

ОГЛАВЛЕНИЕ

Вместо предисловия	5
Глава 1. ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА	6
Архитектоника и моторика кардиомиоцитов	8
Сердечный цикл	14
Показатели гемодинамики	17
Основные факторы и механизмы регуляции насосной функции сердца	23
Ключевые положения	31
Глава 2. ДИСФУНКЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ...	34
Диастолическая дисфункция левого желудочка	34
Систолическая дисфункция левого желудочка	40
Систолическая дисфункция правого желудочка	44
Сердечная недостаточность	45
Ключевые положения	48
Глава 3. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА	49
Ключевые положения	60
Глава 4. ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ	61
Глава 5. АПОПТОЗ КАРДИОМИОЦИТОВ	64
Ключевые положения	74
Глава 6. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СЕРДЦА	75
Мембранные потенциалы кардиомиоцитов	77
Проводящая система сердца	87
Типичная полоса ритма электрической активности сердца	94
Методы отведения ЭКГ	97
Ключевые положения	98
Глава 7. АРИТМИИ СЕРДЦА	101
Основные механизмы развития аритмий	102
Тахикардия	109
Брадикардия	109
Экстрасистолия	127
Ключевые положения	130

Глава 8. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ	131
Эндотелий – эндокринный орган сердечно-сосудистой системы	132
Эндотелиальная дисфункция	135
Ремоделирование кровеносных сосудов	138
Ключевые положения	141
Глава 9. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	142
Патофизиология эндотелия коронарных сосудов	144
Коронарная недостаточность	151
Острый коронарный синдром	160
«Новые» ишемические синдромы	163
Ключевые положения	170
Глава 10. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ,	
д.м.н., проф. В.И. Подзолков	172
Вторичные артериальные гипертензии	174
Первичная артериальная гипертензия	178
Тестовые задания для самоконтроля	193
Рекомендуемая литература	205

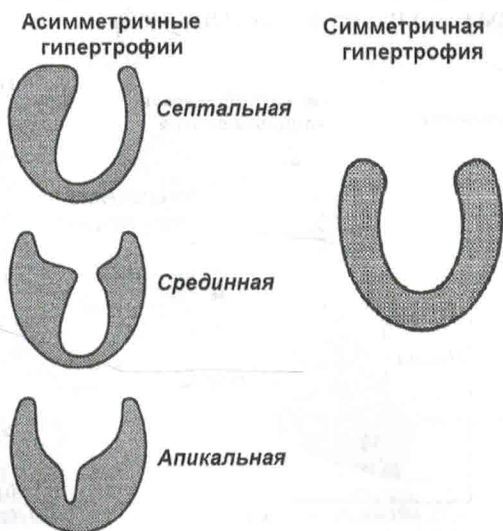
ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Гипертрофическая кардиомиопатия — это весьма редкое наследственное, т.е. первичное по происхождению заболевание, характеризующееся гипертрофией левого желудочка при отсутствии каких-либо признаков врожденных и приобретенных пороков сердца, системной артериальной гипертензии и других форм патологии, способных вызывать его гипертрофию. Гипертрофическую кардиомиопатию классифицируют по ее анатомическому паттерну, наблюдаемому в левом желудочке (рис. 4.1).

Наиболее часто (примерно в 90% случаев) гипертрофия является асимметричной и относится к желудочковой перегородке. При гистологическом исследовании в ней обнаруживают беспорядочно расположенные кардиомиоциты, образующие хаотическую, а не обычную упорядоченную, характерную для нормального миокарда структурированную ткань с параллельно расположенными миоцитами. При этом в некоторых гипертрофированных кардиомиоцитах выявляют дистрофические изменения, вплоть до необратимой альтерации с развитием заместительного склероза. Кроме того, постоянным патогистологическим признаком гипертрофической кардиомиопатии является увеличение содержания в миокарде соединительной ткани вследствие интерстициального фиброза и в меньшей степени заместительного склероза. Функционально гипертрофическую кардиомиопатию чаще всего классифицируют по механизму обструкции пути оттока крови из левого желудочка.

Примерно у четверти больных гипертрофической кардиомиопатией гипертрофия перегородки является причиной обструкции пути оттока крови из левого желудочка во время систолы (рис. 4.2).

