**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

* Недостаточность кровообращения
* Сердечная недостаточность
* Недостаточность коронарного кровообращения
* Ишемические болезни сердца
* Нарушения проводящей системы сердца и аритмии
* Патологическая физиология кровеносных сосудов
* Сосудистая недостаточность

Сердечная недостаточность (СН) развивается в тех случаях, когда сердце неспособно нагнетать кровь в объеме, необходимом для обеспечения метаболических потребностей тканей, или может выполнять эту функцию лишь за счет повышения давления наполнения. Такая ситуация наблюдается на терминальной стадии многих хронических болезней сердца. Чаще это состояние развивается незаметно, постепенно, вследствие кумулятивных эффектов постоянной перегрузки сердца (например, при болезни клапанов сердца или гипертензии) или ИБС (в частности, после инфаркта миокарда с обширным поражением сердца). Хроническая СН может возникнуть и внезапно, как это бывает при остром гемодинамическом стрессе, например при перегрузке жидкостью, острой дисфункции клапанов или обширном инфаркте миокарда.

Классификация сердечной недостаточности основана на различных принципах *(см.слайд 3)*.

По патогенезу выделяют:

* миокардиальный тип СН - возникает вследствие повреждений в самом миокарде, кардиомиоцитах, например, при миокардите, ИМ и.т.д.
* СН в результате увеличения нагрузки на сердце – возникает вследствие увеличения преднагрузки (при гиперволемии, недостаточности клапанов) или постнагрузки (при артериальной гипертензии и стенотическом пороке сердечных клапанов) на сердце;
* перикардиальный тип – наблюдается при перикардитах;
* смешанный тип СН – наблюдается при комбинации вышеуказанных типов, например, при тиреотоксикозе, анемии, ревматическом миокардите.

При нарушении функции сердца или возрастании рабочей нагрузки артериальное давление и перфузию жизненно важных органов поддерживают несколько физиологических механизмов. Перечислим наиболее важные из них:

* *механизм Франка-Старлинга,* посредством которого увеличенный объем наполнения расширяет сердце и тем самым способствует образованию функциональных перекрестных связей в саркомерах, усиливая сократимость кардиомиоцитов;
* *адаптация миокарда (гипертрофия камер сердца с дилатацией или без нее).* Молекулярные, клеточные и структурные изменения, происходящие в ответ на повреждение или изменившуюся нагрузку, называют *ремоделированием желудочков*. Эти изменения, часто имеющие адаптивный характер (особенно на ранних стадиях), могут проявиться нарушениями функции сердца. При многих патологических состояниях сердечной недостаточности предшествует гипертрофия миокарда как компенсаторная реакция миокарда на повышенную механическую нагрузку;
* *активация нейрогуморальной системы*: (1) высвобождение норадреналина адренергическими нервами сердца (норадреналин повышает ЧСС и сократимость миокарда, а также периферическое сосудистое сопротивление); (2) активация РААС; (3) высвобождение предсердного натрийуретического пептида. Последние два фактора действуют, регулируя объем наполнения и давление.

Перечисленных адаптивных механизмов при болезни сердца какое-то время может быть достаточно для поддержания нормального сердечного выброса, однако в конечном итоге эта способность утрачивается. Кроме того, присоединяющиеся патологические изменения, например апоптоз кардиомиоцитов, изменения цитоскелета и отложение ВКМ, могут вызвать дальнейшие структурные и функциональные нарушения. Чаще сердечная недостаточность развивается в результате прогрессирующего ухудшения сократительной функции миокарда (*систолическая дисфункция).* Это может быть связано с ишемическим повреждением, перегрузкой давлением или объемом вследствие болезни клапанов сердца или гипертензии, а также с дилатационной кардиомиопатией. Иногда сердечная недостаточность развивается вследствие неспособности камер сердца в нужной степени расширяться и наполняться во время диастолы (*диастолическая дисфункция).* Это может произойти при выраженной гипертрофии левого желудочка, фиброзе миокарда, отложении амилоида и констриктивном перикардите.

Основные клинические проявления недостаточности кровообращения представлены на *слайде 4*.

Гемодинамические показатели, определение которых имеет диагностическое значение, при недостаточности кровообращения представлены на *слайде 5*.

По локализации различают лево-, правожелудочковую и тотальную СН.

Сердечно-сосудистая система обеспечивает кровообращение по закрытому контуру. Левожелудочковая и правожелудочковая недостаточность могут возникать независимо друг от друга, однако недостаточность одного круга кровообращения (особенно большого) часто вызывает избыточное напряжение в другом круге, приводя в конечном итоге к тотальной сердечной недостаточности. Несмотря на эту взаимозависимость, для лучшего понимания патологии сердечной недостаточности целесообразно рассмотреть левожелудочковую и правожелудочковую недостаточность по отдельности.

**Левожелудочковая недостаточность.**

Левожелудочковую недостаточность чаще вызывают:

(1) ИБС; (2) гипертензия; (3) пороки аортального и митрального клапанов; (4) заболевания миокарда. Морфологические и клинические проявления левожелудочковой ХСН наблюдаются в основном в результате застоя в малом круге кровообращения, стаза крови в левых камерах сердца и гипоперфузии тканей, вызывающей дисфункцию органов.

Изменения в сердце различаются в зависимости от заболевания. Могут присутствовать значительные структурные нарушения, например инфаркт миокарда либо деформация, стеноз или клапанная недостаточность. За исключением левожелудочковой недостаточности, вызванной митральным стенозом или редкой рестриктивной кардиомиопатией, левый желудочек обычно гипертрофирован и часто расширен, иногда значительно. Микроскопические изменения неспецифичны и заключаются в основном в гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициальном фиброзе различной степени. Нарушение функции левого желудочка вызывает расширение левого предсердия и повышает риск развития фибрилляции предсердий. В свою очередь, это приводит к застою крови, особенно в предсердном ушке, которое служит обычным местом образования тромба.

