

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

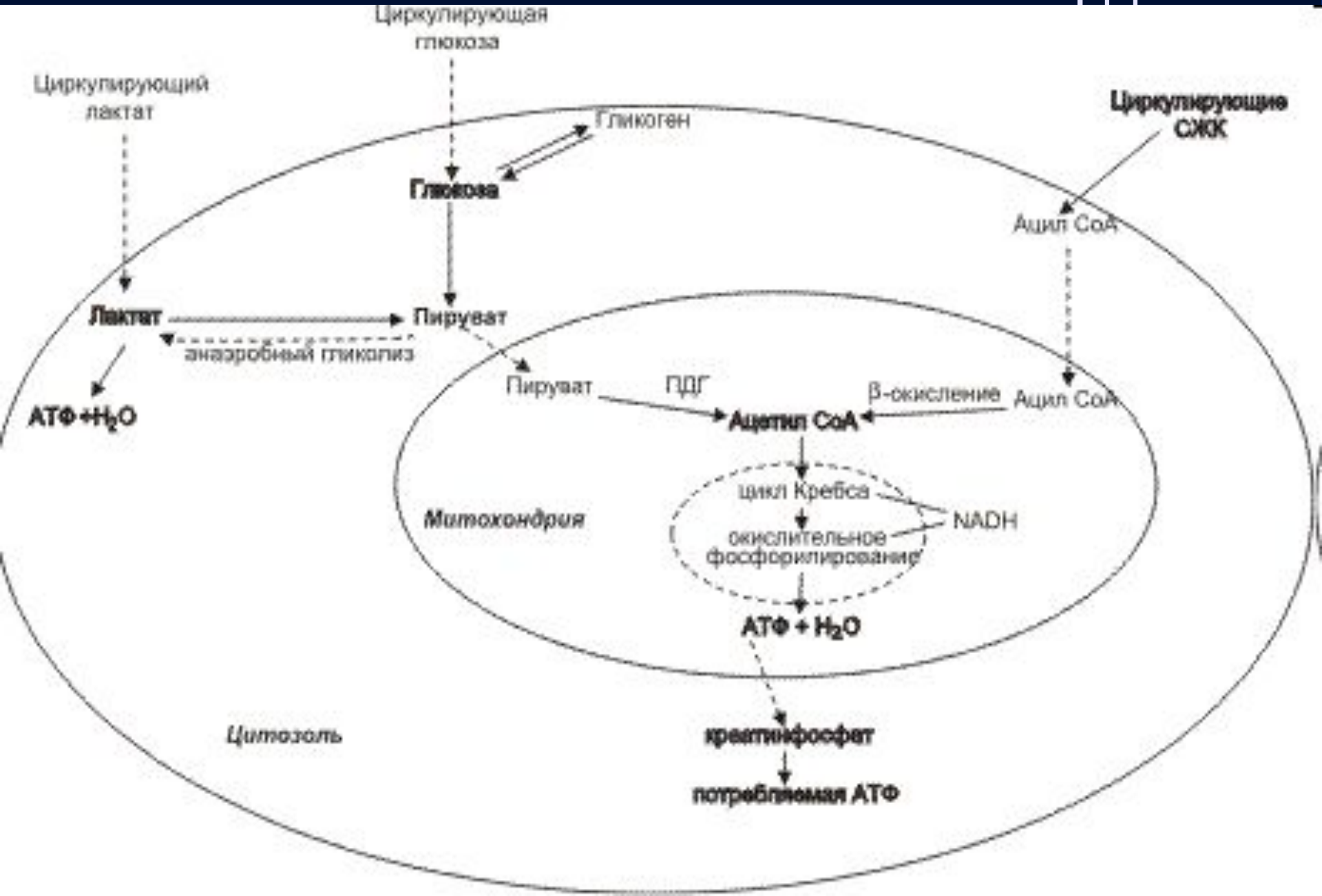
1. Кардиомиоциты – рекордсмены по объему выполняемой работы

