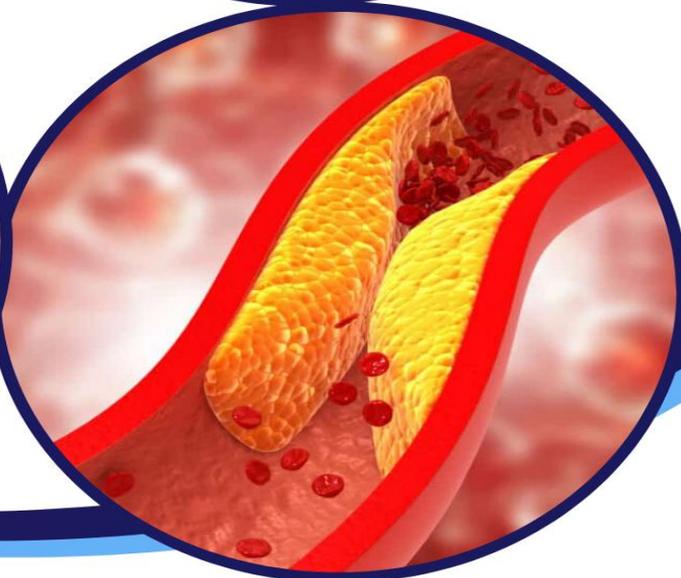
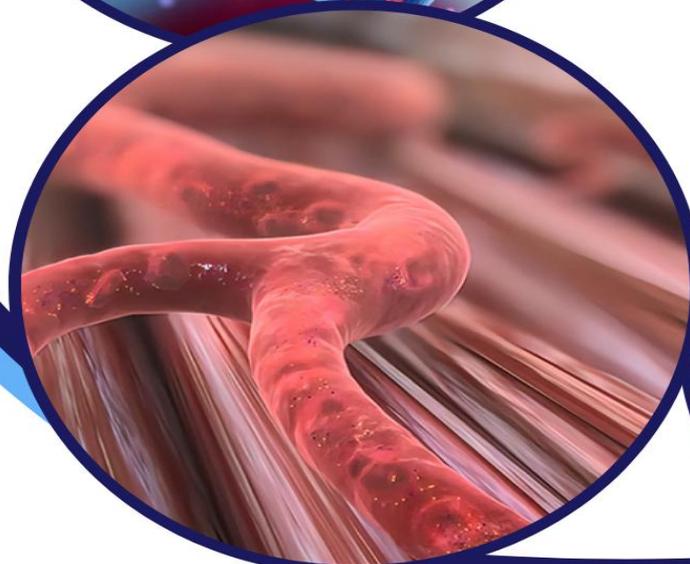


С.С.БОБОЖОНОВ

**ПАТОГЕНЕЗ СИМПТОМОВ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ



УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ПО ВНУТРЕННИЙ БОЛЕЗНИ
(Для студентов медицинских вузов)

Название квалификации: **Врач общей практики**
Номер в учебной программе: **3.02.**

Фергана

СОДЕРЖАНИЕ:

| | |
|--|--|
| Аннотация..... | |
| Глава 1. Болезни сердца..... | |
| 1.1.1.Анатомия..... | |
| 1.1.2.Физиология..... | |
| 1.1.3. Клеточная физиология..... | |
| 1.2.Патофизиология отдельных сердечно-сосудистых заболеваний... | |
| 1.2.1. Брадикардия..... | |
| 1.2.2. Тахикардия..... | |
| 1.3. Сердечная недостаточность..... | |
| 1.3.1. Клиническая картина левожелудочковой недостаточности..... | |
| 1.3.2. Клиническая картина правожелудочковой недостаточности.... | |
| 1.4. Клапанная болезнь сердца..... | |
| 1.4.1. Клиническая картина аортального стеноза..... | |
| 1.4.2. Клиническая картина аортальной регургитации..... | |
| 1.4.3. Клиническая картина митрального стеноза..... | |
| 1.4.4. Клиническая картина митральной регургитации..... | |
| 1.5. Ишемическая болезнь сердца..... | |
| 1.6. Заболевание перикарда..... | |
| 1.6.1. Клиническая картина перикардита..... | |
| 1.6.2. Выпот и тампонада перикарда..... | |
| Глава 2 Нормальная структура и функция сосудов..... | |
| 2.1. Анатомия и гистология..... | |
| 2.1.1. Артериальные сосуды..... | |
| 2.1.2. Капилляры..... | |
| 2.1.3. Веноулы и вены..... | |
| 2.1.4. Лимфатические сосуды..... | |
| 2.2. Измерение артериального давления..... | |
| 2.2.1. Нормальное артериальное давление..... | |
| 2.2.2. Капиллярное кровообращение..... | |
| 2.2.3. Регуляция сердечно-сосудистой системы..... | |
| 2.2.4. Вазодилататор метаболиты..... | |
| 2.2.5. Ауторегуляция..... | |
| 2.2.6. Вещества, выделяемые эндотелием..... | |