Застой крови в легких и отек делают их тяжелыми и влажными. В легких возможны следующие изменения (перечислены по усилению тяжести):

(1) периваскулярный и интерстициальный отек, особенно в междольковых перегородках, ответственный за появление В-линий Керли, видимых на рентгенограмме грудной клетки; (2) прогрессирующее отечное расширение альвеолярных перегородок; (3) накопление отечной жидкости в пространстве альвеол. В отечной жидкости альвеолярных пространств присутствует некоторое количество эритроцитов, которые поглощаются макрофагами, сохраняющими высвободившееся из гемоглобина железо в форме гемосидерина. Эти нагруженные гемосидерином макрофаги служат маркером ранее произошедших эпизодов отека легких, поэтому такие макрофаги называют клетками сердечных пороков.

Ранние симптомы левожелудочковой недостаточности клинически могут быть совсем незначительными и обычно связаны с полнокровием и *отеком легких*. Наиболее ранними симптомами являются кашель и диспноэ (одышка), возникающие сначала при физической нагрузке, а потом и в покое. По мере прогрессирования сердечной недостаточности усиливающийся отек легких может привести к ортопиоэ (одышка появляется в положении лежа, однако в вертикальном положении состояние улучшается), что заставляет пациента спать полусидя.

Возможна ночная пароксизмальная одышка (одышка, возникающая ночью, может быть настолько тяжелой, что у пациента появляется чувство удушья). При возникновении фибрилляции предсердий аритмия характеризуется некоординированным, хаотическим сокращением предсердия, при этом застой крови в левом предсердии существенно повышает риск тромбоза и тромбоэмболического инсульта.

Уменьшение сердечного выброса вызывает снижение перфузии почек, что приводит к активации РААС. В свою очередь, это индуцирует задержку соли и воды и увеличение объема интерстициальной и внутрисосудистой жидкости — компенсаторные эффекты, способствующие развитию отека легких или усиливающие его. Если гипоперфузия почек становится достаточно выраженной, нарушение экскреции азотистых продуктов приводит к развитию азотемии (называемой преренальиой азотемией соответственно ее сосудистому происхождению. В далеко зашедших случаях ХСН развившаяся церебральная гипоксия может вызвать гипоксическую энцефалопатию, характеризующуюся возбудимостью, уменьшением объема внимания и беспокойством. На терминальной стадии ХСН это состояние может перейти в ступор и кому.

Левожелудочковую недостаточность по клиническим характеристикам подразделяют на систолическую и диастолическую. *Систолическая сердечная недостаточность* определяется недостаточным сердечным выбросом (недостаточностью насосной функции), поэтому ее могут вызвать любые состояния, нарушающие нормальную сократительную функцию левого желудочка. При диастолической сердечной недостаточности сердечный выброс в состоянии покоя относительно сохранен, однако левый желудочек аномально ригидный или его способность расслабляться во время диастолы ограничена каким-то другим образом. В результате сердце неспособно увеличивать выброс в ответ на повышение метаболических потребностей периферических тканей (например, во время физической нагрузки). Кроме того, поскольку левый желудочек не может нормально расширяться, любое повышение давления наполнения тотчас же сказывается на кровообращении в легких, вызывая быстрое развитие отека легких {мгновенный отек легких), который может быть тяжелым.

*Диастолическая сердечная недостаточность* наблюдается преимущественно у пациентов старше 65 лет и чаще у женщин. Наиболее частой причиной ее развития является гипертензия. К другим факторам риска относят сахарный диабет, ожирение и двухсторонний стеноз почечных артерий. Снижение способности левого желудочка расслабляться и наполняться может быть следствием фиброза миокарда (как это бывает при кардиомиопатиях и ИБС), инфильтративных расстройств, ассоциированных с констриктивной кардиомиопатией (например, при амилоидозе сердца) и констриктивным перикардитом. Диастолическая сердечная недостаточность также возможна у пожилых пациентов в отсутствие каких-либо известных предрасполагающих факторов как крайнее выражение нормальной потери эластичности сердца с возрастом**.**

**Правожелудочковая недостаточность.**

Наиболее частой причиной правожелудочковой недостаточности является левожелудочковая недостаточность, т.к. всякое повышение давления в легочной сосудистой системе, сопутствующее левожелудочковой недостаточности, неизбежно создает нагрузку на правые отделы сердца. Причины правожелудочковой недостаточности включают все те, которые индуцируют левожелудочковую недостаточность. Правожелудочковая недостаточность изолированно встречается нечасто, обычно у пациентов с каким-либо поражением легких, поэтому данный вид сердечной недостаточности называют также легочным сердцем. Легочное сердце чаще ассоциируется с заболеванием легочной паренхимы, однако может возникнуть вторично по отношению к заболеваниям, поражающим легочную сосудистую систему, например первичной легочной гипертензии, рецидивирующей легочной тромбоэмболии, или просто состояниям, индуцирующим гипоксию (например, апноэ во сне, высотной болезни) вместе с сопутствующей легочной вазоконстрикцией. Общим признаком этих расстройств служит легочная гипертензия, приводящая к гипертрофии и дилатации правых отделов сердца. Выраженное выпячивание межжелудочковой перегородки влево может стать причиной дисфункции левого желудочка. Основные морфологические и клинические характеристики правожелудочковой недостаточности отличаются от таковых при левожелудочковой недостаточности: застойные явления в легких минимальны, тогда как полнокровие в системах полых и воротной вен может быть значительным.

Морфологическая картина изменений в сердце варьирует в зависимости от причины, вызвавшей заболевание (как и при левожелудочковой недостаточности). В редких случаях могут присутствовать структурные нарушения, например аномалии клапанов или фиброз эндокарда (что наблюдается при карциноидной болезни сердца). Поскольку изолированную правожелудочковую недостаточность наиболее часто вызывает болезнь легких, в подавляющем большинстве случаев единственными находками являются гипертрофия и расширение правых предсердия и желудочка.

