аналогичные процессы, скорее всего, происходят и в тонком кишечнике. Обильный коллаген в слизистой оболочке смещает капилляры от базальной мембраны энтероцитов, тем самым нарушая питание энтероцитов и способствуя развитию синдрома мальабсорбции.

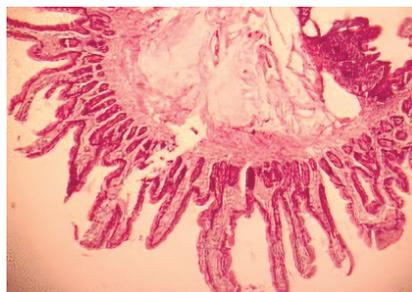


Рис. 24. Ворсинка тонкой кишки у больного с саркопенией

Все пациенты, страдающие ХСН, получают терапию ИАПФ и β -блокаторами. ИАПФ снижают синтез альдостерона через подавление синтеза ангиотензина II. Это может объяснить влияние ИАПФ на отложение коллагена в стенке тонкого кишечника. Почти у всех наших пациентов с тяжелой ХСН были признаки нарушений питания на фоне проводимого адекватного лечения в полном соответствии с текущими рекомендациями, сопровождавшееся прогрессивным снижением тощей массы тела. Ухудшение всасывания как жира, так и белка и усиление их потерь в кишечнике приводят к прогрессирующей потере мышечной массы, поскольку потеря белка компенсируется деградацией белка протеасомой, например, в скелетных мышцах, что подтверждено снижением тощей массы тела. Мы считаем, что снижение NFBM может, по крайней мере частично, объяснить саркопению, мышечную слабость, усталость и прогрессирующее снижение толерантности к физической нагрузке. Похоже, что важность тонкого кишечника при ХСН в значительной степени недооценивалась кардиологами и другими специалистами в течение последних десятилетий. Кишечник

может представлять собой новую терапевтическую цель для будущих вмешательств.

Изменения структуры стенки толстой кишки. При исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ХСН I-IV ФК NYHA выявлено полнокровие сосудов, лимфоидно клеточная инфильтрация, что соответствует картине хронического воспаления (рис. 25).

Что бы подтвердить лимфоидную природу инфильтрата провели реакцию с общим лимфоцитарным антигеном (рис. 26).

В собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки отмечен выраженный позитивный инфильтрат (производные белого ростка костного мозга). Видны интраэпителиальные лимфоциты. При окраске на CD8+ клетки в поверхностном эпителии слизистой оболочки толстой кишки видны интраэпителиальные Т — лимфоциты, позитивные при реакции с CD8.

В поверхностном эпителии слизистой оболочки толстого кишечника определяются отдельные клетки, позитивные при реакции с Muc5, содержащие муцин 5. В биоптатах выявлено большое количество сидерофагов, свидетельствующее о застое крови в сосудах толстой кишки. Установлено, что эти изменения тем более выражены, чем выше ФК ХСН.

Внегоспитальная пневмония у пациентов с саркопенией

Летальность при внегоспитальной пневмонии (ВП) у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний не превышает 1–3%. У пациентов старше 60 лет при наличии серьезной коморбидной патологии и других ФР этот показатель достигает

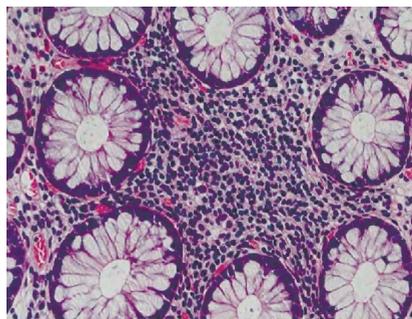


Рис. 25. Выраженная полиморфноклеточная инфильтрация стенки толстой кишки
Окраска гематоксилин-эозин, увеличение 200