| | |
|--|--|
| 2.2.7. Циркулирующие гормоны, влияющие на гладкую мышцу сосудов... | |
| 2.2.8. Нейронный контроль через симпатическую вазомоторную систему.. | |
| 2.3. Патология отдельных сосудистых заболеваний..... | |
| 2.3.1. Атеросклероз..... | |
| 2.4. Гипертензия..... | |
| 2.5. Шок..... | |
| 2.5.1. Гиповолемический шок..... | |
| 2.5.2. Распределительный шок..... | |
| 2.5.3. Кардиогенный шок..... | |
| 2.5.4. Обструктивный шок..... | |
| 2.5.5. Рефрактерный шок..... | |
| Ответы на ситуационных задач..... | |
| Литературы..... | |

Аннотация

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности и инвалидности во всем мире. По данным агентства статистики Республики Узбекистан, 61,1% умерших в нашей стране в 2023 году умерли от заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ранняя диагностика и эффективное лечение сердечно-сосудистых заболеваний снижают смертность и инвалидность. Чтобы достичь такого результата, все уровни медицины должны работать вместе. Студенты медицинских вузов также обязаны регулярно совершенствовать свои знания и навыки по заболеваниям сердечно-сосудистой системы.

В этом учебном пособии по науке о внутренних болезнях рассмотрены патогенетические механизмы развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, принципы их диагностики и лечения.

Совершенное знание механизмов возникновения и развития симптомов заболеваний сердечно-сосудистой системы является важным фактором ранней диагностики и эффективного лечения заболевания. Также благодаря этому развиваются навыки клинического мышления студентов. .

В этом учебном пособии механизмы развития симптомов приведены на основе специальных рисунков и графиков, которые облегчают усвоение учащимися этой информации и обогащают их представления о заболевании.

Учебное пособие предназначен для студентов медицинских вузов.

Abstract

Currently, cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and disability worldwide. According to the statistics agency of the Republic of Uzbekistan, 61.1 percent of those who died in our country in 2023 died from cardiovascular diseases.

Early diagnosis and effective treatment of cardiovascular diseases reduce mortality and disability. To achieve this result, all levels of medicine must work together. Medical students also have a responsibility to regularly improve their knowledge and skills in cardiovascular disease.

This textbook on the science of internal medicine reviews the pathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases, the principles of their diagnosis and treatment.

Perfect knowledge of the mechanisms of occurrence and development of symptoms of diseases of the cardiovascular system is an important factor in early diagnosis and effective treatment of the disease. It also ensures that students' clinical reasoning skills are developed. .

In this textbook, the mechanisms of symptom development are presented on the basis of special drawings and graphs, which make it easier for students to assimilate this information and enrich their understanding of the disease.

The textbook is intended for medical students.

Введение

9 ноября 2021 года Президент Республики Узбекистан в ходе видеоконференции, посвященной системе здравоохранения, заявил:

За последние 5 лет на территории нашей страны увеличилось количество пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 53% смертей среди населения в возрасте 30-70 лет по-прежнему происходят из-за сердечно-сосудистых заболеваний;

Сердечно-сосудистые заболевания увеличились на 20% за последние 5 лет. У 20-25% людей старше 40 лет наблюдаются симптомы гипертонии;

В настоящее время в республике хроническими сосудистыми заболеваниями страдают около 4 миллионов человек, что составляет 12% от общей численности населения;

По словам Президента, будет разработана программа решения вышеуказанных проблем, раннего выявления, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а в дальнейшем будет внедрена совершенно новая система.

Роль медицинского персонала в раннем выявлении и эффективном лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы неопределима. Здесь очень важно, чтобы студенты медицинских вузов имели глубокие знания и навыки об этих заболеваниях.

Обеспечение студентов учебной литературой, содержащей новейшие достижения и новинки науки, также является одним из важных факторов, направленных на профилактику и лечение заболеваний.