Застой в сосудах печени и системе воротной вены может вызвать патологические изменения в печени, селезенке и кишечнике. Так, выраженный венозный застой приводит к увеличению размера и массы печени (застойной гепатомегалии).

Застой наиболее выражен вокруг центральных вен печеночных долек; цвет центральной части печеночных долек становится красно-коричневым, а периферические участки выглядят бледными, иногда содержат жировые включения. На срезе печень имеет характерный вид («мускатная печень»).

В некоторых случаях, особенно при одновременной левожелудочковой недостаточности, тяжелая системная гипоксия вызывает центролобулярный некроз. При длительной тяжелой правожелудочковой недостаточности центральные части печеночных долек становятся фиброзными, в результате развивается сердечный склероз печени, а в самых тяжелых случаях — *сердечный цирроз печени*.

*Портальная гипертензия* приводит к увеличению селезенки (застойной спленомегалии) — ее масса часто достигает 300-500 г (в норме < 150 г). Это способствует также развитию хронического полнокровия и отечности кишечной стенки. Такие изменения могут быть столь выраженными, что создают препятствие абсорбции питательных веществ.

Системный венозный застой может привести к накоплению жидкости в плевральной, перикардиальной и брюшной полостях. Так, отек легких и плевральный выпот ассоциируются с левожелудочковой недостаточностью. Массивный плевральный выпот (более 1 л) приводит к тому, что части соответствующего легкого плохо расширяются (ателектаз). Кроме того, транссудация жидкости в брюшную полость может привести к *асциту*.

Отеки подкожно-жировой ткани периферических участков тела, особенно лодыжек и претибиальных областей, — отличительный признак правожелудочковой недостаточности. У прикованных к постели пациентов может преобладать пресакральный отек. Иногда развивается генерализованный массивный отек подкожной клетчатки (*анасарка*).

Клинические признаки изолированной правожелудочковой недостаточности обусловлены системным (и портальным) венозным полнокровием и включают гепатоспленомегалию, периферические отеки, плевральный выпот и асцит. Наиболее поражаемые органы — почки и головой мозг. Застойные явления в почках более выражены при правожелудочковой недостаточности по сравнению с левожелудочковой, приводя к большей задержке жидкости и периферическим отекам, а также к более значительной азотемии. Венозное полнокровие и гипоксия центральной нервной системы могут вызвать гипоксическую энцефалопатию, идентичную описанной при левожелудочковой недостаточности.

Хотя левожелудочковую и правожелудочковую недостаточность мы рассматривали отдельно, следует вновь подчеркнуть, что во многих случаях при длительной ХСН у пациентов наблюдаются симптомы декомпенсации со стороны обоих желудочков, включая клинические синдромы левожелудочковой и правожелудочковой недостаточности по обоим кругам кровообращения.

***Гипертрофия миокарда*** *(см.слайд 8).*

Усиленная механическая работа при постоянной перегрузке сердца давлением или объемом (например, в случае артериальной гипертензии или аортального стеноза) либо трофические сигналы (в частности, опосредованные активацией β-адренергических рецепторов) увеличивают размер кардиомиоцитов. Постепенно это приводит к увеличению толщины стенок (гипертрофии) и массы сердца. Гипертрофия обусловлена повышенным синтезом белка, что приводит к накоплению дополнительных саркомеров. Гипертрофированные кардиомиоциты содержат также повышенное количество митохондрий и увеличенные ядра. Последнее обусловлено, по-видимому, повышенной плоидностью дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), поскольку репликация ДНК происходит в отсутствие клеточного деления.

Тип гипертрофии отражает природу стимула. Гипертрофия желудочков может быть следствием *перегрузки давлением*, что приводит к концентрическому увеличению толщины их стенки. При повышенном давлении новые саркомеры располагаются преимущественно параллельно длинной оси кардиомиоцитов, увеличивая их площадь поперечного сечения. В отличие от этого гипертрофия вследствие *перегрузки объемом* происходит дилатация желудочков. В этой ситуации новые саркомеры располагаются последовательно по отношению к уже существующим. В результате толщина стенки может быть увеличенной или уменьшенной по сравнению с нормой либо нормальной, поэтому наиболее верным критерием гипертрофии, обусловленной перегрузкой объемом, служит масса сердца, а не толщина его стенок.

Гипертрофия сердца нередко достигает значительной степени при клинически выраженной болезни сердца. У пациентов с артериальной гипертензией, ИБС, аортальным стенозом, митральной регургитацией или дилатационной кардиомиопатией масса сердца может превышать норму в 2-3 раза, а у пациентов с аортальной регургитацией или гипертрофической кардиомиопатией — в 3-4 раза.

Нарушения кровообращения могут быть также обусловлены ***сосудистой недостаточностью,*** классификация которой представлена на *слайде 9*.

***Коронарная недостаточность*** может быть обусловлена обтурацией (атеросклеротической бляшкой, тромбом и т.д.), компрессией (опухолью, рубцовой тканью и т.д.) или ангиоспазмом (при злоупотреблении кокаином, повышении тонуса блуждающего нерва) коронарных сосудов.

В свою очередь, коронарная недостаточность является основной причиной развития ишемической болезни сердца. Основные кардиоваскулярные факторы риска развития ИБС представлены на *слайде 11*.

***Ишемическая болезнь сердца (ИБС)*** — ведущая причина смерти как мужчин, так и женщин во всем мире (ежегодно умирают ~ 7 млн человек). ИБС — это общее название группы патофизиологически родственных синдромов, возникающих в результате ишемии миокарда (дисбаланса между перфузией и потребностью сердца в оксигенированной крови). Ишемия не только обусловливает дефицит кислорода, но и снижает доступность питательных веществ и удаление метаболитов. Вследствие этого сердце переносит ишемию хуже, чем изолированную гипоксию, например, при тяжелой анемии, врожденном пороке сердца синего типа или длительном заболевании легких.