Рис. 4.1. Анатомическая классификация гипертрофической кардиомиопатии



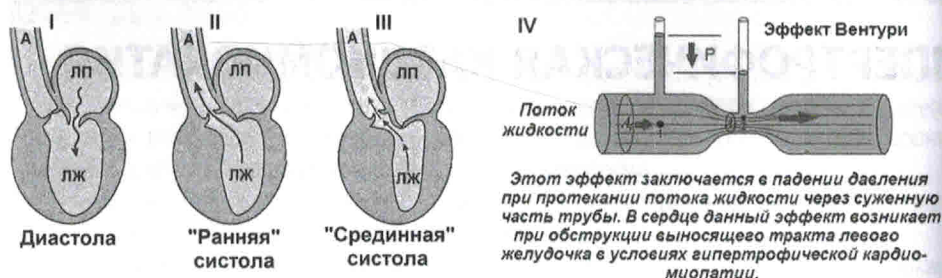


Рис. 4.2. Механизм нарушения оттока крови при гипертрофической миокардиопатии (пояснение в тексте)

Во время диастолы (I) желудочек заполняется через открытое митральное отверстие. При этом из-за утолщения (гипертрофии) и фиброзирования стенки желудочка процесс его заполнения (обозначен волнистой стрелкой) затрудняется. В ранний период систолы (период выброса начальной порции крови из левого желудочка) поток крови проходит через открытый аортальный клапан аномально близко (опять же из-за утолщенной стенки) к митральному отверстию (II). В середине систолы (III) утолщенная перегородка, суживающая выходной путь кровотоку, детерминирует эффект Вентури (IV): перетягивание передней створки митрального клапана к перегородке (митральная створка может даже к ней прикоснуться), что вызывает динамическую обструкцию аортального отверстия. При этом сердечный выброс существенно уменьшается, несмотря на значительное увеличение внутрижелудочкового давления. Описанное препятствие выбросу крови является патогенетически значимым преимущественно в середине или конце систолы, т. е. в моменты наибольшей постнагрузки на желудочек, что графически отображено на петле «давление-объем», представленной на рис. 4.3.



В условиях, когда гипертрофированное сердце подвергается внешнему увеличению постнагрузки, кривая диастолического давления смещается вверх и принимает более крутой угол подъема (на рис. 4.3 – кривая А), а кривая изоволюмического систолического давления

Рис. 4.3. Изменение формы и положения петли «давление-объем» левого желудочка при гипертрофической кардиомиопатии (пояснение в тексте)

перемещается лишь немного вверх (кривая Б) по сравнению с аналогичной кривой в норме. При этом ударный объем уменьшается, несмотря на заметное повышение конечного диастолического давления. Патогенетической основой всех этих изменений является уменьшение комплаенса и растяжимости гипертрофированного сердца.

Методы молекулярной биологии значительно расширили представление о гипертрофической кардиомиопатии. Установлено, что это гетерогенная форма патологии, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу. На сегодняшний день выявлены хромосомы (это 1, 11, 14 и 15 хромосомы), мутации в которых детерминируют данную форму патологии. Ген β -МНС (главного комплекса тканевой совместимости) существует на хромосоме 14. Белок β -МНС является основным компонентом для толстых нитей саркомера у взрослых. К настоящему времени идентифицировано более 36 различных мутаций этого гена. Аномальные белки миозина образуют дефектные саркомеры. По статистике мутации гена β -МНС составляют в основном 20–40% случаев гипертрофической кардиомиопатии. Мутации гена тропонина-Т (расположен в хромосоме 1) и гена тропомиозина (расположен в хромосоме 15) детерминируют другие варианты данной формы патологии. Очевидно, все такие патогенные мутации (известные и пока еще не выявленные) вызывают аномальные изменения микроархитектуры и функции саркомеров. В подавляющем большинстве случаев развития гипертрофической кардиомиопатии не выявлено какое-либо ее защитно-приспособительное значение для организма. В том числе, это относится и к рассмотренной здесь септальной форме гипертрофии левого желудочка.

Установлено, что ~ у 10–15% пациентов с длительной гипертрофической кардиомиопатией со временем развивается систолическая дисфункция. У таких больных стенки левого желудочка истончаются (не всегда! и могут сохранять свою толщину), в них происходит диффузное разрастание соединительной ткани, объем его полости увеличивается. Данная форма патологии получила название «дилатационная кардиомиопатия» (рис. 4.4).