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

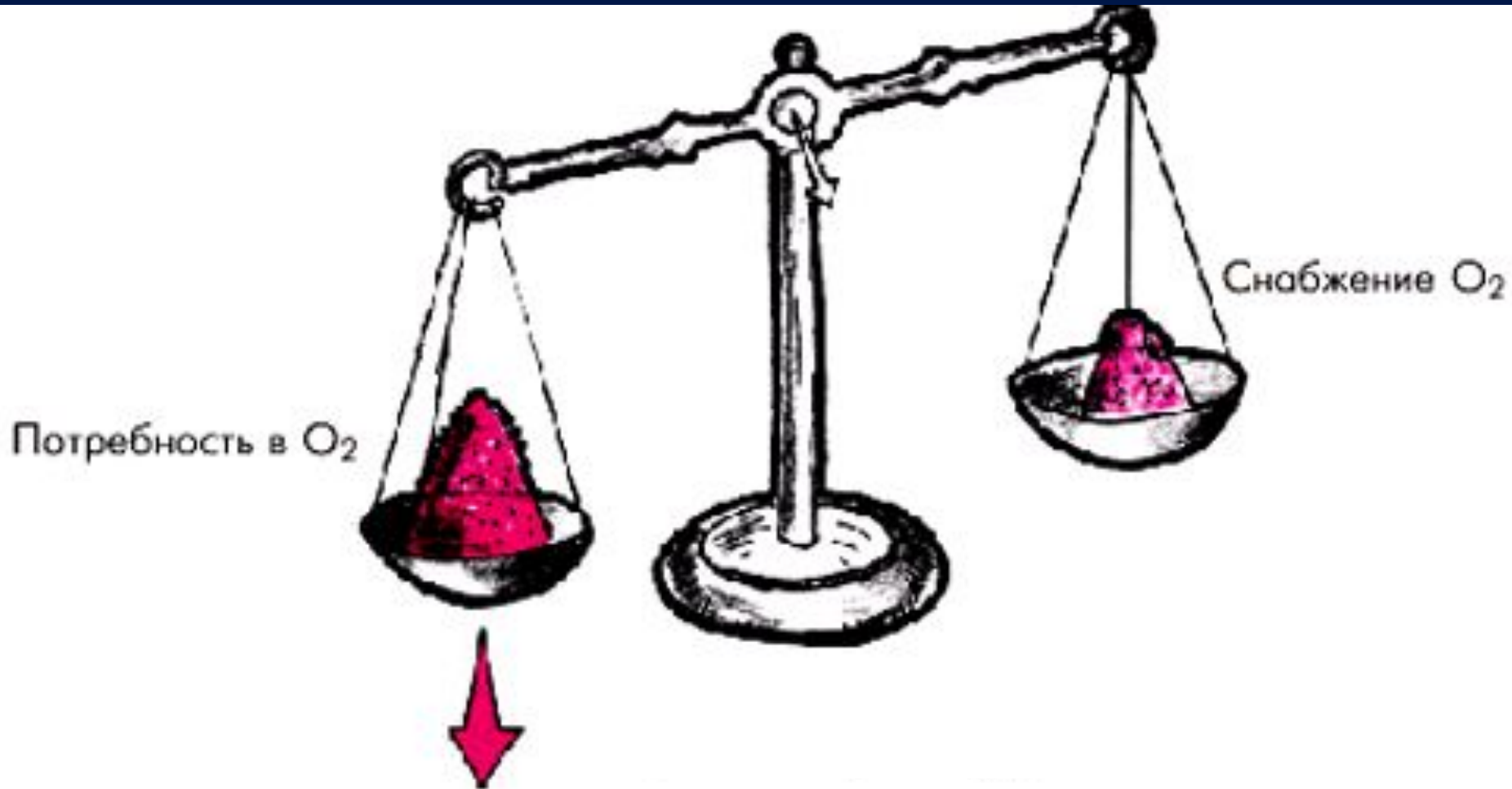
2. Особенности кровоснабжения миокарда

- 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

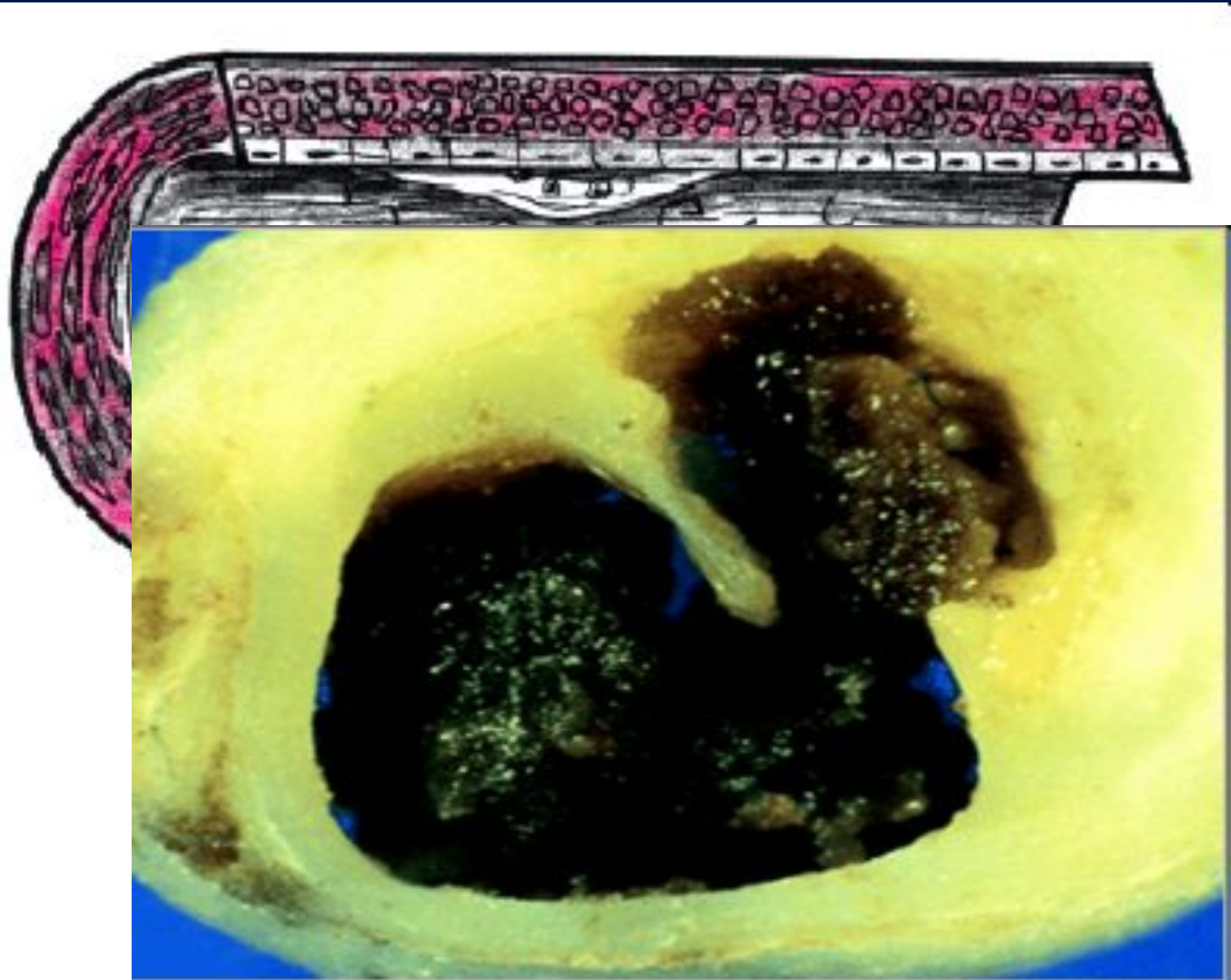
→ сужение просвета
стабильная

2. Выраженный атеросклероз

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

3. Тромбоз

при повреждении 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:

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