В этом учебном пособии, который мы представляем, собраны современные знания, направленные на происхождение, механизмы развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, их раннюю диагностику и эффективное лечение. Подробно освещен патогенез клинических симптомов заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Лечение того или иного симптома в клинической практике требует полного знания процессов его возникновения и развития. Ведь не секрет, что механизмы развития одного симптома при различных заболеваниях могут быть разными. Также иногда в ходе заболевания тот или иной клинический симптом представляет серьезную угрозу образу жизни, качеству жизни и жизни пациента в целом. Примеры включают боль при инфаркте миокарда, отеки тканей и полостей при сердечной недостаточности.

В данном учебном пособии вышеуказанная информация дана в определенной последовательности, на основе картинок и специальной графики, что помогает ученику легко и полностью усвоить темы.

Глава I. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

1. БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Заболевания сердечно-сосудистой системы часто сталкиваются с врачами, занимающимися повседневным уходом за пациентами.

Знание основных патофизиологических процессов, связанных с заболеваниями сердца и сосудов, обеспечивает важнейшую основу для ведения пациентов. В этой главе рассматриваются заболевания сердца, а следующая глава посвящена заболеваниям кровеносных сосудов. Здесь кратко описаны нормальная структура и функция сердца, а затем рассматриваются патофизиологические механизмы часто встречающихся сердечных заболеваний с акцентом на аритмии, сердечную недостаточность, клапанные пороки сердца, ишемическую болезнь сердца и заболевания перикарда.

1.1. Анатомия

Сердце - сложный орган, основной функцией которого является перекачивание крови по легочному и системному кровообращению. Оно состоит из четырех мышечных камер: главной насосной камеры, левой и правой желудочки, и левого и правого предсердий, которые действуют как "подкачивающие насосы", отвечающие за последние 20-30% наполнения желудочков (рис.1А).

Периферический венозный возврат из нижних и верхних полых вены наполняет правое предсердие и желудочек (через открытый трехстворчатый клапан) (Рисунок 1В). При сокращении предсердий дополнительная кровь проходит через трехстворчатый клапан и завершает заполнение правого желудочка. Затем неоксигенированная кровь перекачивается правым желудочком через легочный клапан в легочную артерию и легкие (рис.1С). Насыщенная кислородом кровь возвращается из легких в левое предсердие по четырем легочным венам (рис.1D). Последовательное сокращение левого предсердия и желудочка перекачивает кровь обратно к периферическим тканям.

Митральный клапан разделяет левое предсердие и желудочек, а аортальный клапан отделяет левый желудочек от аорты (рис.1D и 1E).

Сердце свободно лежит в перикардиальной сумке, прикрепляясь к структурам средостения только в области больших сосудов. Во время эмбриологического развития сердце инвагинирует в перикардиальную сумку, как кулак, проталкивающийся в частично надутый воздушный шар.

Перикардиальный слой состоит из серозного внутреннего слоя (висцерального перикарда) непосредственно прилегающего к миокарду, и фиброзного наружного слоя называемый париетальным перикардом. В нормальных условиях, около 40-50 мл прозрачной жидкости, которая, вероятно, представляет собой ультрафильтрат плазмы, заполняет пространство между слоями перикардиального мешка.

Левая главная и правая коронарные артерии берут начало от корня аорты и обеспечивают основное кровоснабжение сердца (рис.2). Крупная левая основная коронарная артерия обычно разветвляется на левую переднюю нисходящую артерию и окружную коронарную артерию. Левая передняя нисходящая коронарная артерия отдает диагональные и септальные ветви, которые снабжают кровью переднюю стенку и перегородку сердца, соответственно. Окружная коронарная артерия продолжается вокруг сердца в левой атриовентрикулярной борозде и отдает крупные тупоконечные краевые артерии, которые снабжают кровью свободную стенку левого желудочка.