Более чем в 90% случаев причиной ишемии миокарда служит снижение кровотока из-за обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий, поэтому ИБС часто называют болезнью коронарных артерий или коронарной болезнью сердца. В большинстве случаев до появления симптомов проходит длительный период (порой десятки лет) скрытых, медленно прогрессирующих коронарных поражений. Таким образом, синдромы ИБС являются поздними проявлениями коронарного атеросклероза, который может быть даже у детей или подростков.

ИБС проявляется в виде одного или нескольких клинических синдромов:

* инфаркта миокарда (это наиболее тяжелая форма ИБС, поскольку ишемия приводит к гибели миокарда);
* стенокардии (степень ишемии недостаточна, чтобы вызвать некроз миокарда, но может быть его предвестником);
* хронической ИБС с развитием сердечной недостаточности;
* кардиосклероз;
* внезапной сердечной смерти.

Кроме коронарного атеросклероза ишемию миокарда могут вызвать эмболия коронарных сосудов, тромбоз мелких кровеносных сосудов миокарда и сниженное артериальное давление (например, шок). В условиях обструкции коронарных артерий ишемию могут усугубить повышение потребности сердца в энергии (например, при гипертрофии миокарда или учащении сердцебиения — тахикардии), снижение доставки крови или кислорода вследствие шока и гипоксемия. Некоторые факторы оказывают неблагоприятные эффекты. Так, тахикардия повышает потребность в кислороде из-за увеличения ЧСС и вместе с тем уменьшает доставку кислорода в результате относительного укорочения времени диастолы, когда происходит перфузия сердца.

***Стенокардия*** характеризуется пароксизмальными и обычно повторяющимися приступами неприятных ощущений за грудиной или в области сердца (которые описывают по-разному: чувство стягивания, сдавливания, удушья или кинжальной боли в груди), вызываемых преходящей (от 15 сек до 15 мин) ишемией миокарда, еще недостаточной для индукции некроза кардиомиоцитов. Выделяют три перекрывающие друг друга формы стенокардии: (1) стабильная стенокардия (типичная); (2) вариантная стенокардия (стенокардия Принцметала); (3) нестабилымя стенокардия (стенокардия «крещендо»). Они обусловлены различным сочетанием повышенной потребности миокарда в кислороде, сниженной перфузии миокарда и патологии коронарных артерий. Кроме того, ишемию пациент может ощущать не всегда («немая» ишемия).

*Стабильная стенокардия* — наиболее распространенная форма заболевания. Ее причиной служит нарушение вследствие хронического коронарного атеросклероза баланса между коронарной перфузией и потребностью миокарда в кислороде, что происходит, как правило, в результате физической активности, эмоционального возбуждения или другой причины повышенной нагрузки на сердце. Стабильная стенокардия обычно затихает при переходе в состояние покоя (когда снижается потребность миокарда в кислороде) или вследствие приема нитроглицерина — сильного вазо- дилататора, повышающего перфузию миокарда.

*Вариантная стенокардия* (Принцметана) — нечасто встречающаяся форма эпизодической ишемии миокарда, вызываемой спазмом коронарных артерий. Хотя при этой форме стенокардии атеросклероз у пациентов может достигать значительной степени, приступы стенокардии не связаны с физической активностью, ЧСС или кровяным давлением. Как правило, наблюдается быстрая реакция организма на вазодилататоры, например нитроглицерин, и блокаторы кальциевых каналов.

*Нестабильная стенокардия* характеризуется повышением частоты появления боли, нередко длительной, вызываемой со временем все меньшей физической нагрузкой и появляющейся даже в покое. У большинства пациентов нестабильная стенокардия обусловлена изменением атеросклеротической бляшки с присоединяющимся частичным (пристеночным) тромбозом, а возможно, эмболией и/или сосудистым спазмом. Нестабильная стенокардия служит сигналом, предупреждающим о надвигающемся остром инфаркте миокарда, поэтому ее также называют предынфарктной стенокардией.

Инфаркт миокарда (ИМ) представляет собой гибель участка миокарда в результате длительной тяжелой ишемии. До настоящего времени это наиболее значимая форма ИБС.

Рассмотрим механизмы развития и последствия ишемии миокарда.

Окклюзия коронарных артерий. В типичных случаях ИМ наиболее вероятна следующая последовательность событий:

1. Первичным процессом является внезапное изменение атеросклеротической бляшки — геморрагия, эрозия, изъязвление, разрыв или растрескивание.

2. Когда обнажаются субэндотелиальный коллаген и некротическое содержимое бляшки, тромбоциты на этом участке адгезируют и активируются, высвобождая содержимое своих гранул, затем происходит агрегация с образованием микротромбов.

3. Медиаторы, высвобождаемые тромбоцитами, стимулируют спазм сосудов.

4. Тканевой фактор активирует процесс коагуляции, дополнительно увеличивая размер тромба.

5. Часто тромб, увеличиваясь в размерах, полностью закрывает просвет сосуда в течение нескольких минут.

В ~ 10% случаев трансмуральный ИМ происходит в отсутствие типичной патологии коронарных сосудов. В таких ситуациях ответственными за снижение коронарного кровотока могут быть другие механизмы:

* спазм сосудов. Может быть вызван различными причинами, например злоупотреблением кокаином, и может ассоциироваться с агрегацией тромбоцитов;
* эмболия. Эмболы попадают в коронарные артерии из левого предсердия при фибрилляции предсердий, пристеночном тромбозе в левых отделах сердца, вегетациях при инфекционном эндокардите, наличии внутри сердца протезного материала либо из правых отделов сердца или периферических вен (парадоксальные эмболы), проникая через открытое овальное окно;
* ишемия в отсутствие коронарного атеросклероза и тромбоза. Вероятно, к ишемии приводят такие нарушения во внутристеночных коронарных сосудах, как васкулит, гематологические заболевания (например, серповидно-клеточная анемия, амилоидоз) и расслоение стенки сосуда, а также снижение артериального давления (шок) или неправильная «защита» миокарда во время операции на сердце.