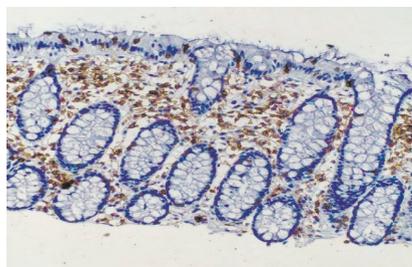


Рис. 26. Иммуногистохимическое исследование с определением общего лейкоцитарного антигена

В собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки отмечается выраженный позитивный инфильтрат, увеличение 200

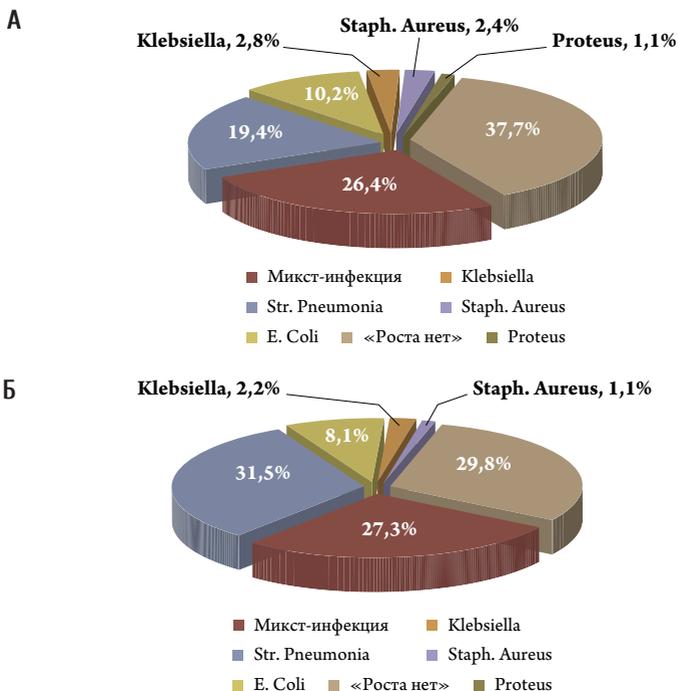


Рис. 27. Выявление возбудителей внегоспитальной пневмонии в мокроте, биоптатах бронхов у пациентов с декомпенсацией ХСН (несовпадение флоры)

А – неконтролируемые посевы; Б – контролируемые посевы

15–30 %. По данным регистра ОРАКУЛ–РФ, пневмония была зафиксирована у 43,07 % пациентов с декомпенсацией кровообращения: из них внегоспитальная у 92,28 %, госпитальная у 7,72 %. ХСН является одним из ведущих преморбидных факторов, ассоциированных с тяжелым течением и неблагоприятным исходом ВП. Данные посевов показывают, что *S. pneumoniae* и микст-инфекция доминируют, встречаясь в 31,5 и 27,3 % случаев соответственно (рис. 27). Смертность в остром периоде ВП у пациентов с декомпенсацией кровообращения по данным регистра ОРАКУЛ–РФ (рис. 28) составила 13 % и достоверно превышала этот показатель в группе пациентов без ВП. Смертность оставалась высокой в течение первых 90 дней после выписки, достигая 27 % и превышая этот показатель в группе пациентов без ВП. Риск развития летального исхода достоверно увеличивало наличие у пациента ХБП и цирроза печени. Риск развития летального исхода возрастал в 2,7 раза при несовпадении флоры в биоптатах и мокроте.

Ранее было выявлено, что среди пациентов с высеянной микст-флорой в сравнении с пациентами с высеянным типичным возбудителем *Str. pneumonia* достоверно выше число госпитализаций за предшествующий год, связанных с ДХСН или некардиальными причинами.