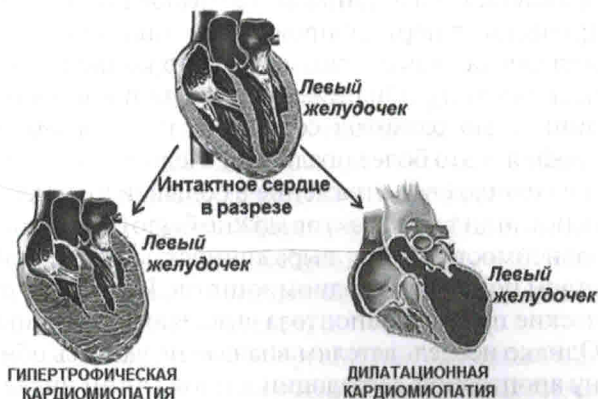


Рис. 4.4. Изменения толщины стенки левого желудочка и его внутрисердечного объема при кардиомиопатии

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Кровоснабжение сердечной мышцы осуществляется двумя коронарными артериями — правой и левой. Поскольку устья этих артерий находятся у основания аортального отверстия (над клапанами аорты), то при систоле левого желудочка их просвет перекрывается створками клапанов. К тому же сами артерии сдавливаются сокращающимся миокардом. **Следовательно, в отличие от прочих органов кровь к тканям сердца поступает лишь во время диастолы.** От коронарных артерий отходят ветви, питающие отдельные части сердца. Из капилляров кровь собирается в вены, которые впадают не в полые вены, а непосредственно в полости *правого* сердца. Стенка интактных коронарных артерий, как и прочие артериальные сосуды, состоит из трех оболочек: интимы (*tunica intima*), медиа (*tunica media*) и адвентиции (*tunica externa*) (см. рис. 8.1).

Состояние стенки коронарных сосудов и других артериальных сосудов в значительной степени определяют гладкомышечные клетки и эндотелиальная выстилка.

В норме коронарный кровоток регулируется в основном метаболическими «потребностями» миокарда, а вегетативная нервная система оказывает лишь дополнительное регулирующее влияние на кровоснабжение миокарда. В миокарде доминирует не вазомоторный (нейрогуморальный), а базальный (структурномиогенный) компонент сосудистого тонуса, который обеспечивает ауторегуляцию коронарного кровотока.

Гладкомышечные клетки коронарных сосудов — это веретенообразные клетки, которые содержат три типа волокон: толстые миозиновые, тонкие актиновые и промежуточные (среднего диаметра между актином и миозином) типы (рис. 9.1). Промежуточные филаменты, состоящие из полимера белка десмина, связывают между собой миофибриллы, обеспечивая упорядоченность их расположения. Гладкие мышцы в отличие от скелетных содержат больше актина и меньше миозина. Кроме того, филаменты гладких мышц, переплетаясь, формируют сетевую структуру.

На сокращение и расслабление гладких мышц влияет множество вазоактивных веществ. Большинство из вазоконстрикторов являются кальций-зависимыми веществами, реализующими свое действие путем увеличения содержания внутриклеточного (цитозольного) Ca^{++} . Расслабление гладких мышц артерий, т.е. вазодилатация, опосредуется снижением внутриклеточного Ca^{++} . В отличие от скелетных мышц и кардиомиоцитов гладкомышечные клетки сосудистой стенки не имеют тропонинов — основных Ca^{++} -

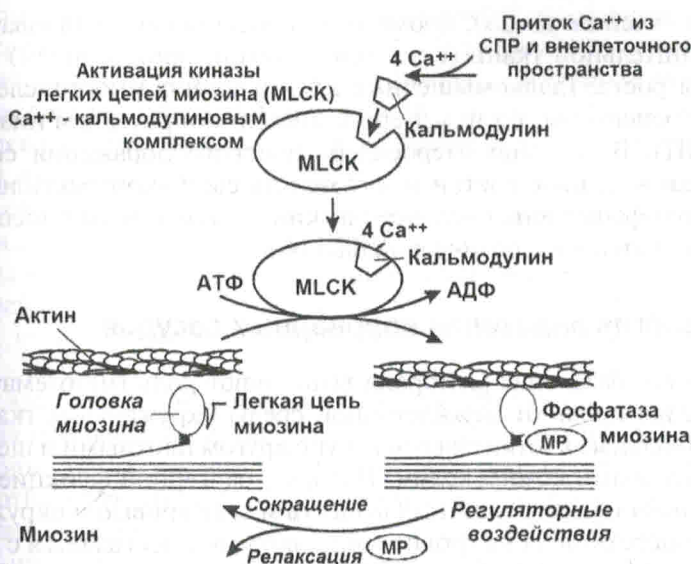


Рис. 9.1. Молекулярные механизмы сокращения гладкомышечных клеток стенки коронарных артериол

СР – саркоплазматический ретикулум; MLCK – Myosin Light Chain Kinase, *син.* Calmodulin-Regulated Protein Kinase; MP – фосфатаза миозина; АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат)

связывающих белков, участвующих в регуляции мышечного сокращения. Вместо этого, цитозольный белок кальмодулин, который имеет структурное и функциональное сходство с тропонином С, модулирует Ca^{++} -зависимые сокращения и расслабления гладких мышц коронарных сосудов.