 Обструкция коронарной артерии снижает доставку крови в определенную область миокарда, вызывая ишемию, дисфункцию миокарда и возможную гибель кардиомиоцитов. Анатомическая область, снабжаемая кровью из этой артерии, является зоной риска. Исход зависит главным образом от тяжести поражения и продолжительности ограничения кровотока.

На основании характерных изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) *(см. слайд 17)*, происходящих при ишемии/некрозе миокарда различной степени, трансмуральный инфаркт часто называют *инфарктом с подъемом сегмента ST,* а субэндокардиальный инфаркт — *инфарктом без подъема сегмента ST.*

Лабораторное определение ИМ основано на измерении в крови уровня высвобождающихся из погибших кардиомиоцитов белков: миоглобина, сердечных тро- понинов Т и I, MB-фракции креатинкиназы (КК-МВ), лактатдегидрогеназы и многих других. Диагноз «инфаркт миокарда» ставят, когда уровень этих сердечных биомаркеров в крови повышен на фоне клинических признаков острой ишемии. Скорость появления маркеров в периферической крови зависит от ряда факторов, включая их внутриклеточную локализацию и молекулярную массу, кровоток и лимфатическое дренирование области инфаркта и скорость элиминации биомаркера из крови.

Наиболее чувствительными и специфичными биомаркерами повреждения миокарда служат кардиоспецифические белки, особенно тропонины I и Т (белки, регулирующие опосредованное кальцием сокращение сердечной и скелетных мышц). В норме эти белки в крови не определяются. После ИМ их уровень начинает возрастать через 2-4 час и достигает максимума через 48 час. По-прежнему полезным остается определение КК-МВ. Этот фермент, присутствующий в головном мозге, миокарде и скелетных мышцах, представляет собой димер, состоящий из двух изоформ — «М» и «В». Гетеродимеры МВ содержатся главным образом в миокарде и в меньшем количестве в скелетных мышцах. Таким образом, КК-МВ представляет собой чувствительный, но неспецифичный биомаркер, т.к. его уровень повышен также при поражении скелетных мышц. Содержание КК-МВ начинает увеличиваться в первые 2-4 час от начала ИМ, достигает пика через ~ 24 час и возвращается к норме через ~ 72 час. На ранних стадиях ИМ диагностическая значимость уровней тропонина и КК-МВ сходна, однако после острого ИМ она выше у тропонина, поскольку в течение 7-10 сут сохраняется его высокий уровень, когда концентрация КК-МВ уже стала нормальной. Уровни тропонина и КК-МВ снижаются до нормальных значений раньше указанных сроков в случае удачной реперфузии миокарда (вследствие более быстрого вымывания белков из некротической ткани). Отсутствие изменений уровней КК-МВ и тропонина в течение 2 сут практически исключает диагноз «инфаркт миокарда».

У многих пациентов, перенесших острый ИМ, несмотря на терапевтические мероприятия, развиваются одно или несколько осложнений. Ранние и поздние *осложнения ИМ* представлены на *слайде 18*.

Тяжелое нарушение систолической функции сердца (*кардиогенный шок*) после ИМ возникает у 10-15% пациентов, чаще у перенесших ранее обширный инфаркт (поражение > 40% левого желудочка). Летальность от кардиогенного шока составляет ~ 70% и обусловливает 75% случаев внутрибольничной летальности;

Риск специфических постинфарктных осложнений и прогноз зависят главным образом от величины инфаркта, его локализации и глубины (субэндокардиальный или трансмуральный инфаркт). Обширные трансмуральные инфаркты обусловливают высокую вероятность кардиогенного шока, аритмий и хронической сердечной недостаточности.

Пациенты с передними трансмуральными инфарктами имеют наиболее высокий риск разрыва свободной стенки желудочка, расширения зоны инфаркта, внутристеночного тромбоза и аневризмы. В отличие от этого задние трансмуральные инфаркты сопряжены с риском таких осложнений, как блокада проведения и/или вовлечение правого желудочка. Если разрыв межжелудочковой перегородки происходит в ее заднем отделе, лечение более сложное. В целом у пациентов с передним инфарктом прогноз хуже, чем с нижним (задним) инфарктом. При субэндокардиальных инфарктах перикардит, разрыв и аневризмы наблюдаются лишь в редких случаях.

В дополнение к последствиям репарации пораженных при инфаркте тканей неповрежденные сегменты желудочка гипертрофируются и расширяются. Такие изменения получили название *ремоделирования желудочков*. Компенсаторная гипертрофия непораженного миокарда первоначально гемодинамически благоприятна. Адаптивный эффект может быть нейтрализован расширением желудочка (в присутствии или в отсутствие аневризмы) и повышенной потребностью миокарда в кислороде, что может усугубить ишемию и вызвать угнетение функции сердца. Также могут измениться форма и эластичность сердца из-за образования рубца и гипертрофии, что еще больше снижает сердечный выброс. Некоторые из этих неблагоприятных эффектов удается ослабить ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (уменьшают расширение желудочка после ИМ).

Наиболее эффективный способ сохранения миокарда, пострадавшего в результате инфаркта, — как можно более раннее восстановление коронарного кровотока. Этот процесс называют *реперфузией*. В большинстве случаев она может вызвать нежелательные осложнения, включая аритмию, кровоизлияния с *полосами пересокращеиия* кардиомиоцитов, необратимое повреждение клеток, накладывающееся на первоначальное ишемическое поражение (*реперфузионное повреждение),* микрососудистые повреждения и длительную постишемическую дисфункцию (*станнинг*, или *«оглушенный» миокард)*. В попытке растворить, механически разрушить или обойти область повреждения при остром ИМ часто выполняют вмешательство на коронарных сосудах (например, тромболизис, ангиопластику, стентирование или коронарное шунтирование). Цель этих вмешательств — восстановить кровоток в зоне риска развития инфаркта и сохранить ишемизированный (но еще не некротизированный) миокард. Поскольку миокард после инфаркта продолжает терять свою жизнеспособность, ранняя реперфузия может спасти кардиомиоциты и тем самым ограничить область инфаркта с последующим улучшением функции миокарда и повышением выживаемости пациентов в ближайший и отдаленный периоды.

