

ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава

Патофизиология ишемии миокарда

Патофизиология артериальной  
гипертензии

---

Осиков М.В.  
д.м.н., профессор  
кафедры патофизиологии

# План лекции

1. Особенности метаболизма и кровоснабжения миокарда
2. Изменения метаболизма миокарда при ишемии
  - 1) кратковременная и длительная ишемия
  - 2) повторные эпизоды ишемии-реперфузии

---

3. Артериальное давление и его регуляция
  - 1) локальные механизмы регуляции
  - 2) системные механизмы регуляции
4. Артериальная гипертензия: общая характеристика
  - 1) определение
  - 2) классификация
5. Этиология эссенциальной артериальной гипертензии
  - 1) генетическая предрасположенность
  - 2) факторы внешней среды
6. Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии
  - 1) стадия становления
  - 2) стадия стабилизации
  - 3) стадия органических изменений

# Особенности кровоснабжения миокарда

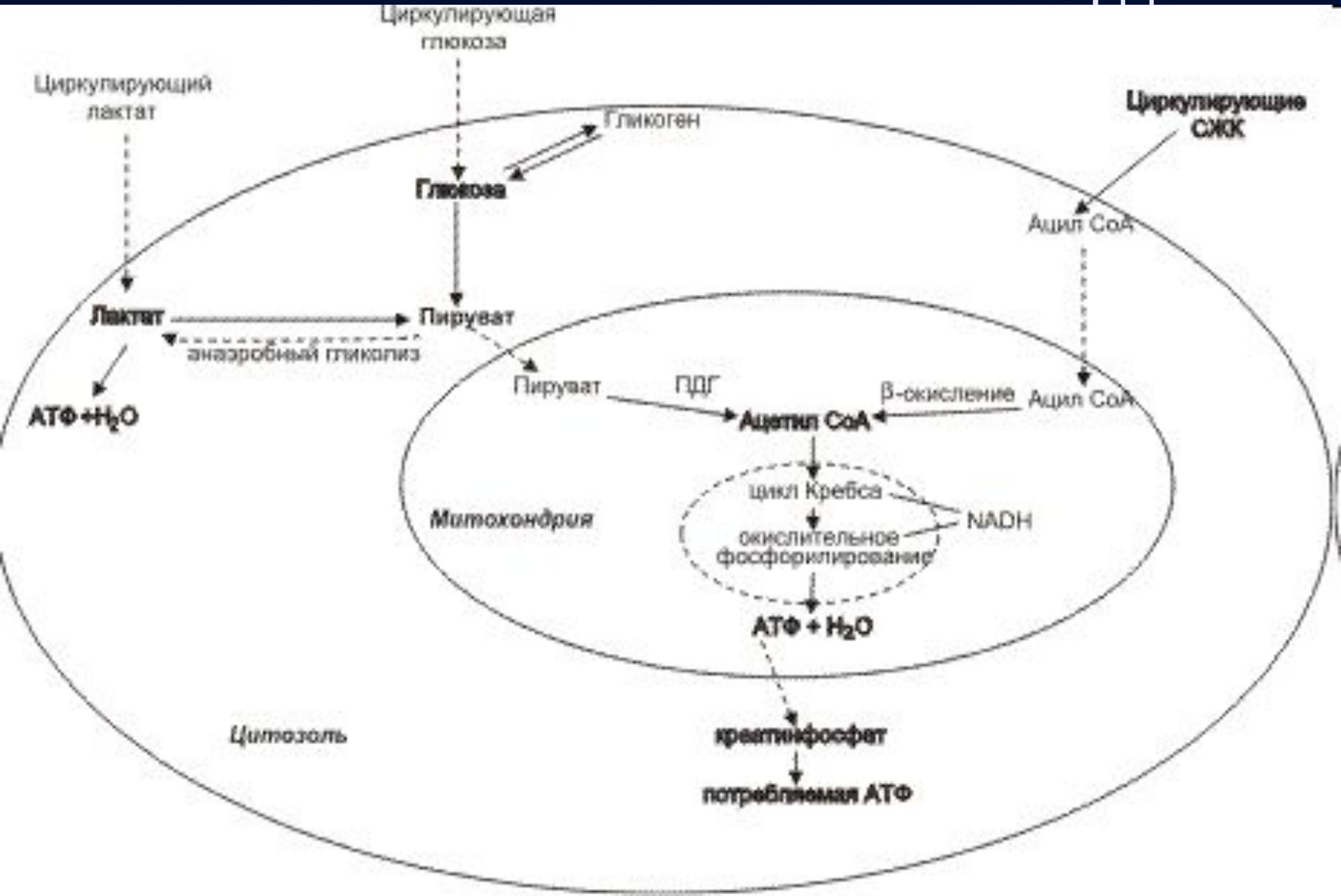
## 1. Кардиомиоциты – рекордсмены по объему выполняемой работы

- сердце круглосуточный « кровяной насос »  
(бодрствование-сон, покой-физическая нагрузка)
- выполнение работы требует адекватного энергообеспечения  
→ потребность в кислороде и питательных веществах  
→ необходимость интенсивного кровоснабжения

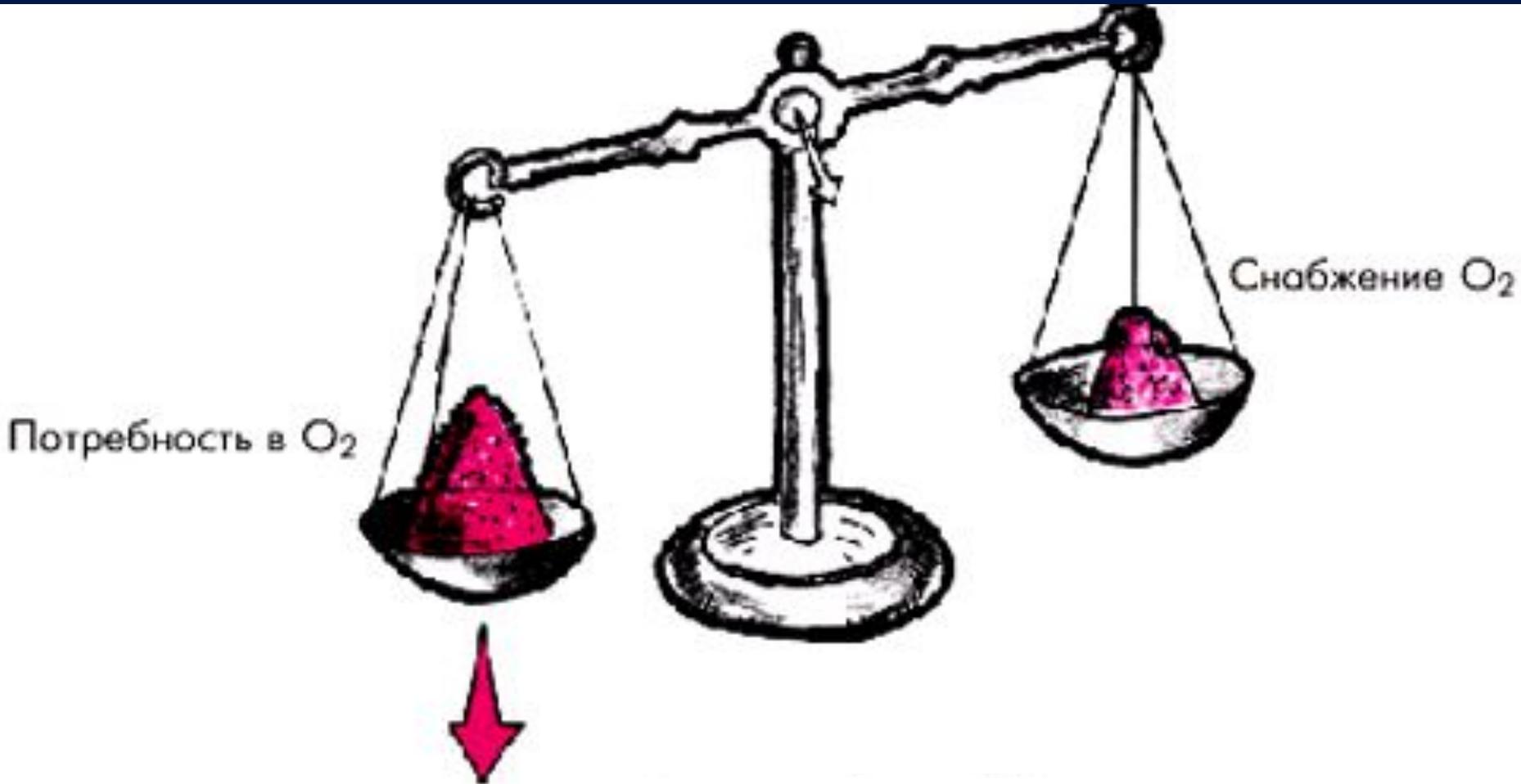
## 2. Особенности кровоснабжения миокарда