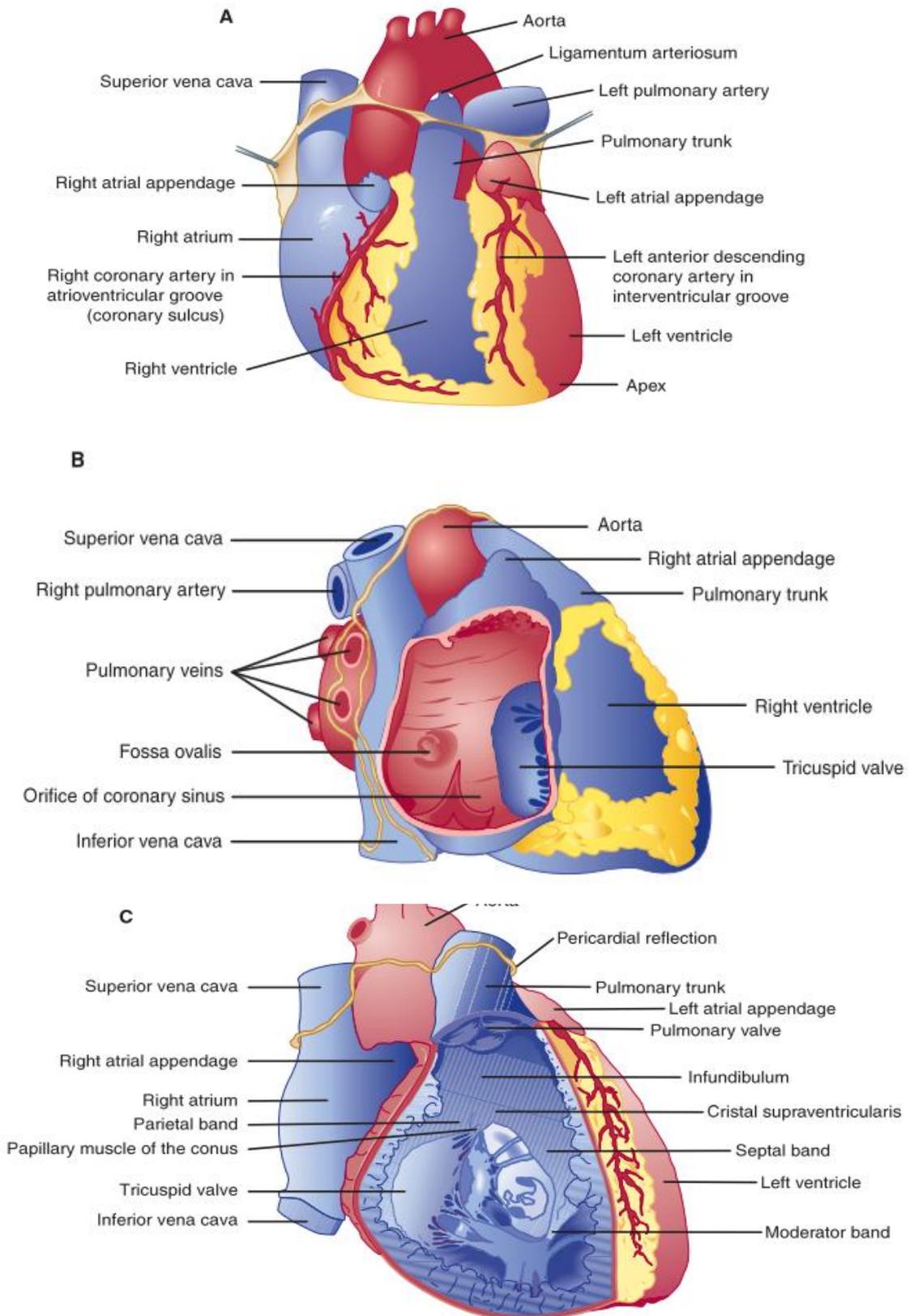


Рисунок 1А. Анатомия сердца. А: Вид сердца спереди. В: Вид правой половины сердца с отраженной стенкой правого предсердия, чтобы показать правое предсердие. С: Вид сердца с удаленной передней стенкой, чтобы показать полость правого желудочка.