Реперфузия также может оказывать неблагоприятное влияние на ишемизированный миокард *(репер - фузионное повреждение*). Реперфузионное повреждение может быть опосредовано окислительным стрессом, избытком кальция и воспалением, которое обычно возникает во время реперфузии. Индуцированные реперфузией микрососудистые повреждения вызывают не только геморрагию, но и набухание эндотелия, которое приводит к окклюзии капилляров и способно ограничить реперфузию миокарда, находящегося в критическом состоянии (этот феномен называют *невосстаиовлением кровотока, no-reflow).*

В течение нескольких дней или недель в кардиомиоцитах, повреждение которых было предотвращено реперфузией, можно наблюдать биохимические изменения. Предполагают, что они лежат в основе феномена *«оглушения»* миокарда — состояния обратимой сердечной недостаточности, которое обычно проходит спустя несколько дней после реперфузии. Реперфузия часто индуцирует аритмии. Миокард, подвергшийся хронической сублетальной ишемии, может впасть в состояние *гибернации,* характеризующееся снижением функции и метаболизма. Функцию гибернированного миокарда можно восстановить с помощью реваскуляризации (например, выполнив коронарное шунтирование, ангиопластику или установив стент).

*Кардиомиопатия (КМ)* - это первичная или вторичная патология сердечной мышцы некоронарогенного происхождения, которая протекает с нарушением функции сердца. Основные формы кардиомиопатии согласно классификации ВОЗ (1995): дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная, аритмогенная и неклассифицируемая

**Аритмии –** это нарушения нормального ритма сердца.

Различают следующие виды аритмий.

* Аритмии, связанные с нарушением автоматизма;
* Аритмии, связанные с нарушением проводимости;
* Аритмии, связанные с нарушением возбудимости;
* Аритмии, связанные с нарушением и возбудимости, и проводимости;
* Аритмии, связанные с нарушением сократимости сердца.

Аритмии, связанные с *нарушением автоматизма*, подразделяются на гомотопные и гетеротопные. При гомотопных аритмиях источником импульсов является синусовой узел, а при гетеротопных аритмиях источник импульсов располагается в нижних отделах проводящей системы сердца.

***Гомотопные ритмы:***

* Синусовая тахикардия;
* Синусовая брадикардия;
* Синусовая аритмия;
* Синдром слабости синусного узла.

***Гетеротопные ритмы:***

* Медленный предсердный ритм;
* Атриовентрикулярный ритм;
* Миграция водителя ритма;
* Идиовентрикулярный ритм.

Аритмии, связанные с *нарушением возбудимости:*

* Экстрасистолы;
* Пароксизмальные тахикардии.

Аритмии, связанные с *ослаблением проводимости:*

* Синоаурикулярная блокада
* Внутрипредсердные блокады
* Атриовентрикулярные блокады
* Внутрижелудочковые блокады.

Блокады классифицируют также по направлению – поперечная блокада сердца, продольная блокада, арборизация.

Изменения на ЭКГ, характерные для атриовентрикулярной блокады, приведены на слайде 23.

Аритмии, связанные с *ускорением проводимости:*

* Синдром Вольф-Паркинсон-Уайта
* Синдром Клерк-Леви-Кристеско.

К аритмиям, связанным с *одновременным нарушением и возбудимости, и проводимости* относятся:

* Трепетание предсердий
* Мерцание предсердий
* Трепетание желудочков
* Мерцание желудочков.

Одна из теорий, объясняющих развитие мерцательной аритмии – гипотеза повторного входа *(re-entry)*. По этой гипотезе волна возбуждения распространяется в миокарде в различных направлениях. При патологиях за счет возникновения в миокарде многочисленных эктопических очагов, возникновение и продолжительность рефрактерных периодов различных мышечных волокон отличаются друг от друга. В результате не происходит синхронного сокращения и расслабления миокарда в целом. Это становится причиной развития мерцательных аритмий по *re-entry* механизму.

 Недостаточность кровообращения может быть также связана с *сосудистыми патологиями.*

Острая сосудистая недостаточность наблюдается при шоке, коллапсе и обмороке. При артериальной гитотензии – хроническая сосудистая недостаточность.

**Артериосклероз**

Артериосклероз означает утолщение артериальной стенки и потерю эластичности сосуда. Существуют следующие этиопатогенетические формы заболевания, имеющие различные клинические и патологические последствия:

* *артериолосклероз* (гиалиновый и гиперпластический) поражает небольшие артерии и артериолы и может вызвать ишемическое расстройство питаемых этими сосудами тканей;
* *медиальный склероз Менкеберга* характеризуется отложениями кальция в мышечных артериях у лиц старше 50 лет. Отложения могут подвергнуться метапластическому превращению в кость. Тем не менее эти отложения не суживают просвет сосуда и их клиническая значимость обычно невелика;
* *атеросклероз* (греч. «кашица» + «затвердение») относится к наиболее распространенной, клинически значимой форме артериосклероза;
* воспалительный артериосклероз;
* токсический артериосклероз;
* аллергический артериосклероз;
* старческий артериосклероз.

**Атеросклероз** характеризуется поражениями интимы — *атеросклеротическими,* или *атероматозными, бляшками (атеромами*), выступающими в просвет сосуда. Атеросклеротическая бляшка — приподнятое над внутренней поверхностью сосуда мягкое, желтого цвета, бугристое образование, состоящее из липидов (в основном из холестерина и его эфиров), с белесой фиброзной покрышкой. Атеросклеротические бляшки могут не только механически препятствовать кровотоку, но и разрываться, приводя к катастрофическому тромбозу сосудов. Бляшки также ослабляют медию стенки сосуда, тем самым создавая условия для образования аневризм. Атеросклероз обусловливает более высокую заболеваемость и смертность (более 50% всех случаев смерти) в западных странах, чем любое другое заболевание. Поскольку одним из проявлений атеросклероза является поражение коронарных артерий, эпидемиологические данные об атеросклерозе, как правило, соответствуют смертности от болезней сердца. Например, инфаркт миокарда является причиной почти 25% всех случаев смерти в США. Кроме того, заболеваемость и смертность ассоциируются с атеросклеротическим заболеванием аорты и сонных артерий, а также инсультом.