Na^+, 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_2SM}

\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:

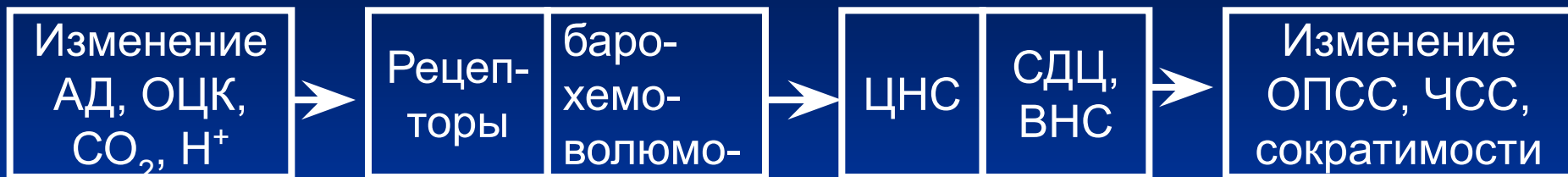
- оксид азота (II), NO
- эндотелин (через рецепторы типа B)
- P_g I₂, простаглицлин
- эндотелиальный фактор деполяризации

БАВ – вазоконстрикторы эндотелиального происхождения:

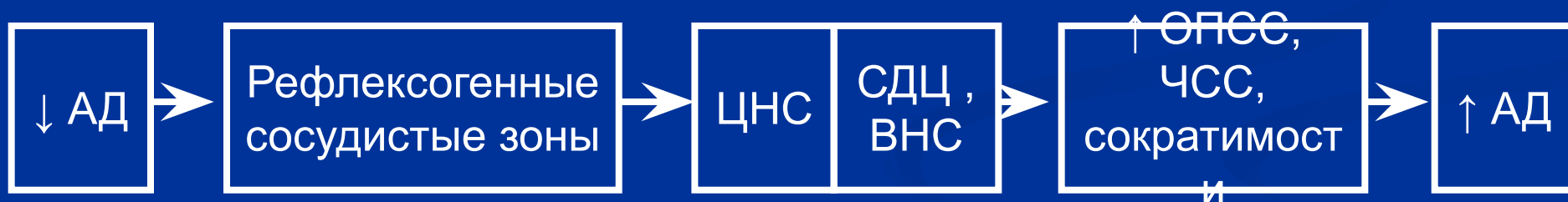
- эндотелин (через рецепторы типа A)
- тромбоксан A₂
- P_g H₂

Системные кратковременные механизмы регуляции АД

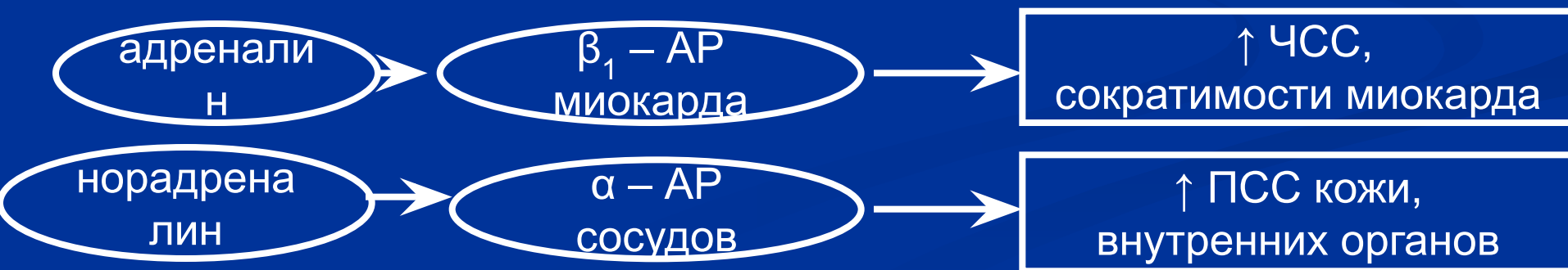
В основе:



Барорецепторный механизм



Реализуется за счет эффектов катехоламинов – А, НА



Системные кратковременные механизмы регуляции АД

Хеморецепторный механизм



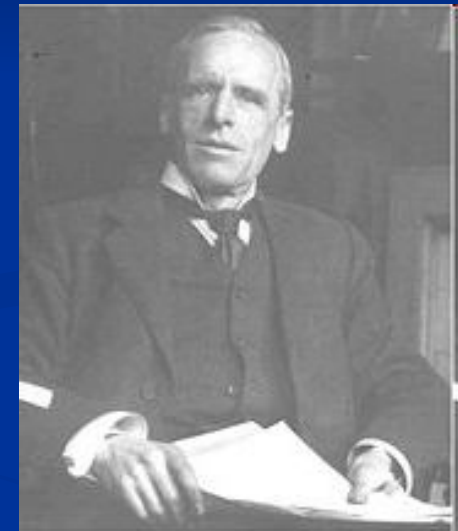
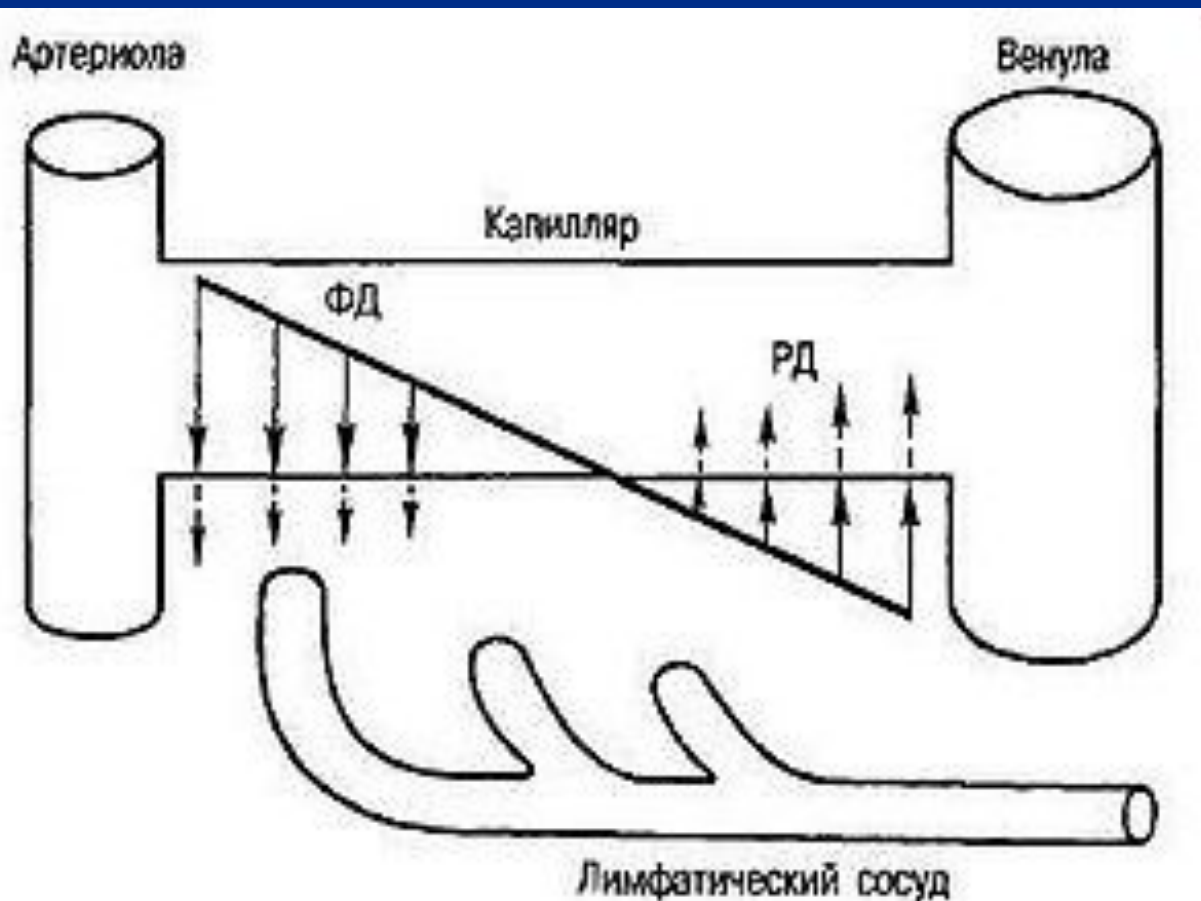
Волюморецепторный механизм