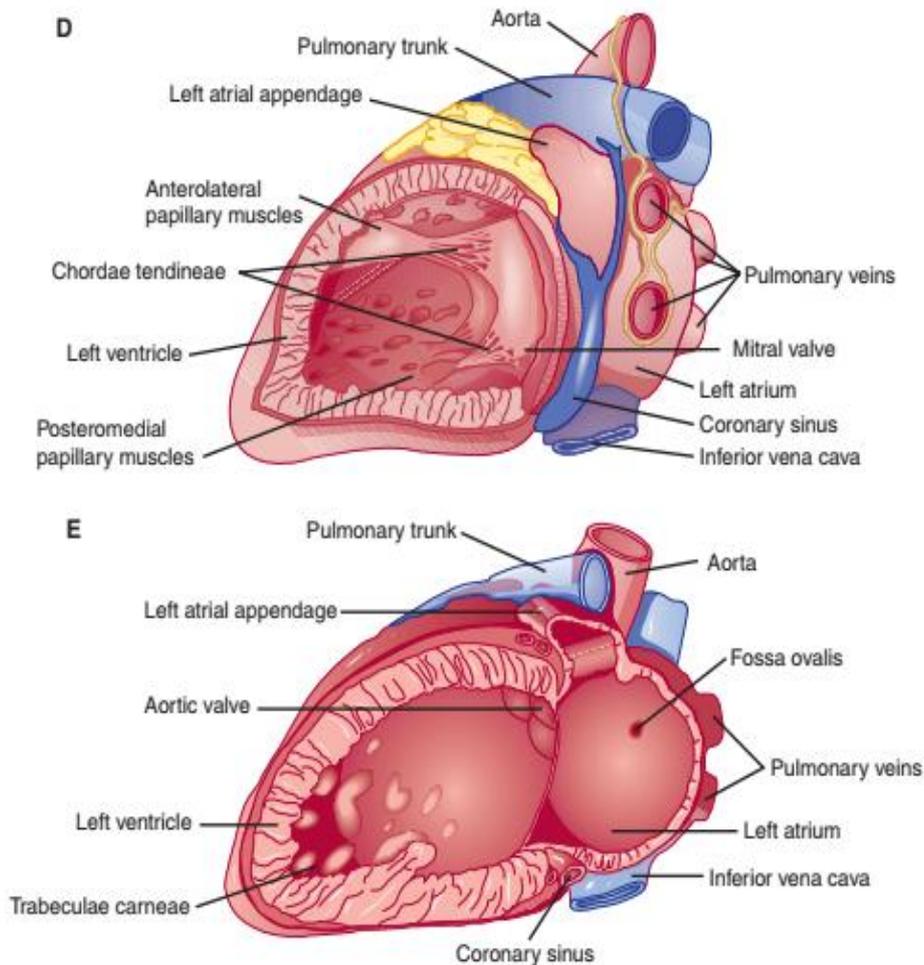


Рисунок 1В. (продолжение) Анатомия сердца. D: Вид левого сердца с отклонением стенки левого желудочка назад, чтобы показать митральный клапан. E: Вид левого сердца с левой стороны, свободная стенка левого желудочка и митральный клапан отрезаны, чтобы показать аортальный клапан.

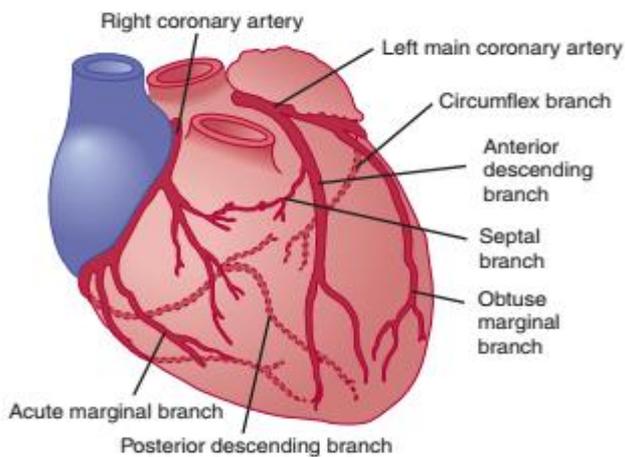


Рисунок 2 Коронарные артерии и их принципиальные ветви у человека

Правая коронарная артерия проходит в правой правой атриовентрикулярной борозде и снабжает кровью правый желудочек через острые краевые ветви. Задняя нисходящая артерия, которая снабжает кровью заднюю и нижнюю стенки левого желудочка, берет начало в правой

коронарной артерии у 80 % людей (праводоминантное кровообращение) и из окружной артерии у остальных (леводоминантное кровообращение).

Сокращение камер сердца координируется семью регионами сердца, которые состоят из миоцитов со специализированными автоматизмами (кардиостимуляторами) и проводимостью (рис.3). Клетки синоатриального (SA) узла и атриовентрикулярного (AV) узла имеют быструю частоту кардиостимуляторов (SA-узел: 60-100 уд/мин; AV-узел: 40-70 уд/мин), а пучок Гиса и Волокна Пуркинью характеризуются быстрой скоростью проведения. Поскольку он обладает самым быстрым внутренним ритмом кардиостимулятора, SA узел обычно является местом инициации сердечного электрического импульса во время нормального сердцебиения. Затем импульс быстро деполяризует левое и правое предсердия по мере продвижения к AV-узлу.