- по сравнению с другими тканями, кровоснабжение миокарда по отношению к выполняемой работе снижено
- кровь поступает к миокарду из аорты через коронарные артерии в диастолу (в магистральные сосуды – в систолу)

# Особенности метаболизма миокарда



# Ишемия миокарда



- Напряжение стенки
- Число сердечных сокращений
- Сократимость

# Основные причины ишемии миокарда

## 1. Атеросклероз

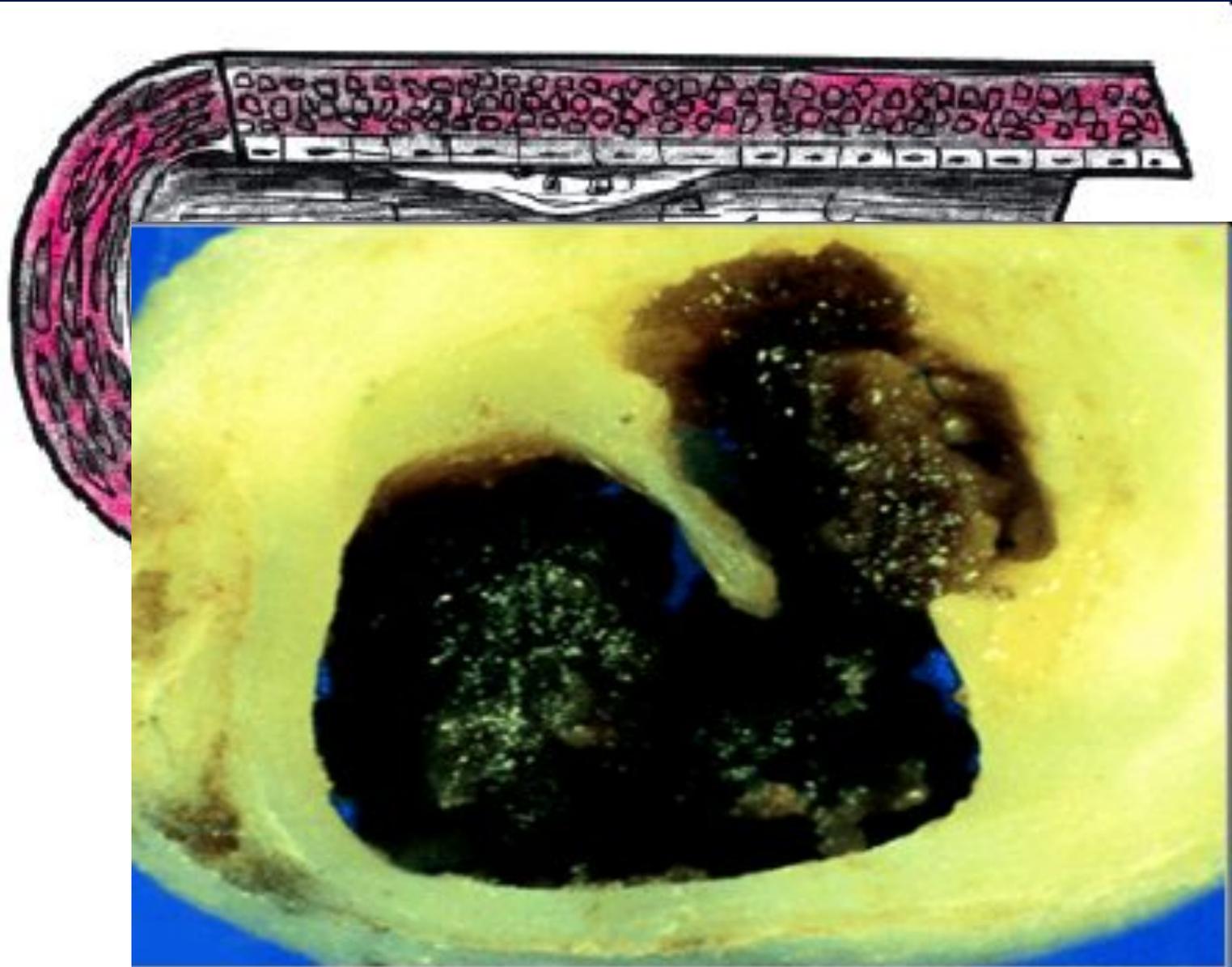
→ сужение просвета  
стабильная

## 2. Выраженный атеросклероз

- при повреждении интимы (↓БАВ-эндотелий)
- активация тромбоцитов → стенки сосудов становятся нестабильными

## 3. Тромбоз

при деструкции интимы  
нестабильная



# Изменения метаболизма миокарда при ишемии

1. Кратковременная ишемия (до 5 мин)

2. Длительная ишемия (более 5 мин)

1) обратимые изменения (при ишемии 5 - 10 мин)

2) необратимые изменения (при ишемии более 10 мин)

3. повторные эпизоды ишемии-реперфузии

1. Кратковременная ишемия (до 5 мин)

значительных изменений нет

используются внутренние энергоресурсы (КрФ)

# Изменения метаболизма миокарда при ишемии

## 2. Длительная ишемия (более 5 мин)

1) обратимые изменения (при длительности ишемии 5 - 10 мин)  
при стабильной стенокардии напряжения

станнинг (оглушенность) миокарда – обратимые изменения метаболизма, структуры, функции миокарда, которые восстанавливаются после нормализации кровотока

- ▶ активация ферментов дыхательной цепи митохондрий
- ▶ изменение субстратной специфичности  
преимущественный субстрат – глюкоза, а не ЖК
- ▶ активация гликолиза  
→ ацидоз → блокада ФФК → блокада гликолиза

# Изменения метаболизма миокарда при ишемии



нарушение функции ионных каналов:

$\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы  $\rightarrow \uparrow [\text{Ca}^{2+}] \rightarrow$

- 1) нарушение сокращений кардиомиоцита (контрактура миофибрилл)
- 2) активация внутриклеточных ферментов (протеаз, фосфолипаз)
- 3) разобщение окисления и фосфорилирования в митохондриях

$\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы  $\rightarrow \uparrow [\text{Na}^+]$  в цитоплазме кардиомиоцита

$\downarrow [\text{K}^+]$  в цитоплазме

кардиомиоцита

$\uparrow [\text{K}^+]$  в плазме

- $\rightarrow$  1) отек кардиомиоцита  
2) нарушения электрогенеза  $\rightarrow$

аритмии

# Изменения метаболизма миокарда при ишемии

## 2. Длительная ишемия (более 5 мин)

### 2) необратимые изменения

(при общей длительности ишемии более 10 мин)

необратимые изменения кардиомиоцитов

из-за активации процессов свободно-радикального окисления

→ ↑ ПОЛ → повреждение мембран (клеточной и СПР)

### Источники свободных радикалов:

▶ убисемихинон дыхательной цепи митохондрий

▶ ↑ [ гипоксантина ]

АТФ → АДФ → АМФ → аденозин → инозин → гипоксантин  
гипоксантин → ксантин +  $O_2^\bullet$

▶ инфильтрация миокарда при ишемии нейтрофилами ( →  $O_2^\bullet$  )

▶ ишемия миокарда → стресс → А, НА → убисемихинон +  $O_2^\bullet$

▶ ишемия эндотелия → ↑ [ NO ] → пероксинитрит

# Изменения метаболизма миокарда при ишемии

## 3. повторные эпизоды ишемии-реперфузии

### гибернация миокарда («спящий» участок)

- кардиомиоциты сохраняют свою целостность за счет  
↓ сократительной функции (анабиоз кардиомиоцитов)
- после нормализации кровотока кардиомиоциты восстанавливаются частично или полностью

# Артериальное давление

$$P = Q \cdot R$$

давление жидкости  
в системе  
трубок

объемная  
скорость

сопротивление току  
жидкости

$$AD = MOK \cdot OPSS$$

$$MOK = ЧСС \cdot УО$$

сократимость миокарда

ВВ ← ОЦК

Уравнение Пуазейля

$$OPSS = 8\mu l / \pi r^4 \quad r - \text{радиус сосуда}$$

$AD = f$  (ЧСС, сократимость миокарда; ОЦК;  $\emptyset$  сосуда; вязкость крови)

# Регуляция артериального давления

## 1. Местные (локальные) механизмы регуляции

- метаболическая ауторегуляция
- миогенная ауторегуляция
- эндотелиальная регуляция

## 2. Системные механизмы

- кратковременного действия (нейрогенные)  
секунды-мин
- среднесрочного действия (гуморальные)  
минуты-часы
- длительного действия (объемно-почечный механизм)  
дни

# Метаболическая ауторегуляция АД

Вазоконстриктор –  $O_2$

Вазодилататоры –  $CO_2$ , лактат, пируват, АДФ, аденозин,  $\downarrow$  pH,  $\uparrow$   $p_{O_2CM}$

$\downarrow$  перфузии тканей  $\rightarrow$   $\downarrow$   $pO_2$ ,  $\uparrow$   $pCO_2$ ,  $\uparrow$  (лактат, пируват, АДФ, аденозин)



$\downarrow$  тонуса артериол, прекапиллярных сфинктеров



$\uparrow$  диаметра сосудов,  $\uparrow$  притока крови



восстановление перфузии

# Миогенная ауторегуляция АД

## Эффект Остроумова-Бейлиса

(поддержание адекватного кровотока в тканях за счет изменения тонуса сосудов)

↑ внутрисосудистого давления

→ ↑ сократимости ГМК сосудов

→ ↑ тонуса артериол, прекапиллярных сфинктеров

→ ↓ диаметра сосудов, т.е. ↑ сопротивление сосудов

→ ↓ притока крови

↓ внутрисосудистого давления

→ ↓ сократимости ГМК сосудов

→ ↓ тонуса артериол, прекапиллярных сфинктеров

→ ↑ диаметра сосудов

→ ↑ притока крови

# Эндотелиальная регуляция АД

БАВ – вазодилататоры эндотелиального происхождения:

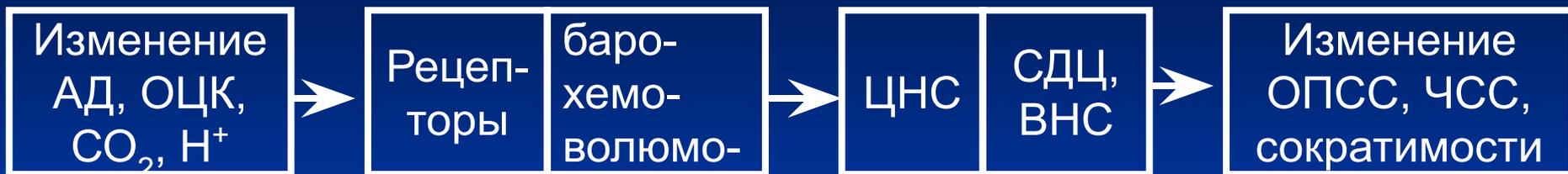
- оксид азота (II), NO
- эндотелин (через рецепторы типа B)
- P<sub>g</sub> I<sub>2</sub>, простаглицлин
- эндотелиальный фактор деполяризации

БАВ – вазоконстрикторы эндотелиального происхождения:

- эндотелин (через рецепторы типа A)
- тромбоксан A<sub>2</sub>
- P<sub>g</sub> H<sub>2</sub>

# Системные кратковременные механизмы регуляции АД

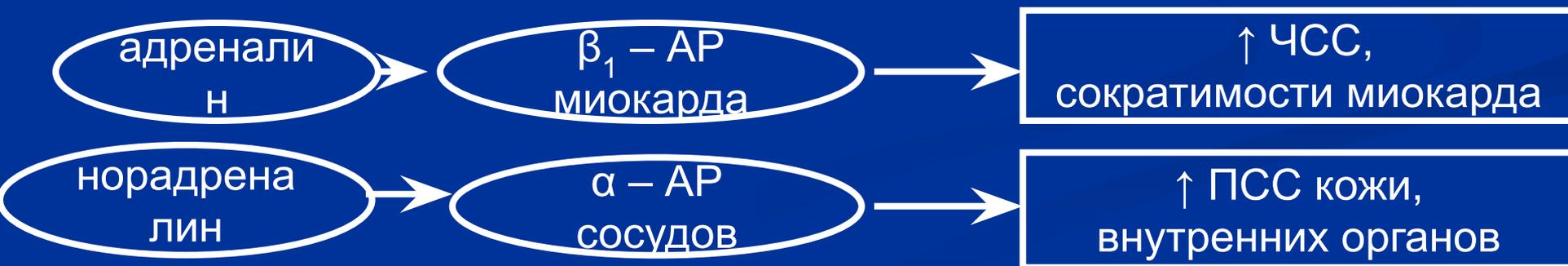
## В основе:



## Барорецепторный механизм



Реализуется за счет эффектов катехоламинов – А, НА



# Системные кратковременные механизмы регуляции АД

## Хеморецепторный механизм



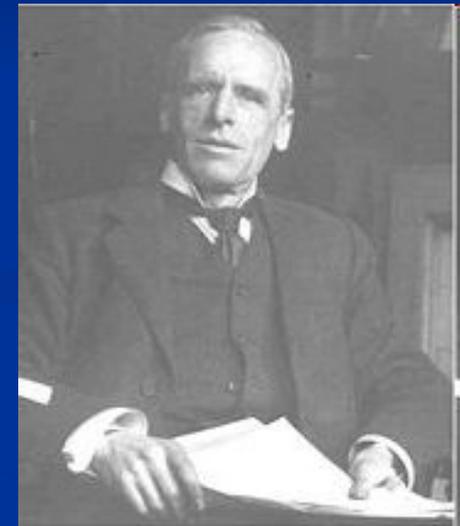
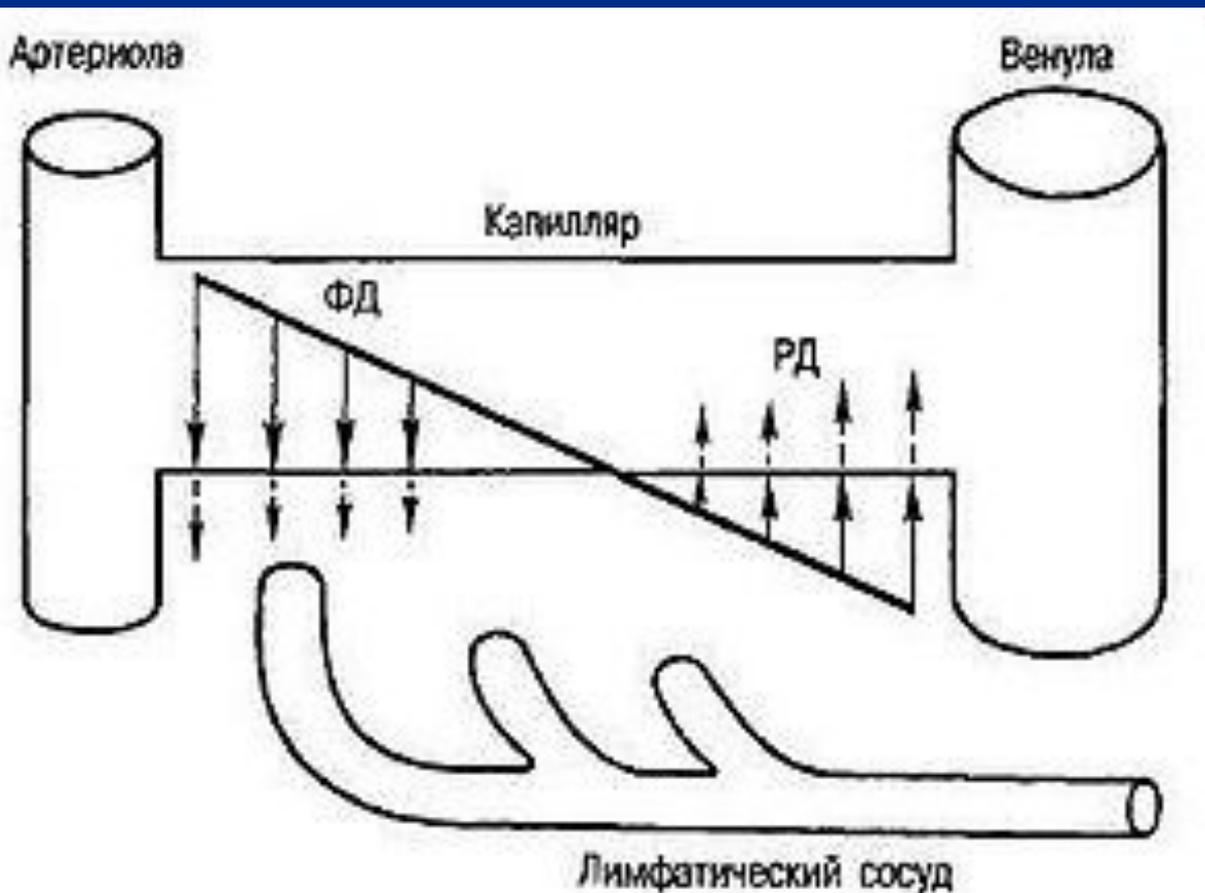
## Волюморецепторный механизм



# Системные среднесрочные механизмы регуляции АД

## 1. Транскапиллярный обмен (закон Старлинга)

$\uparrow$  АД  $\rightarrow$   $\uparrow$  ФД капилляров  $\rightarrow$   $\uparrow$  транссудации плазмы в ткани  
 $\rightarrow$   $\downarrow$  ОЦК  $\rightarrow$   $\downarrow$  АД