Декомпенсация ХСН занимает одно из лидирующих мест среди причин госпитализации пациента в стационар. Сам факт госпитализации пациента в стационар является независимым прогностическим параметром, влияющим на риск смерти пациента. Частые госпитализации связаны как с высокой коморбидностью (сопутствующими ХОБЛ, анемией, снижением скорости клубочковой фильтрации и т.д.), так и с неадекватной терапией в период до госпитализации, что также может быть обусловлено низкой комплаентностью. Ранее было доказано, что риск повторной госпитализации и смерти ниже у тех пациентов, которые на амбулаторном этапе получали терапевтические дозы рекомендованных препаратов. Частые госпитализации могут иметь место в патогенезе изменения флоры, и пневмония у таких пациентов будет рассматриваться, как нозокомиальная, вызванная бактериями, типичными для внутригоспитальной инфекции или микст-флорой. При нетяжелой ВП у пациентов с ХСН монотерапия респираторными фторхинолонами является терапевтической альтернативой комбинации «β-лактам + макролид». Левофлоксацин и моксифлоксацин в комбинации с цефалоспоридами III поколения являются альтернативным режимом эмпирической терапии тяжелой ВП. Следует отметить, что эффективность монотерапии респираторными фторхинолонами у госпитализированных пациентов, нуждающихся в парентеральной антибактериальной терапии (АБТ), изучалась в ряде клинических исследований. В частности, в наиболее крупном исследовании MOTIV у госпитализированных пациентов,

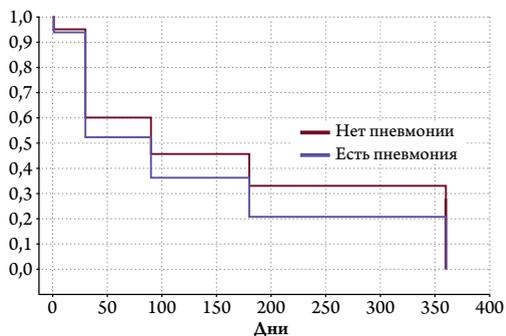


Рис. 28. Регистр «ОРАКУЛ»: смертность больных от пневмонии при декомпенсации ХСН ($p < 0,05$)

относящихся к III–V классам риска по шкале PORT, моксифлоксацин по клинической и микробиологической эффективности не уступал комбинации левофлоксацина с цефтриаксоном. Однако в данное исследование не включались пациенты с ВП, находящиеся в критическом состоянии, нуждающиеся в ИВЛ и назначении вазопрессоров. В связи с этим возможность рутинного использования респираторных фторхинолонов в монотерапии при тяжелой ВП требует дополнительного изучения.

Фторхинолоны являются препаратами выбора при болезни легионеров, наряду с макролидами могут использоваться при лечении ВП, вызванной *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*. Ципрофлоксацин применяется у пациентов с ФР / подтвержденным инфицированием *P. aeruginosa*.

Продолжительность АБТ. Выбор оптимальной продолжительности АБТ у пациентов с ВП и ХСН определяется возрастом, состоянием иммунной системы, наличием других сопутствующих заболеваний, осложнений, скоростью ответа на стартовую АБТ, характеристикой назначенного антибактериального препарата, результатами этиологической верификации диагноза. При нетяжелой ВП АБТ может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч. При таком подходе длительность лечения обычно составляет 7 дней.

Оптимальная продолжительность применения антибактериальных препаратов при тяжелой ВП до настоящего времени не определена. Метаанализ исследований, оценивавший исходы лечения у пациентов с ВП относительно коротким (7 дней) курсом АБТ, не выявил различий между группами, однако в него не включались пациенты, госпитализированные в ОРИТ. По мнению экспертов, при тяжелой ВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней. Более длительные курсы АБТ (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S. aureus*, *Legionella* spp., неферментирующие микроорганизмы (*P. aeruginosa* и др.).

Длительность применения противовирусных препаратов (оселтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней. При решении вопроса об отмене антимикробного препарата рекомендуется руководствоваться следующими критериями:

- температура тела < 37,2 °С;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (ЧДД < 20 в мин);

- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $< 80\%$, юных форм $< 6\%$;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме органов грудной клетки (при ее выполнении в указанные сроки).

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков ВП не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее модификации.