Скорость проведения замедляется от 1 м/с в тканях предсердий до 0,05 м/с в тканях узла. После задержки в AV-узле, импульс быстро проходит по пучку Гиса (1 м/с) и волокнам Пуркинью (4 м/с), чтобы одновременно деполяризовать правый и левый желудочки. Предсердия и желудочки разделены фиброзным каркасом, который электрически инертен, поэтому в нормальных условиях AV-узел и прилегающий к нему пучок Гиса образуют единственное электрическое соединение между предсердиями и желудочками. Такое расположение позволяет предсердиям и желудочкам биться синхронно и сводит к минимуму вероятность электрической обратной связи между камерами. Электрическая активность сердца может быть измерена с поверхности тела в стандартных положениях с помощью электрокардиографии. На электрокардиограмме (ЭКГ) волна P представляет собой деполяризацию ткани предсердий; интервал электрокардиографической волны (QRS) - деполяризацию желудочков; а волна T - реполяризацию желудочков (рис.3). Поскольку в норме деполяризация желудочков происходит почти одновременно в правом и левом желудочках - обычно в

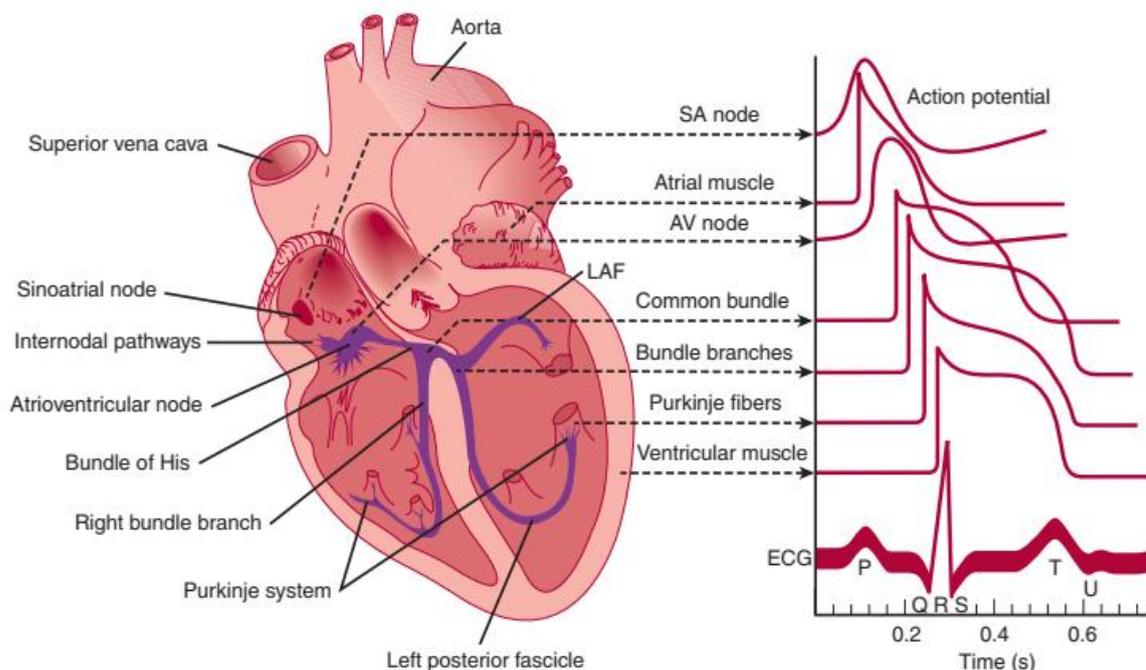


Рисунок 3 Проводящая система сердца. Показаны типичные трансмембранные потенциалы действия для SA- и AV-узлов, других частей проводящей системы, а также мышц предсердий и желудочков вместе с корреляцией с внеклеточно регистрируемой электрической активностью (т.е. электрокардиограммой [ЭКГ]). Потенциалы действия и ЭКГ нанесены на одну и ту же временную ось, но с разными нулевыми точками на вертикальной шкале. Интервал PR измеряется от начала волны P до начала QRS. (LAF - левая передняя фасцикула).

течение 60-100 мс, - комплекс QRS узкий. Хотя электрическая активность небольших специализированных проводящих тканей не может быть измерена непосредственно с поверхности, интервал между волной P и началом комплекса QRS (интервал PR) представляет собой в основном время проведения АВ-узла и пучка Гис.