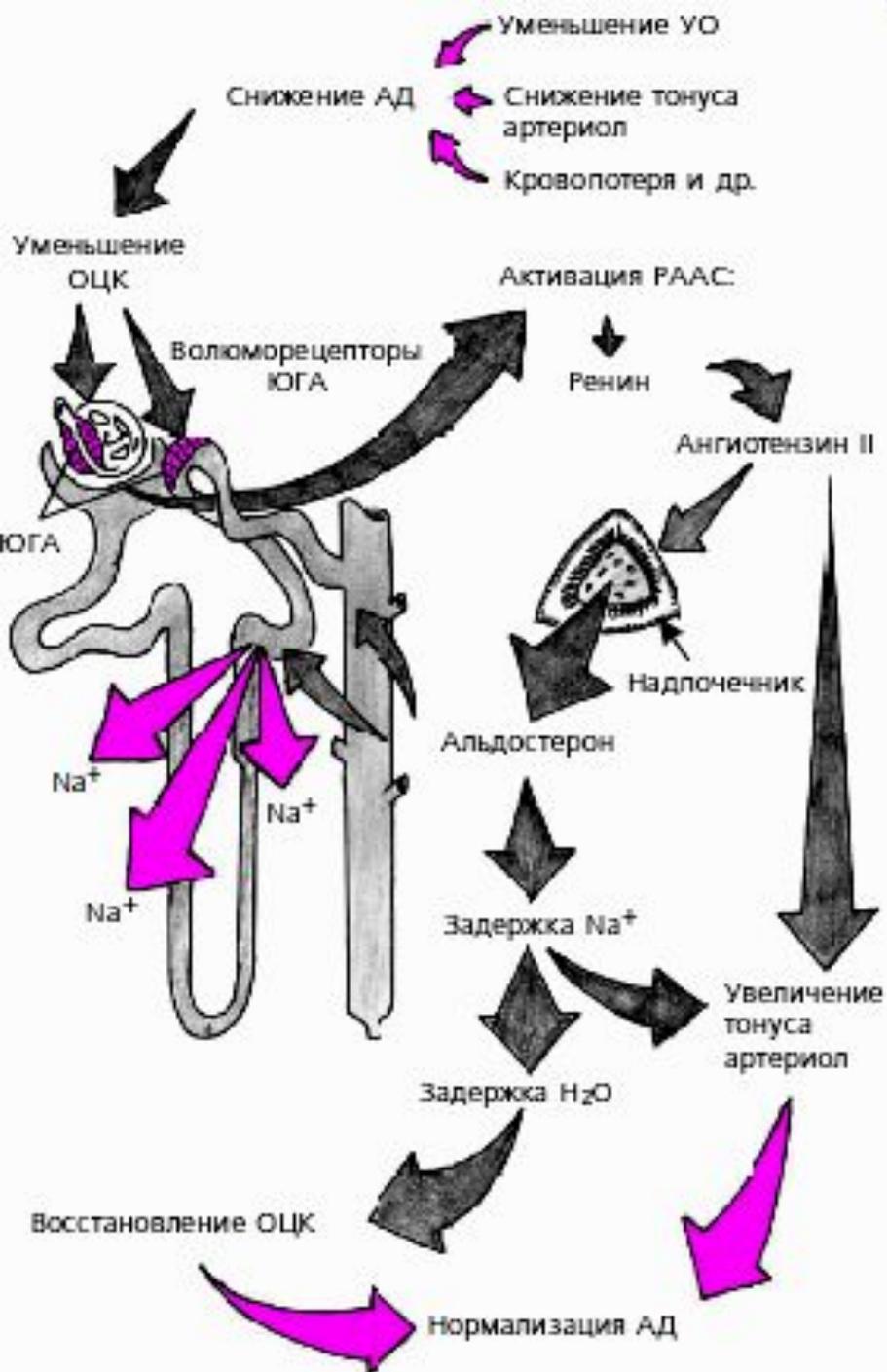


Эрнест Генри Стэрлинг  
(1866 - 1927)  
английский физиолог,  
профессор Лондонского  
университета

# Системные среднесрочные механизмы регуляции АД

## 2. Гуморальные механизмы

- ренин – ангиотензин – альдостероновая система (РААС)
- антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин)
- предсердный натрий-уретический пептид (ПНУП)



# РААС

эффекты АД через 20 мин  
альдостерона - через несколько часов до нескольких дней

↓ АД → ↓ ОЦК → ↓ перфузии почек  
→ ↑ ЮГА → ↑ ренин  
→ АТГ → АТ I → **АТ II** →

1) ↑ ОПСС

- ↑ тонус ГМК артериол
- ↑ САС (выброс КА)

2) ↑ ОЦК

АТ II → ↑ альдостерона

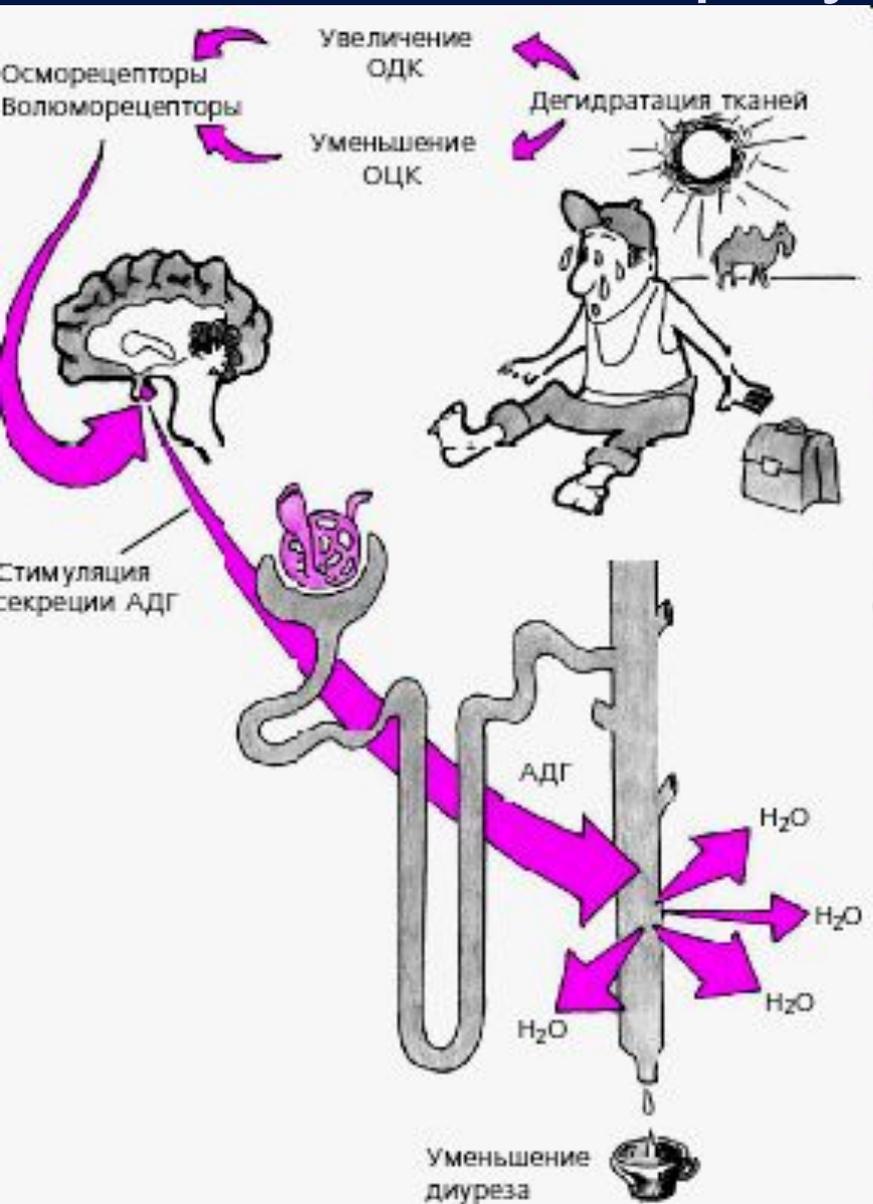
- задержка  $\text{Na}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  → ↑ ОЦК

3) ↑ ЧСС

АТ II → АТ III

→ ↑ АД

# Системные среднесрочные механизмы регуляции АД



## Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин)

$\downarrow$  ОЦК,  $\uparrow$   $p_{осм}$   $\rightarrow$  волюмо, осмо R  $\rightarrow$  гипоталамус  $\rightarrow$   $\uparrow$  АДГ  $\rightarrow$

1)  $\uparrow$  ОПСС

через  $V_1$ -R ГМК сосудов

2)  $\uparrow$  ОЦК

через  $V_2$ -R в почках

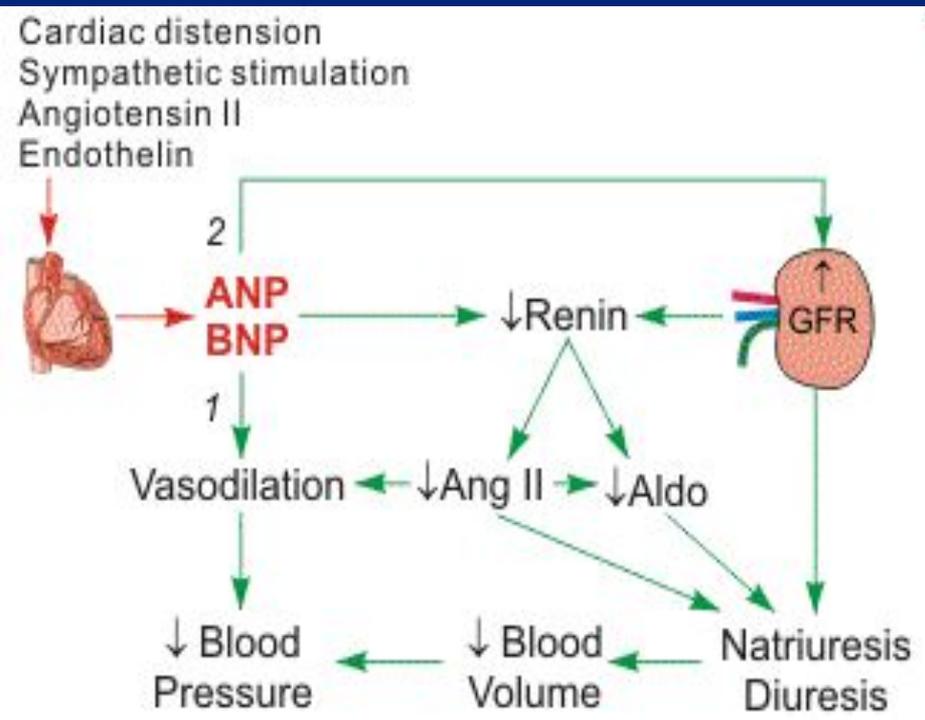
$\rightarrow$   $\uparrow$  реабсорбция  $H_2O$