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

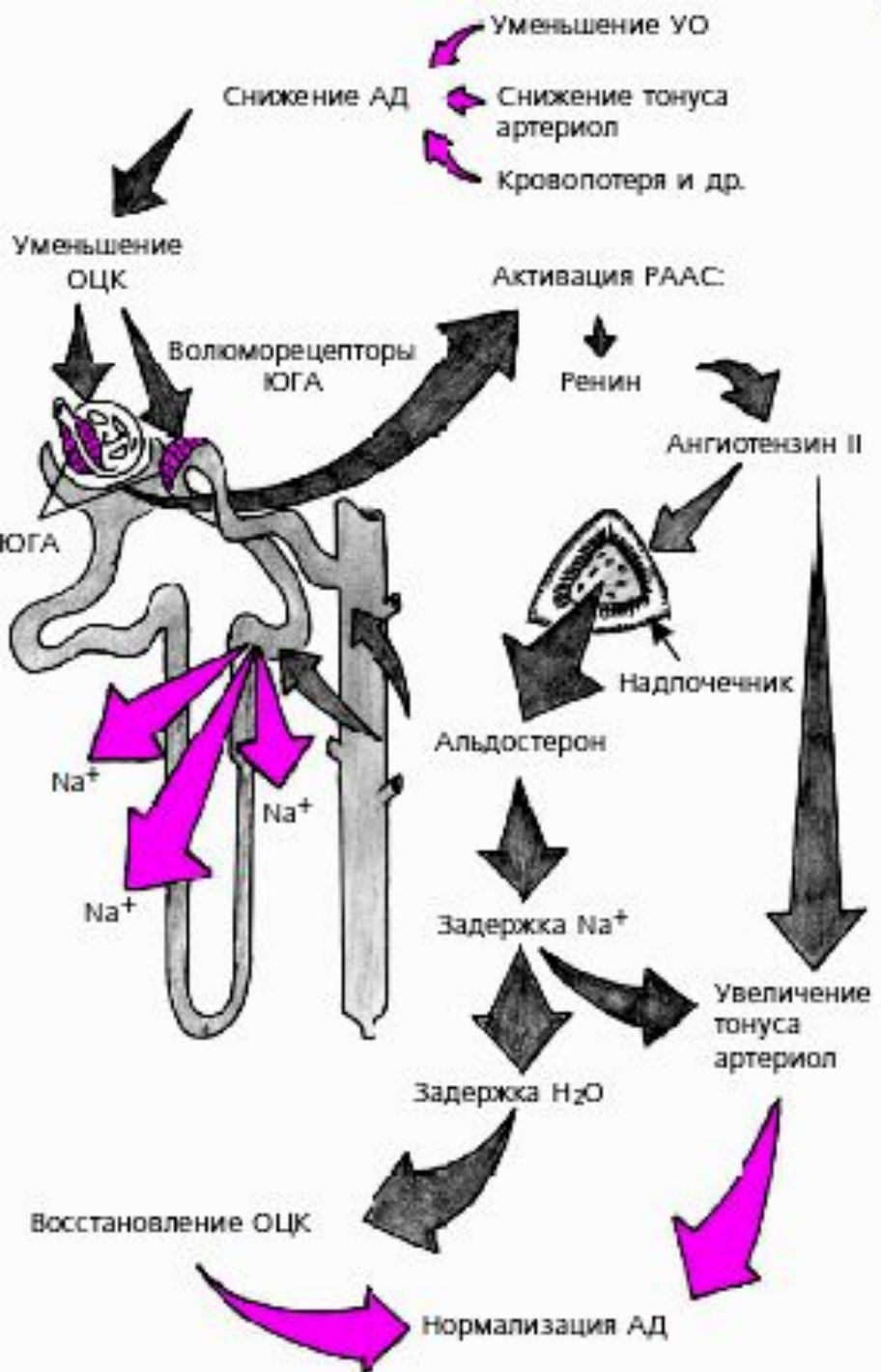


Эрнест Генри Стэрлинг
(1866 - 1927)
английский физиолог,
профессор Лондонского
университета