1.2. ФИЗИОЛОГИЯ

Физиология всего сердца

Поскольку желудочки являются основными физиологическими насосами сердца, анализ был сосредоточен на этих камерах, особенно на левом желудочке. Функцию интактных желудочков традиционно изучают, оценивая соотношения "давление-время" и "давление-объем".

При анализе "давление-время" давление в камерах сердца и магистральных сосудах измеряется в течение сердечного цикла и строится как

функция времени. В начале сердечного цикла левое предсердие сокращается, нагнетая кровь в левый желудочек и создавая волну "а" на графике давления в левом предсердии. В конце диастолы митральный клапан закрывается, издавая первый сердечный звук (S1), и следует короткий период изоволюмического сокращения, во время которого и аортальный, и митральный клапаны закрыты, но левый желудочек активно сокращается. Когда внутрижелудочковое давление поднимается до уровня давления в аорте, аортальный клапан открывается и кровь поступает в аорту. После этого аорта и левый желудочек образуют единую камеру с одинаковым давлением, но объем левого желудочка уменьшается по мере изгнания крови. Сокращение левого желудочка прекращается и начинается расслабление желудочков, и конец систолы наступает, когда внутрижелудочковое давление становится ниже давления в аорте. После этого аортальный клапан закрывается, издавая второй сердечный звук (S2). На протяжении всей систолы кровь медленно накапливается в левом предсердии (поскольку митральный клапан закрыт), что приводит к появлению волны v на графике давления в левом предсердии. Во время первой фазы диастолы - изоволюмического расслабления - объем желудочка не изменяется, но продолжающееся расслабление желудочка приводит к экспоненциальному падению давления в левом желудочке. Наполнение левого желудочка начинается, когда давление в левом желудочке становится ниже давления в левом предсердии и открывается митральный клапан. Расслабление желудочка - относительно долгий процесс, который начинается от закрытия аортального клапана и продолжается до открытия митрального клапана. Скорость и степень расслабления желудочков зависят от множества факторов: частоты сердечных сокращений, толщины стенок, объема и формы камер, давления в аорте, симпатического тонуса, а также наличия или отсутствия ишемии миокарда. После открытия митрального клапана наступает начальный период быстрого наполнения желудочка,

который обеспечивает 70-80% объема крови в желудочке и происходит в основном благодаря атриовентрикулярной системе.

При анализе "давление-объем" давление в течение сердечного цикла строится как функция объема, а не времени. Во время диастолы, когда объем желудочка увеличивается как во время начального периода быстрого наполнения, так и во время сокращения предсердий, давление в желудочке увеличивается.

Объем ударного объема зависит от трех параметров: сократимости, постнагрузки и преднагрузки. Изменение сократительной способности сердца приводит к изменению ширины петли "давление-объем" за счет изменения положения кривой изоволюмического систолического давления. Сопротивление, против которого должно работать сердце (давление в аорте для левого желудочка), называется постнагрузкой; увеличение постнагрузки приводит к уменьшению ударного объема. Преднагрузка - это степень наполнения желудочка в конце диастолы. До определенного момента, чем больше растягивается миоцит или камера желудочка, тем больше он сокращается (зависимость Франка-Старлинга), поэтому увеличение преднагрузки приводит к увеличению ударного объема.

Взаимосвязь между давлением и объемом является критической для понимания патофизиологических механизмов заболеваний, которые влияют на работу всего желудочка, таких как сердечная недостаточность и клапанные аномалии.

1.3. Клеточная физиология

А. Миоциты желудочков и предсердий

Клеточный механизм сокращения миоцитов после электрической стимуляции слишком сложен, чтобы полностью рассмотреть его в этом разделе, но можно найти прекрасные обсуждения электромеханической связи. Вкратце, когда миоцит стимулируется, натриевые каналы на поверхностной мембране клетки (сарколемме) открываются, и ионы натрия (Na^+) по

электрохимическому градиенту устремляются внутрь клетки. Этот внезапный приток ионов внутрь отвечает за резкий скачок потенциала действия миоцита (фаза 0) (рис.4). Затем следует фаза плато, во время которой потенциал клеточной мембраны остается относительно неизменным благодаря входящему потоку ионов кальция (Ca^{2+}) и выходящему потоку ионов калия (K^+) через семь различных специализированных калиевых каналов. Реполяризация происходит из-за продолжающегося внешнего потока K^+ после прекращения внутреннего потока Ca^{2+} . Внутри клетки изменение мембранного потенциала в результате внезапного притока Na^+ и последующего увеличения внутриклеточного Ca^{2+} заставляет саркоплазматический ретикулум высвобождать большое количество ионов кальция через специализированные каналы высвобождения Ca^{2+} . Точный сигнальный механизм неизвестен.