$\uparrow$  АД

# Системные среднесрочные механизмы регуляции АД

## Предсердный натрий-уретический пептид



↑ ОЦК → волюмо R пр. предсердия  
→ ↑ ПНУП



1) ↓ ОПСС

расширение артериол

↓ синтеза АТ II, ↓ активности САС

2) ↓ ОЦК

↓ реабсорбция Na, H<sub>2</sub>O → ↑ диурез

↓ синтеза альдостерона



↑ АД

# Системные длительные механизмы регуляции АД

## Почечно-объемный механизм

↑ АД (100-150 мм Hg) → ↑ Naуреза, ↑ диуреза → ↓ ОЦК → ↓ АД

### механизмы:

◀ ↑ АД → ↓ активности РААС → ↓ реабсорбция Na

◀ ↑ АД → ↑ ККС и простагландиновой систем почек → ↑ БАВ

брадикинин, P<sub>g</sub> E<sub>2</sub>, P<sub>g</sub> I<sub>2</sub> → ↑ почечного кровотока, ↓ реабсорбции Na

◀ ↑ АД → ↑ р гидр в интерстиции почек → ↓ реабсорбция Na и H<sub>2</sub>O

◀ ↑ АД → ↑ кровотока по прямым сосудам мозгового вещества почек

→ ↓ осмотического градиента Na и мочевины → ↓ реабсорбции H<sub>2</sub>O

# Механизмы регуляции АД



# Артериальная гипертензия



- синдром, при котором  
САД  $> 140$  мм.рт.ст.  
ДАД  $> 140$  мм.рт.ст.
- $\uparrow$  АД носит стойкий характер:
  - ▶ отмечено в рез-те  $\geq 3$  измерений
  - ▶ вне психоэмоционального стресса
  - ▶ вне приема средств, изменяющих АД (лекарственные ср-ва, кофе и др.)

# Классификация артериальной гипертензии

## 1. По уровню повышения АД

- оптимальное  $< 120 / < 80$  мм.рт.ст.
- нормальное  $< 130 / < 85$  мм.рт.ст.
- высокое нормальное  $130-139 / 85-89$  мм.рт.ст.
- I степень АГ (мягкая)  $140-160 / 90-100$  мм.рт.ст.
- II степень АГ (умеренная)  $160-180 / 100-110$  мм.рт.ст.
- III степень АГ (тяжелая)  $>180 / >110$  мм.рт.ст.
- изолированная систолическая  $>140 / < 90$  мм.рт.ст.

# Классификация артериальной гипертензии

## 2. По патогенезу

### 1) первичная (эссенциальная), гипертоническая болезнь

- до 95% от всех случаев артериальной гипертензии
- когда исключены все возможные причины АГ

### 2) вторичные (симптоматические)

- нейрогенные
- эндокринные (0,1% - 0,3% от всех АГ)
- почечные (3% - 4%)
- гемические
- гемодинамические
- гестационные
- лекарственные

# Классификация артериальной гипертензии

## 3. По типу повышенного АД

- 1) систолическая АГ
- 2) диастолическая АГ
- 3) смешанная – систолодиастолическая АГ

## 4. По изменению сердечного выброса

- |                      |          |              |
|----------------------|----------|--------------|
| 1) гиперкинетические | МОК – ↑↑ | ОПСС - N / ↓ |
| 2) гипокинетические  | МОК – ↓  | ОПСС - ↑↑    |
| 3) эукинетические    | МОК – N  | ОПСС - ↑     |

# Классификация артериальной гипертензии

## 5. По уровню секреции ренина

- 1) гиперрениновые
- 2) нормо / гипорениновые

## 6. По клиническому течению

- 1) доброкачественная АГ  
медленное развитие  
систолюдиастолическая  
эукинетическая
- 2) злокачественная АГ  
быстро прогрессирующее течение  
диастолическая  
гипокинетическая

# Эссенциальная артериальная гипертензия: ЭТИОЛОГИЯ

- эссенциальная, идиопатическая – т.е., развивающаяся без видимых причин
- АГ – мультифакториальное заболевание с наследственной предрасположенностью

**Этиология АГ** включает:

- 1) полигенный дефект (наследственная предрасположенность)
- 2) факторы внешней среды (триггерные, т.е. пусковые, факторы)

**Наследственная предрасположенность при АГ:**

- 1) гиперреактивность САС (теория Г.Ф.Ланга, А.Л.Мясникова)
- 2) нарушение прессорного диуреза (теория А. Гайтона)
- 3) мембранопатии (теория Постнова Ю. В. и Орлова С. Н., 1987)
- 4) инсулинорезистентность

# Гиперреактивность САС (теория Ланга-Мясникова)

**В основе** - ↓ тормозного влияния коры БП ГМ на подкорковые центры регуляции АД (особенно, прессорные)

В ходе эволюции сложилось относительное преобладание прессорных механизмов регуляции АД над депрессорными

затяжной отрицательный психоэмоциональный стресс

в условиях наследственной  
предрасположенности

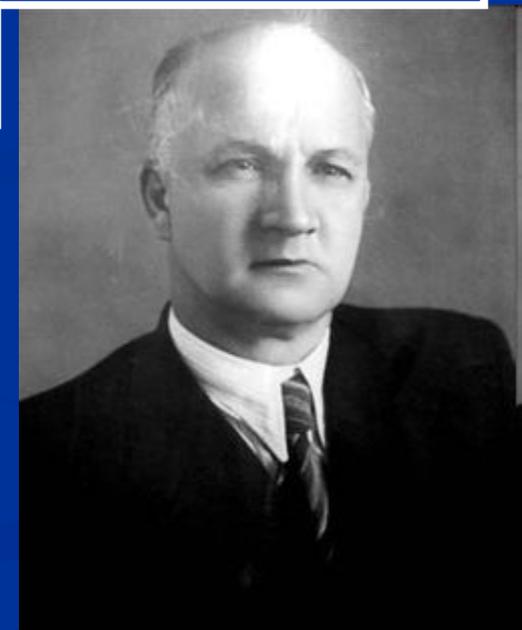
нарушение баланса  
нервных процессов в коре БП ГМ

формирование центров  
возбуждения в гипоталамусе,  
ретикулярной формации, ССЦ  
ГМ