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

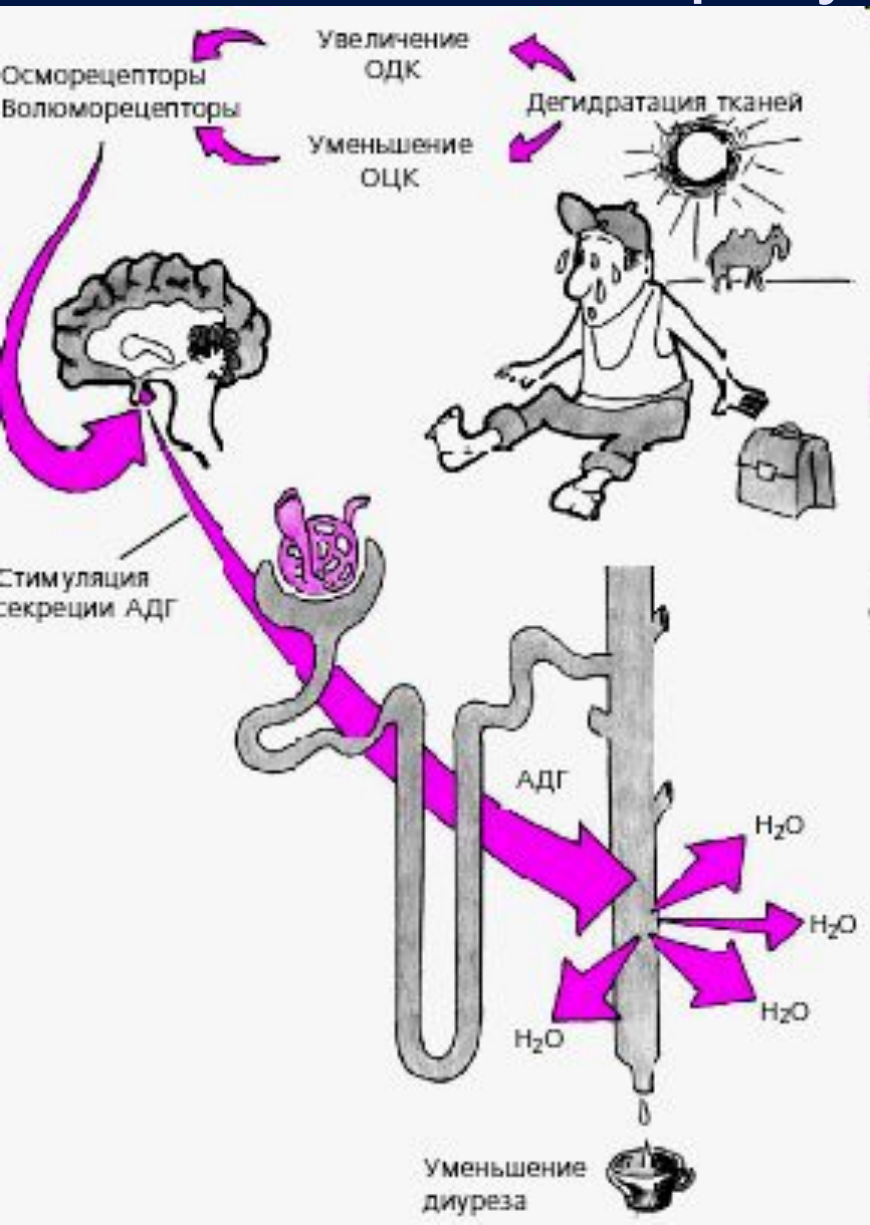
- задержка Na , H_2O → ↑ ОЦК

3) ↑ ЧСС

АТ II → АТ III

→ ↑ АД

Системные среднесрочные механизмы регуляции АД



Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин)

↓ ОЦК, ↑ $p_{\text{осм}}$ → волюмо, осмо R → гипоталамус → ↑ АДГ →

1) ↑ ОПСС

через V₁-R ГМК сосудов

2) ↑ ОЦК

через V₂-R в почках

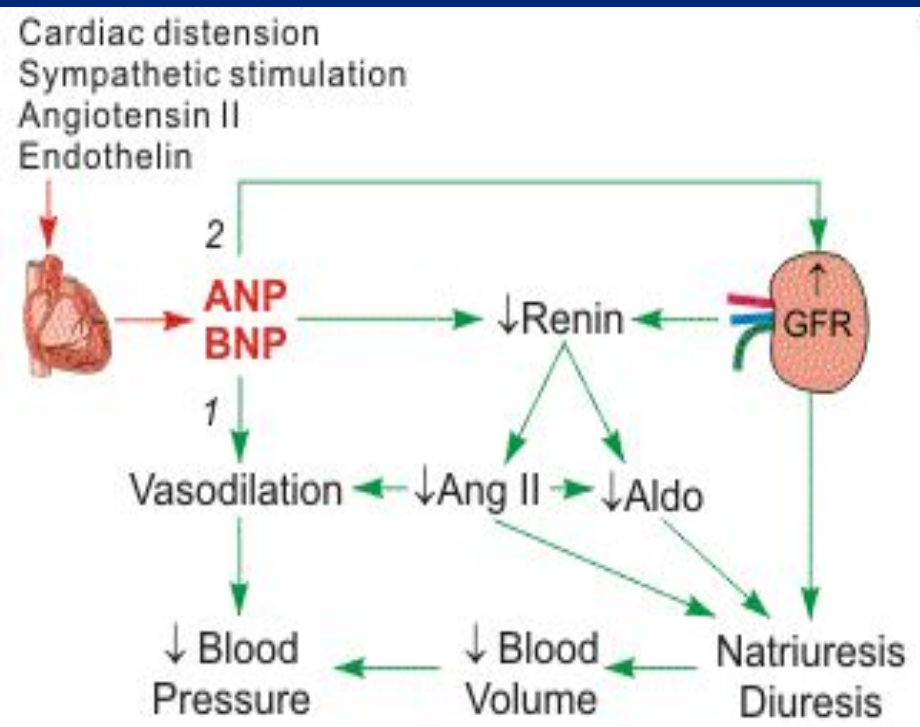
→ ↑ реабсорбция H₂O



↑ 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, H₂O → ↑ 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_g E₂, P_g I₂ → ↑ почечного кровотока, ↓ реабсорбции Na

◀ ↑ АД → ↑ р гидр в интерстиции почек → ↓ реабсорбция Na и H₂O

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

→ ↓ осмотического градиента Na и мочевины → ↓ реабсорбции H₂O

Механизмы регуляции АД



Артериальная гипертензия



- синдром, при котором
САД > 140 мм.рт.ст.
ДАД > 140 мм.рт.ст.
- ↑ АД носит стойкий характер:
 - ▶ отмечено в рез-те ≥ 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