Профилактика. Наиболее эффективными средствами профилактики ВП в настоящее время являются пневмококковые и гриппозные вакцины. С целью специфической профилактики инвазивных пневмококковых инфекций, в том числе пневмококковой ВП с бактериемией у взрослых, в РФ используется 23-валентная неконъюгированная вакцина, содержащая очищенные капсулярные полисахаридные антигены 23 серотипов *S. pneumoniae* и 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина. Вакцинация пневмококковой вакциной рекомендуется всем пациентам с ХСН, особенно в возрасте 65 лет и старше, так как они относятся к группе высокого риска развития инвазивных пневмококковых инфекций.

Тренировки и мышечная масса

Результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований показали, что силовые тренировки стимулируют синтез мышечного белка, увеличивая мышечную массу и силу у пожилых пациентов с саркопенией. Физические упражнения могут способствовать наращиванию мышечной массы за счет повышения уровня гормонов (таких как тестостерон и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) и биогенезу митохондрий путем ингибирования провоспалительного цитокина — ФНО и других молекулярных механизмов. Физические упражнения также усиливали регуляцию белка PGC-1 α и TLR, что повышало противовоспалительный и антиатрофический эффекты.

В нашей клинике применяется метод электромиостимуляции при помощи аппарата нервно-мышечной стимуляции «Меркурий» с постановкой электродов на четырехглавую мышцу бедра левой и правой нижней конечности в режиме П1 (частота импульса 65 Гц, длительность импульса 350 мкс, интенсивность 5–25 мА, с синхронной формой волны) (рис. 29). Продолжительные занятия (электростимуляция мышц) оказала клинически значимое влияние на пациентов с саркопенией.

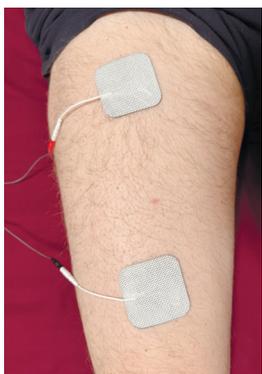


Рис. 29. Электростимуляция: электроды на поверхности бедра пациента

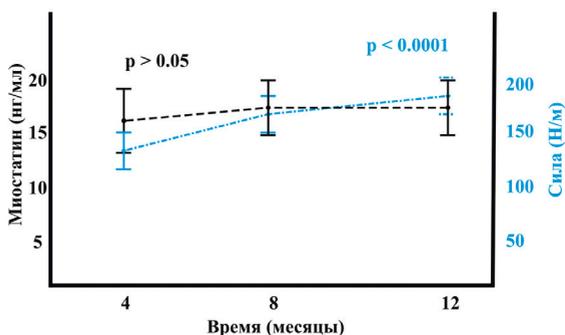


Рис. 30. Динамика уровней миостатина (нг/мл) и силы (Н/м) в зависимости от времени. Черная пунктирная линия с точками и ошибками (стандартные отклонения) показывает изменение уровня миостатина. Голубая пунктирная линия представляет динамику силы (Н/м).

На рис. 30 представлен график динамики уровней миостатина (нг/мл) и силы (Н/м) в зависимости от времени (в месяцах). В ходе наблюдения отмечается тенденция к небольшому увеличению миостатина, однако статистически значимых различий между точками нет ($p > 0,05$). Наблюдается статистически значимое увеличение силы в течение времени, что подтверждается значением $p < 0,0001$. Таким образом, представленные данные демонстрируют значительный рост силы в течение наблюдаемого периода при отсутствии значимых изменений концентрации миостатина, то есть снижения величины мышечной массы.

Представленные в актовой речи данные свидетельствуют о сформировавшейся в Пироговском Университете самостоятельной научной школе по изучению недостаточности кровообращения. Школе, основные работы которой посвящены изучению внекардиальной патологии у больных ХСН и поиску новых факторов в патогенезе болезни. Можно утверждать, что главный итог многолетних исследований — создание оптимальной, на нашем уровне знаний, многогранной системы управления прогрессом болезни, что позволило снизить смертность и улучшить качество жизни больных.

Отпечатано ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет)
117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6
www.rsmu.ru