Как показано на рис. 9.1, четыре внутриклеточных иона Ca^{2+} связываются с кальмодулином. Образующийся комплекс активирует киназу легких цепей миозина, которая имеет ключевое значение в сокращении гладкой мускулатуры. В присутствии аденозинтрифосфата (АТФ) MLCK фосфорилирует легкие цепи молекул миозина. Фосфорилирование позволяет молекулам миозина образовывать поперечные мостики, связываться с актиновыми филаментами и стимулировать мышечное сокращение. Данный путь является основным в механизме сокращения гладких мышц, так как (отметим еще раз) гладкие мышцы не содержат тропонинового комплекса в отличие от поперечно-полосатых мышц. Фосфатаза миозина удаляет высокоэнергетические фосфаты из легких цепей миозина, что приводит к отделению головки миозина от актина, т.е. вызывают торможение или замедление сокращения мышечной ткани.

Гладкомышечные клетки участвуют в поддержании структурной целостности стенки сосуда, сосудистого тонуса (они могут сокращаться или расслабляться в ответ на действие медиаторов – вазоконстрикторов и вазодилаторов), а также в метаболизме липидов (при атерогенезе могут накапливать

жир, образуя «ячейки пены»), кроме того, способны синтезировать компоненты соединительной ткани (коллаген, эластин, протеогликан) и различные факторы роста. Гладкомышечные клетки имеют многочисленные поверхностные рецепторы, в т. ч. к атерогенным липопротеидам низкой плотности (ЛПНП). В условиях атеросклеротического поражения сосудистой стенки гладкомышечные клетки могут менять свой «контрактивный» фенотип на пролиферативный «синтетический» и тем самым способствовать формированию атеросклеротической бляшки.

Патофизиология эндотелия коронарных сосудов

Эндотелий и его базальная мембрана выполняют роль гистогематического барьера, отделяя кровь от межклеточной среды окружающих тканей. При этом эндотелиальные клетки связаны друг с другом плотными и щелевидными соединительными комплексами. Наряду с барьерной функцией эндотелий обеспечивает обмен различных веществ между кровью и окружающими тканями. Процесс обмена на уровне капилляров осуществляется с помощью пиноцитоза, а также диффузии веществ через финестры и поры. Эндотелиоциты поставляют в субэндотелиальный слой компоненты базальной мембраны: коллаген, эластин, ламинин, протеазы, а также их ингибиторы: тромбоспондин, мукополисахариды, витронектин, фибронектин, фактор Виллебранда и другие белки, имеющие большое значение для межклеточного взаимодействия и образования диффузного барьера, который предотвращает попадание крови во внесосудистое пространство. Этот же механизм позволяет эндотелию регулировать проникновение биологически активных молекул в лежащий ниже слой гладких мышц.

Таким образом, эндотелиальная выстилка может быть преодолена тремя жестко регулируемыми путями. Во-первых, некоторые молекулы могут достигать гладкомышечных клеток путем проникновения через контакты между эндотелиальными клетками. Во-вторых, молекулы могут быть перенесены через эндотелиальные клетки с помощью везикул (процесс пиноцитоза). Наконец, в пределах липидного бислоя могут перемещаться жирорастворимые молекулы.

Эндотелиальные клетки коронарных сосудов, кроме барьерной функции, наделены способностью контролировать сосудистый тонус (двигательную активность гладких мышц сосудистой стенки), адгезивные свойства внутренней поверхности сосудов, а также метаболические процессы в миокарде. Эти и другие функциональные возможности эндотелиоцитов детерминированы их достаточно высокой способностью продуцировать различные биологически активные молекулы, в том числе цитокины, анти- и прокоагулянты, антимитогены и т. д., из просвета сосуда к субинтимальным слоям его стенки.

Эндотелий способен продуцировать и выделять целый ряд веществ, оказывающих как сосудосуживающее, так и сосудорасширяющее действие. При участии этих веществ происходит саморегуляция тонуса сосудов, существенная дополняющая функцию сосудистой нейрорегуляции.

Интактный сосудистый эндотелий синтезирует вазодилататоры и, кроме того, опосредует действие разнообразных биологически активных веществ крови – гистамина, серотонина, катехоламинов, ацетилхолина и др. на гладкие мышцы сосудистой стенки, вызывая преимущественно их расслабление.

Наиболее сильным вазодилататором, который вырабатывает сосудистый эндотелий, является оксид азота (NO). Кроме вазодилатации, к его основным эффектам относят торможение не только адгезии тромбоцитов и подавление миграции лейкоцитов благодаря ингибированию синтеза эндотелиальных адгезивных молекул, но и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, также предотвращение окисления, т.е. модификации и, следовательно, накопления, атерогенных липопротеидов в субэндотелии (антиатерогенный эффект).