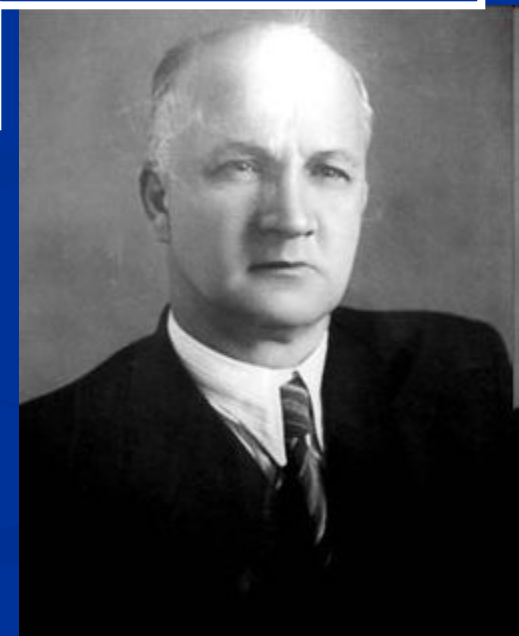
нарушение баланса
нервных процессов в коре БП ГМ

формирование центров
возбуждения в гипоталамусе,
ретикулярной формации, ССЦ
ГМ

↑ ЧСС, сократимости миокарда,
↑ ОПСС → ↑ АД



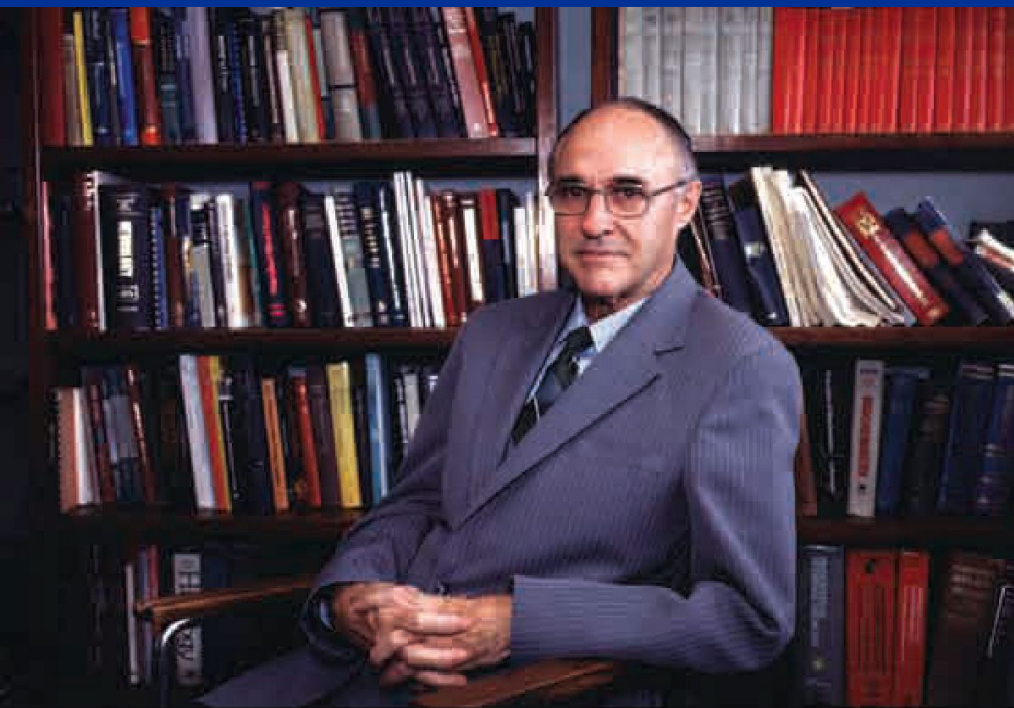
Ланг
Георгий Федорович
(1875- 1948)