 *Патогенез атеросклероза (см. слайд 26).* Согласно *гипотезе «ответ па повреждение*» атеросклероз представляет собой хроническую воспалительную реакцию и процесс заживления артериальной стенки в ответ на повреждение эндотелия. Поражение прогрессирует в результате взаимодействия модифицированных липопротеинов, макрофагов моноцитарного происхождения и Т-лимфоцитов с нормальными клеточными компонентами артериальной стенки. Соответственно этой модели атеросклероз обусловливают следующие патогенетические процессы:

* *хроническое повреждение эндотелия* приводит к повышенной сосудистой проницаемости, адгезии лейкоцитов и тромбозу о *накопление липопротеинов* (в основном ЛПНП и их окисленных форм) в стенке сосудов;
* о *адгезия моноцитов к эндотелию с* их последующей миграцией и трансформацией в *макрофаги* и *пенистые клетки;*
* *адгезия тромбоцитов;*
* *высвобождение факторов* активированными тромбоцитами, макрофагами и клетками сосудистой стенки, включая *миграцию гладкомышечных клеток* либо из медии сосудистой стенки, либо из циркулирующих клеток-предшественников;
* *пролиферация гладкомышечных клеток и образование ВКМ;*
* *накопление липидов* как вне, так и внутри клеток (макрофагов и гладкомышечных клеток).

Отличительные особенности атеросклероза и артериосклероза Менкеберга отражены на *слайде 27.*

*Факторы, влияющие на тонус сосудов (см.слайд 28).*

Величина системного и местного кровяного давления в тканях должна находиться в узком диапазоне значений во избежание нежелательных последствий. Низкое кровяное давление (гипотензия) приводит к недостаточному кровоснабжению органов, что может вызвать дисфункцию или гибель тканей. Высокое кровяное давление (гипертензия) обусловливает повреждение сосудов и различных органов.

**Артериальная гипертензия.**

Показатели кровяного давления постоянно меняются. Неблагоприятный эффект возрастает по мере повышения давления. Пороговый его уровень, превышение которого создает риск возникновения заболевания, точно не определен. Тем не менее, согласно данным National Heart, Lung, and Blood Institute of the USA, сохраняющееся диастолическое давление более 89 мм рт. ст. или систолическое давление более 139 мм рт. ст. сопряжено с увеличением риска атеросклероза, поэтому такое превышение принято считать показателем клинически значимой гипертензии. Для определения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний важно учитывать уровни как систолического, так и диастолического кровяного давления. При учете обоих критериев = 25% индивидов в популяции относятся к лицам, имеющим артериальную гипертензию. Однако следует отметить, что указанные пороговые значения до некоторой степени произвольны и у пациентов с другими факторами риска развития сосудистых заболеваний (например, сахарным диабетом) этот порог ниже.

Хотя мы и продвинулись в понимании молекулярных механизмов поддержания кровяного давления в пределах нормы, факторы, обусловливающие развитие артериальной гипертензии, в большинстве случаев неизвестны. О первичной (эссенциальной) гипертензии можно сказать только, что это многофакторное

заболевание, возникающее в результате сочетанного эффекта множественных генетических полиморфизмов и факторов окружающей среды.

Распространенность и предрасположенность к развитию осложнений гипертензии увеличиваются с возрастом. Оба показателя выше среди лиц с темным цветом кожи. Как показано далее, гипертензия — один из главных факторов риска развития атеросклероза, также она лежит в основе патогенеза многих других заболеваний. Наряду с прочим гипертензия может служить причиной гипертрофии сердца и сердечной недостаточности, а также деменции после множественных инфарктов, расслоения аорты и почечной недостаточности. Обычно гипертензия остается бессимптомной до поздних сроков ее развития, даже значительно повышенное кровяное давление может годами не проявляться клинически. В отсутствие лечения ~ 50% пациентов с гипертензией умирают от ишемической болезни сердца (ИБС) или хронической сердечной недостаточности, ~ 30% — от инсульта. Профилактическое снижение кровяного давления резко уменьшает частоту связанной с гипертензией патологии.

Основные причины гипертензии. У небольшого количества пациентов (~ 5%) гипертензия является вторичной (или симптоматической) как результат болезни почек или надпочечников, например первичного альдостеронизма, синдрома Кушинга, феохромоцитомы, а также сужения почечной артерии, вызываемого обычно атеросклеротическими бляшками (вазоренальиая гипертензия), или другой установленной причины. В ~ 95% случаев гипертензия является первичной (или идиопатической). Эта форма гипертензии, как правило, не создает проблем в ближайшие сроки. При надлежащем лечении пациенты могут жить долго без проявления симптомов, если только не развиваются инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения или другие осложнения.

У небольшого количества пациентов (~ 5%) кровяное давление быстро растет и в отсутствие лечения в течение 1-2 лет приводит к смерти. Данный клинический синдром, называемый злокачественной гипертензией (или быстро прогрессирующей), характеризуется высоким кровяным давлением (систолическое давление выше 200 мм рт. ст., диастолическое давление выше 120 мм рт. ст.), почечной недостаточностью, ретинальной геморрагией и экссудатом с отеком диска зрительного нерва или без отека. Синдром может возникнуть у нормотензивных лиц, однако чаще присоединяется к уже существующей доброкачественной гипертензии — первичной или вторичной.