↑ ЧСС, сократимости миокарда,  
↑ ОПСС → ↑ АД



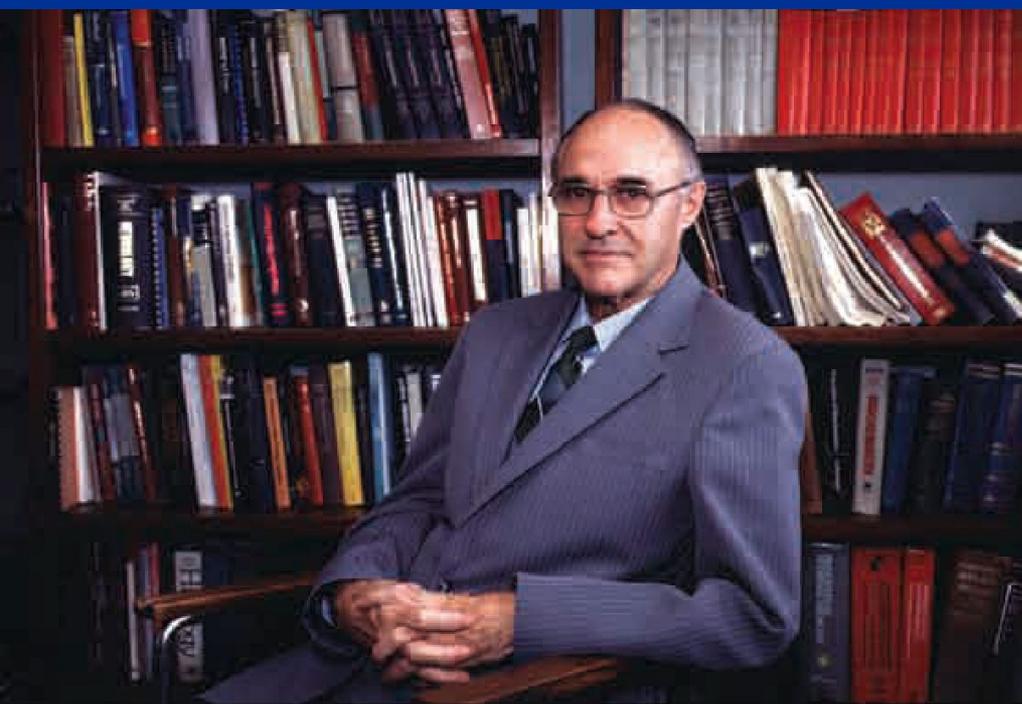
Ланг  
Георгий Федорович  
(1875- 1948)



Мясников  
Александр Леонидович  
(1899– 1965)

# Нарушение прессорного диуреза (теория Гайтона)

**В основе** – сдвиг прессорного диуреза,  
Почки включаются в долговременные механизмы регуляции АД при большем, чем обычно, АД



*Артур К. Гайтон, доктор медицины  
1919–2003*

В условиях генетического дефекта и  $\uparrow$  потребления NaCl

- $\uparrow$  АД (100-150 мм Hg)
  - ||  $\rightarrow$   $\uparrow$  Naуреза,  $\uparrow$  диуреза
- сохраняющееся  $\uparrow$  АД
  - $\rightarrow$   $\uparrow$  перфузии тканей
  - $\rightarrow$  миогенный механизм ауторегуляции АД
  - $\rightarrow$   $\uparrow$  ОПСС  $\rightarrow$   $\uparrow$  АД

# Мембранопатии

(мембранная теория Постнова и Орлова)

**В основе** – генетически обусловленный дефект ионных каналов в цитоплазматической мембране различных клеток  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ –АТФаза,  $\text{Ca}^{++}$ –АТФаза

→ накопление в клетках  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{++}$

в ГМК : ↑ сократительной активности

↑ чувствительности к

возоконстрикторам

в эндотелиальных клетках :

дисбаланс БАВ – регуляторов

сосудистого тонуса

→ ↑ ОПСС → ↑ АД

# Мозаичная теория (октаэдр) Пейджа, 1979



# Факторы внешней среды (триггеры)

- избыточное потребление поваренной соли (> 4 г/сут)
  - ▶  $\uparrow [Na]$  плазмы  $\rightarrow \uparrow p_{осм} \rightarrow \uparrow ОЦК \rightarrow \uparrow МОК \rightarrow \uparrow АД$
  - ▶  $\uparrow [Na]$  плазмы  $\rightarrow \uparrow [Na]$  ГМК, ЭК  $\rightarrow$  набухание  $\rightarrow \uparrow ОПСС \rightarrow \uparrow АД$
  - ▶ сенситизация ГМК к действию вазоконстрикторов
- хр. психоэмоциональный стресс
- курение
- ДЛП,  $\uparrow [холестерина]$  плазмы > 6,5 ммоль/л
- гиподинамия
- избыточная масса тела ( в 2-6 раз  $\uparrow$  риск развития АГ)
- возраст (мужчины старше 55 лет, женщины – 65 лет)

# Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии

1 стадия – становления АД

2 стадия – стабилизации АД на повышенном уровне

3 стадия – поражение органов- мишеней  
(органных изменений)

# Стадия становления артериальной гипертензии

- ↑ АД носит эпизодический характер
- поражения органов – мишеней нет

сочетание генетического дефекта и пускового фактора



↑ нейрогенных, гуморальных, метаболических влияний на сердце (↑ ЧСС и сократимости миокарда)

артериолы (сокращение → ↑ ОПСС)

венулы (сокращение → ↑ ВВ → ↑ МОК)