Оксид азота в эндотелиальных клетках образуется из аминокислоты L-аргинина под действием эндотелиальной NO-синтазы (рис. 9.2). Различные факторы, такие как ацетилхолинэстераза, брадикинин, тромбин, адениннуклеотиды, тромбоксан A₂, гистамин, эндотелин, а также повышение т.е. напряжения сдвига в результате, например, интенсификации кровотока, способны индуцировать синтез NO нормальным эндотелием. Производимый эндотелием NO диффундирует через внутреннюю эластическую мембрану к гладкомышечным клеткам и вызывает их расслабление. Основным механизмом этого действия NO является активация гуанилатциклазы на уровне клеточной мембраны, что увеличивает конверсию гуанозинтрифосфата (ГТФ) в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), который детерминирует релаксацию гладкомышечных клеток. Затем включается целый ряд механизмов, направленных на снижение цитозольного Ca^{++} : 1) фосфорилирование и активация Ca^{++} -АТФазы; 2) фосфорилирование специфических белков, ведущих к снижению Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме; 3) цГМФ-опосредованное подавление инозитолтрифосфата (рис. 9.3).



Рис. 9.2. Синтез оксида азота в эндотелиоцитах

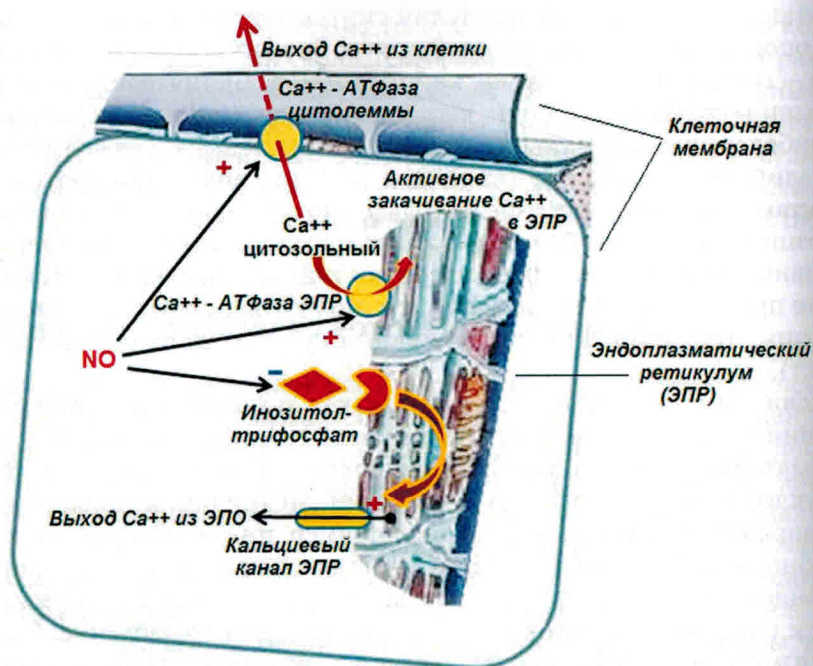


Рис. 9.3. Участие NO в регуляции обмена Ca^{++} на клеточном уровне

Другим, кроме NO, важным сосудорасширяющим фактором, который вырабатывается клетками эндотелия, является простагландин I_2 (PGI_2). Наряду с вазодилатирующим эффектом, PGI_2 ингибирует адгезию тромбоцитов, уменьшает поступление холестерина в макрофаги и гладкомышечные клетки, а также препятствует высвобождению факторов роста, вызывающих утолщение сосудистой стенки. Как известно, PGI_2 образуется из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы и PGI_2 -синтазы. Продукцию PGI_2 стимулируют различные факторы: тромбин, брадикинин, гистамин, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), адениннуклеотиды, лейкотриены, тромбоксан A_2 , тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и др. PGI_2 активирует аденилатциклазу, что приводит к увеличению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Кроме вазодилаторов, эндотелиальные клетки коронарных артерий продуцируют ряд вазоконстрикторов (рис. 9.4). Наиболее значимый из них — это эндотелин I.

Эндотелин I является одним из самых мощных вазоконстрикторов, способных вызывать длительное сокращение гладких мышц. Эндотелин I ферментативно производится в эндотелии из препропептида. Стимуляторами его высвобождения являются тромбин, адреналин и гипоксический фактор, т.е. энергодифицит. Эндотелин I связывается со специфическим мембранным рецептором, который активирует фосфолипазу C и приводит к освобож-