*Патогенез первичной гипертензии.* Уровень кровяного давления в некоторой степени определяют генетические факторы. Это было установлено при сравнении уровня кровяного давления у моно- и дизиготных близнецов, а также в других семейных исследованиях, включая сравнение генетически родственных и приемных членов семей. Кроме того, некоторые моно- генные нарушения вызывают развитие относительно редких форм гипертензии (и гипотензии) путем изменения фактической реабсорбции натрия в почках. О значении баланса натрия для уровня кровяного давления свидетельствует факт, что за сутки почки фильтруют 170 л плазмы, содержащих 23 моля солей, из которых 99,5% реабсорбируется (при обычной диете, содержащей 100 мэкв натрия). Около 98% отфильтрованного натрия реабсорбируется посредством ионных каналов, обменников и транспортеров, постоянно активных и не подверженных регуляции. Абсорбция оставшихся 2% натрия происходит под строгим контролем РААС через эпителиальный натриевый канал, находящийся в кортикальном собирательном канальце. Это путь резорбции определяет фактический баланс натрия. К тяжелым, но редко встречающимся формам гипертензии приводят некоторые моногенные нарушения:

* *дефекты генов, кодирующих ферменты, которые участвуют в метаболизме альдостерона* (альдо- стеронсинтаза, 11β-гидроксилаза, 17α-гидроксилаза). Это ведет к повышению секреции альдостерона, увеличению резорбции солей и воды, возрастанию объема плазмы и в конечном итоге — к гипертензии;
* *мутации генов, которые влияют на реабсорбцию натрия.* Например, умеренно тяжелая форма чувствительной к соли гипертензии, называемая *синдромом Лиддла,* обусловлена мутациями гена эпителиального натриевого канала, что приводит к повышенной реабсорбции натрия в дистальных канальцах, индуцированной альдостероном.

Наследственное влияние на кровяное давление также может зависеть от кумулятивного эффекта полиморфизмов нескольких генов. Например, предрасположенность к первичной гипертензии ассоциируется с вариантами генов, кодирующих компоненты РААС: существует связь гипертензии с полиморфизмами в локусе ангиотензиногена и в локусе рецептора ангиотензина. Генетические варианты РААС обусловливают известные расовые различия в регуляции кровяного давления.

*Снижение экскреции натрия почками* при нормальном артериальном давлении может быть ключевым инициирующим событием при первичной гипертензии и конечным общим путем в патогенезе гипертензии. Снижение экскреции натрия может привести сначала к повышению объема жидкости, затем к увеличению сердечного выброса и периферической вазоконстрикции, в результате возрастает кровяное давление. В условиях повышенного кровяного давления почки экскретируют дополнительное количество натрия, чтобы уравнять его прием и предотвратить дальнейшую задержку жидкости. Таким образом, устанавливается измененный, но стабильный баланс экскреции натрия *{«перенастройка обусловленного давлением натрийуреза»),* но за счет повышения кровяного давления.

*Сосудосуживающие влияния,* в частности факторы, индуцирующие вазоконстрикцию, или стимулы, вызывающие структурные изменения стенки сосудов, могут приводить к повышению периферического сосудистого сопротивления, а также играть определенную роль при первичной гипертензии. Кроме того, повторные или хронические сосудосуживающие влияния способны привести к утолщению и ригидности сосудов.

*Факторы окружающей среды* могут модифицировать действие генетических факторов. Стресс, ожирение, курение, отсутствие физической активности и чрезмерное потребление соли являются экзогенными факторами, предрасполагающими к гипертензии. Особенно впечатляют данные о связи объема потребления натрия с пищей с распространением гипертензии в различных популяциях. При любой гипертензии прием большого количества натрия с пищей усугубляет течение заболевания.

Таким образом, первичная гипертензия представляет собой комплексное, многофакторное заболевание. В редких случаях за развитие гипертензии ответственны моногенные нарушения, однако вряд ли такие мутации служат главной причиной первичной гипертензии. Более вероятно, что первичная гипертензия возникает как результат взаимодействия разных мутаций или полиморфизмов нескольких локусов, контролирующих кровяное давление, с разнообразными факторами окружающей среды (например, стрессом, потреблением соли). Мен- делевские формы гипертензии и гипотензии встречаются редко, однако они помогают лучше понять пути и механизмы регуляции кровяного давления и определить необходимые мишени для таргетной терапии. В поддержании гипертензии участвуют почки, в нормальных условиях реагирующие на повышение кровяного давления выведением соли и воды. Гены предрасположенности к первичной гипертензии в настоящее время неизвестны, но вполне вероятно, что к ним относятся гены, контролирующие реакцию почек на повышенную натриевую нагрузку, уровень прессорных факторов, рост гладкомышечных клеток сосудистой стенки и их способность реагировать на сосудосуживающие агенты. При развившейся гипертензии повышению давления способствуют увеличенный объем крови и повышенное периферическое сосудистое сопротивление.

*Патогенез вторичной гипертензии.* Механизмы многих форм вторичной гипертензии достаточно хорошо изучены. Например, при *вазоренальиой гипертензии* стеноз почечной артерии снижает кровоток в почечных клубочках и давление в афферентной арте риоле клубочков. Это

(1) индуцирует секрецию ренина, повышающую опосредованную ангиотензином II вазоконстрикцию и увеличивающую периферическое сосудистое сопротивление;

(2) повышает реабсорбцию натрия и тем самым объем крови за счет секреции альдостерона. Первичный гиперальдостеронизм — одна из наиболее частых причин развития вторичной гипертензии.

Гипертензия не только ускоряет атерогенез, но также приводит к дегенеративным изменениям стенки крупных артерий и артерий среднего калибра, что может стать причиной расслоения аорты и цереброваскулярного кровоизлияния.

 **Артериальная гипотензия** (стойкое снижение артериального давления ниже 100/60 мм рт.ст. у мужчин и ниже 95/60 мм рт.ст. у женщин) может быть связана:

* со снижением сократимости миокарда
* со снижением объема циркулирующей крови
* со снижением тонуса резистивных сосудов.

Артериальная гипотензия может быть физиологической и патологической. В свою очередь, патологическая артериальная гипотензия может быть острой и хронической.