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

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



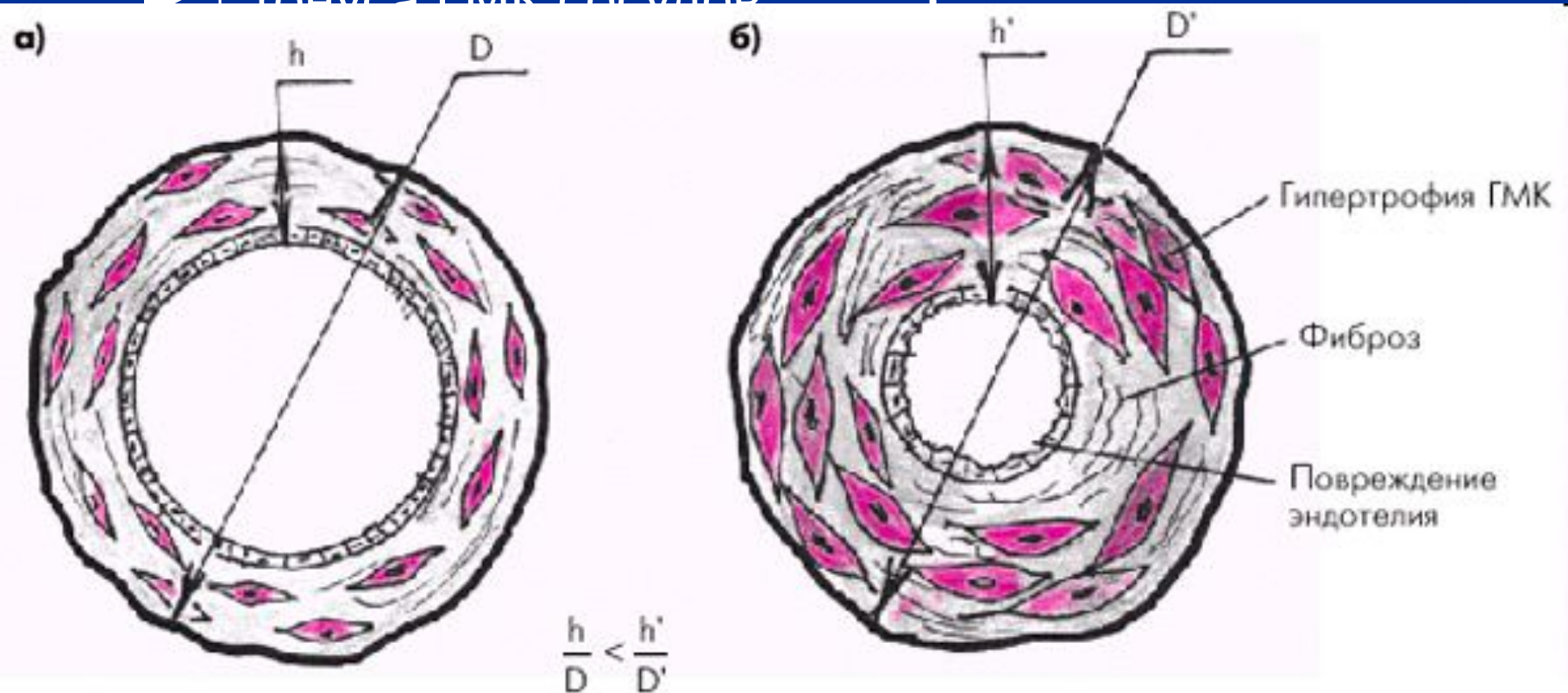
↑ АД

Стадия стабилизации артериальной гипертензии

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

1) Механизмы утолщения стенки сосудов

▶ ↑ тонуса ГМК сосудов



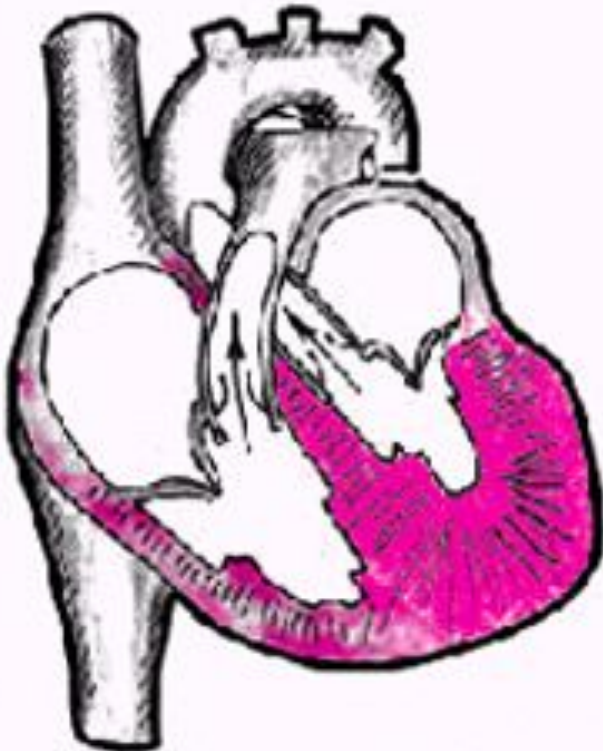
Стадия органных изменений артериальной гипертензии

Мишени: сосуды, сердце, ЦНС, почки

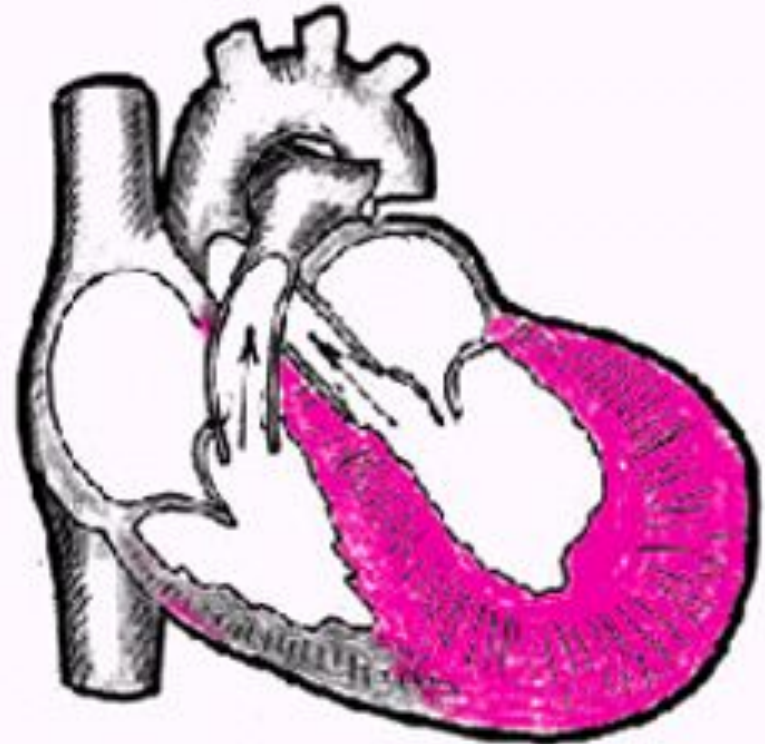
1. Сосуды

- 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 α₂- и имидазолиновых рецепторов в ЦНС



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