↑ ОЦК



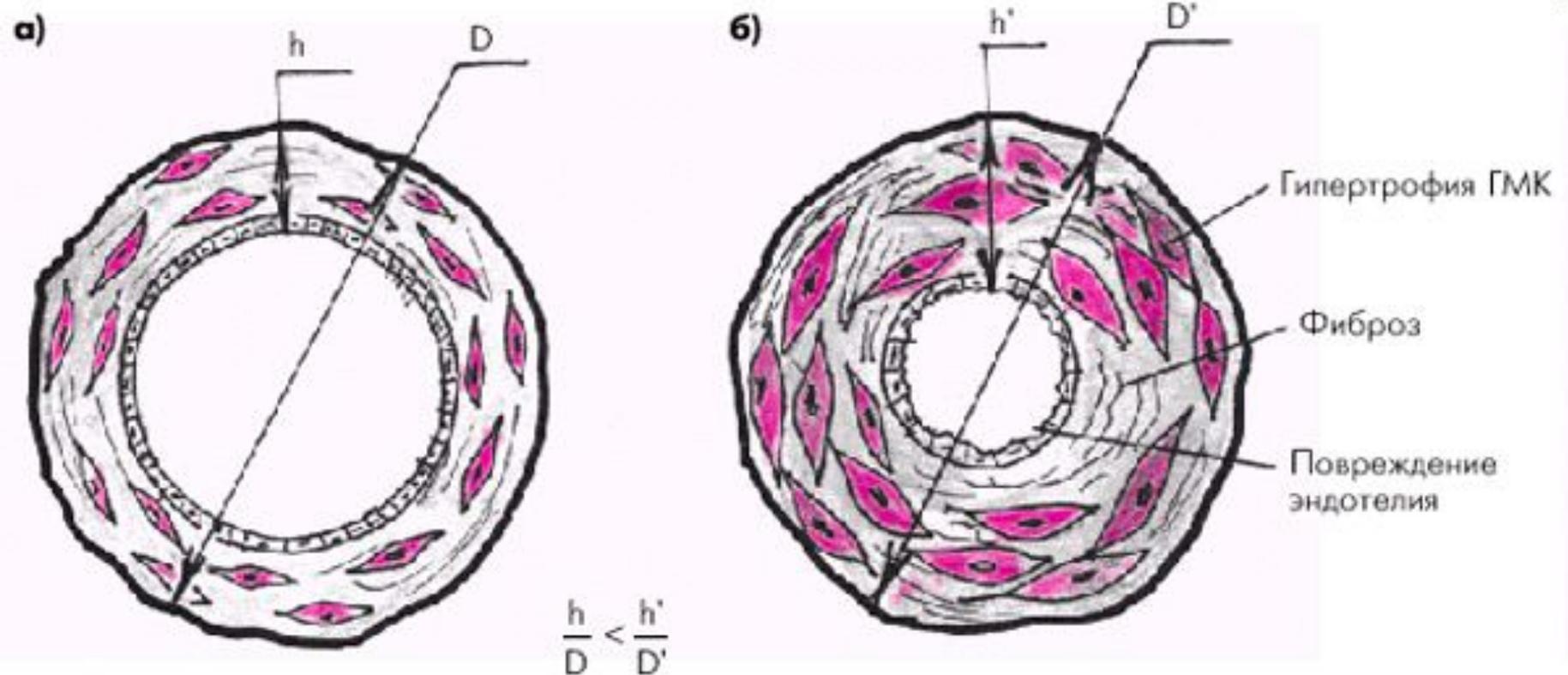
↑ АД

# Стадия стабилизации артериальной гипертензии

- ↑ АД носит постоянный характер
- начальные изменения в органах – мишенях

## 1) Механизмы утолщения стенки сосудов

▶ ↑ тонуса ГМК сосудов



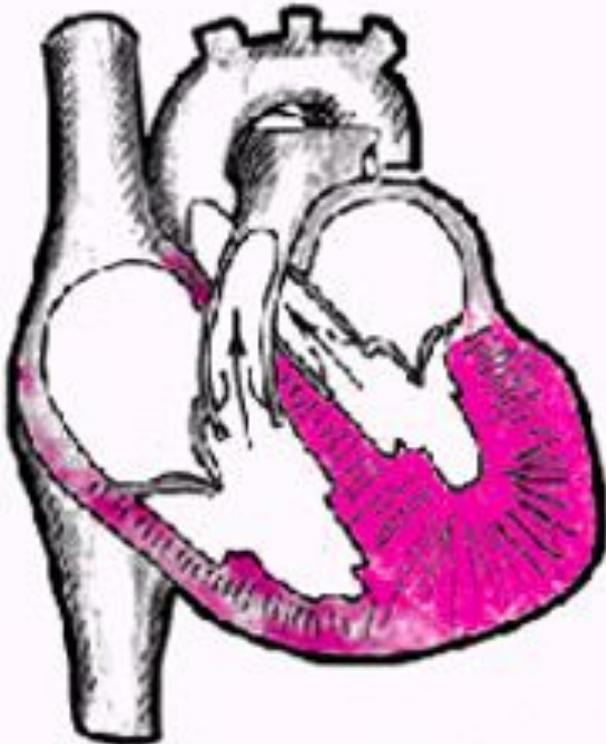
# Стадия органных изменений артериальной гипертензии

Мишени: сосуды, сердце, ЦНС, почки

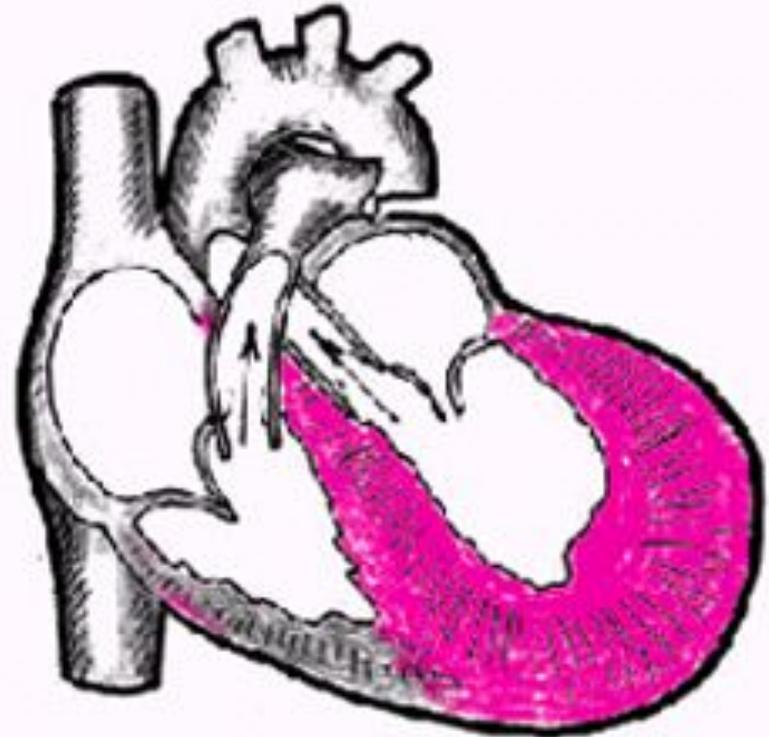
## 1. Сосуды

- атеросклероз и артериолосклероз
- утолщение стенок артерий
- расспадающаяся аневризма аорты

а)



б)



# Стадия органических изменений артериальной гипертензии

## 3. ЦНС (нарушения мозгового кровообращения)

- тромбоз церебральных артерий → ишемический инсульт
- разрыв артериальных сосудов с кровоизлиянием в ткань мозга (геморрагический инсульт) и оболочки головного мозга (субарахноидальное кровоизлияние)
- гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия

## 4. Почки

- микроальбуминурия (выделение альбумина 3-300 мг/сут)
- склеротическое поражение почек (первично-сморщенная почка) и развитие ХПН

# Принципы терапии артериальной гипертензии

## 1. Этиотропный

- отказ от курения
- профилактика стресса  
(психотерапия, релаксация, аутогенная тренировка)
- комплексная модификация диеты  
(↓ потребление NaCl до 5 г/сут, ↓ в рационе насыщенные жиры, углеводы, ↑ потребление K и Mg, отказ от алкоголя)
- физическая активность (аэробная)
- снижение избыточной массы тела

# Принципы терапии артериальной гипертензии

## 2. Патогенетический (группы лекарственных ср-в)

### 1) блокаторы медленных Са-каналов

- ↓ сократимость миокарда
- ↓ тонус ГМК артериол (↓ОПСС)

### 2) диуретики • ↓ ОЦК (↓ преднагрузку на миокард)

### 3) β-адреноблокаторы • ↓ эффекты чрезмерной активации САС

### 4) ингибиторы АПФ • ↓ активность РААС (гуморальной и тканевой)

### 5) антагонисты рецепторов АТ-II

### 6) α-адреноблокаторы

### 7) прямые вазодилататоры

### 8) стимуляторы α<sub>2</sub>- и имидазолиновых рецепторов в ЦНС



Рембрандт. Урок анатомии доктора Тульпа  
Вторая треть 17 века. Гаага, королевское собрание картин Маурицхейс