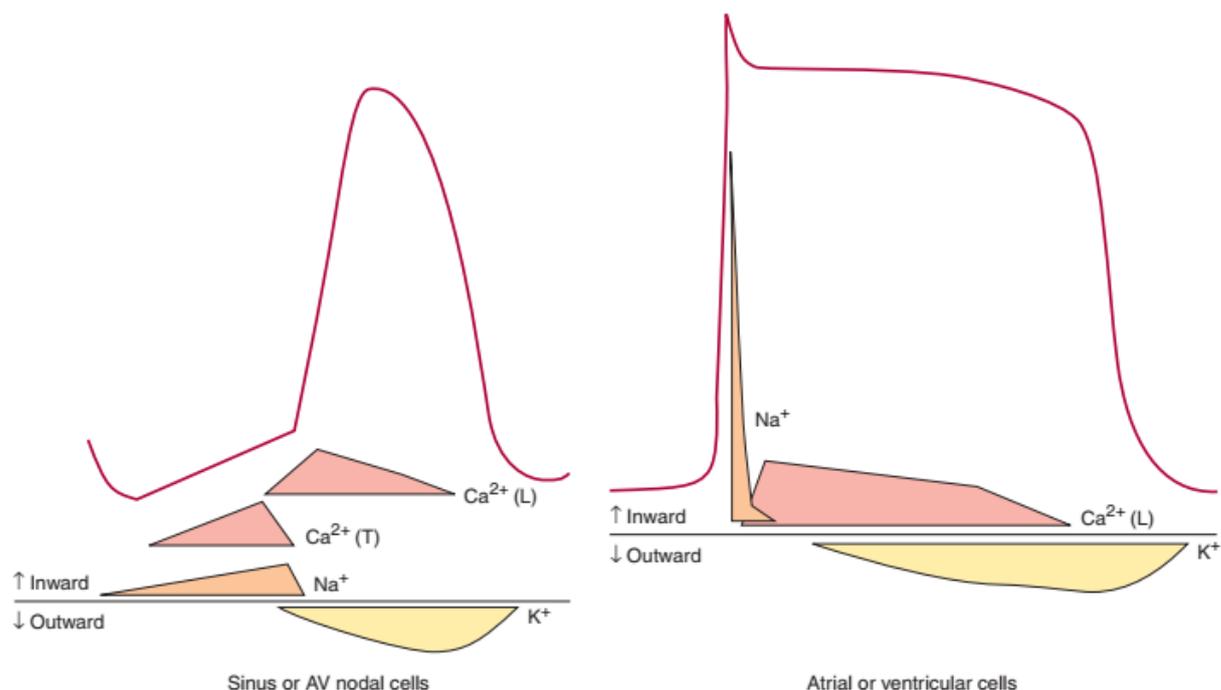


Рисунок 4 Изменения ионной проводимости, ответственные за генерацию потенциалов действия в ткани желудочка или предсердия (справа) и в клетке синусового или АВ-узла (слева). В узловых клетках быстрые Na^+ -каналы отсутствуют, поэтому нарастание потенциала действия происходит гораздо медленнее. Диастолическая деполяризация, наблюдаемая в узловых клетках, обусловлена снижением эффлюкса K^+ и медленным притоком Na^+ и Ca^{2+} . $\text{Ca}^{2+} (T)$: приток через $\text{Ca}^{2+} (T)$ каналы;

Однако, попав в цитоплазму, Ca^{2+} , высвобожденный из саркоплазматического ретикулума, связывается с регуляторными белками тропонином и тропомиозином. Затем миозин и актин вступают во взаимодействие, и перекрестные мостики между ними изгибаются, что приводит к растяжению (рис.5). Процесс расслабления также плохо изучен, но, по-видимому, включает возврат Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум через два трансмембранных белка, встроенных в саркоплазматический ретикулум: Ca^{2+} -АТФазы и фосфоламбана. Обратный захват Ca^{2+} - активный процесс, требующий аденозинтрифосфата (АТФ).

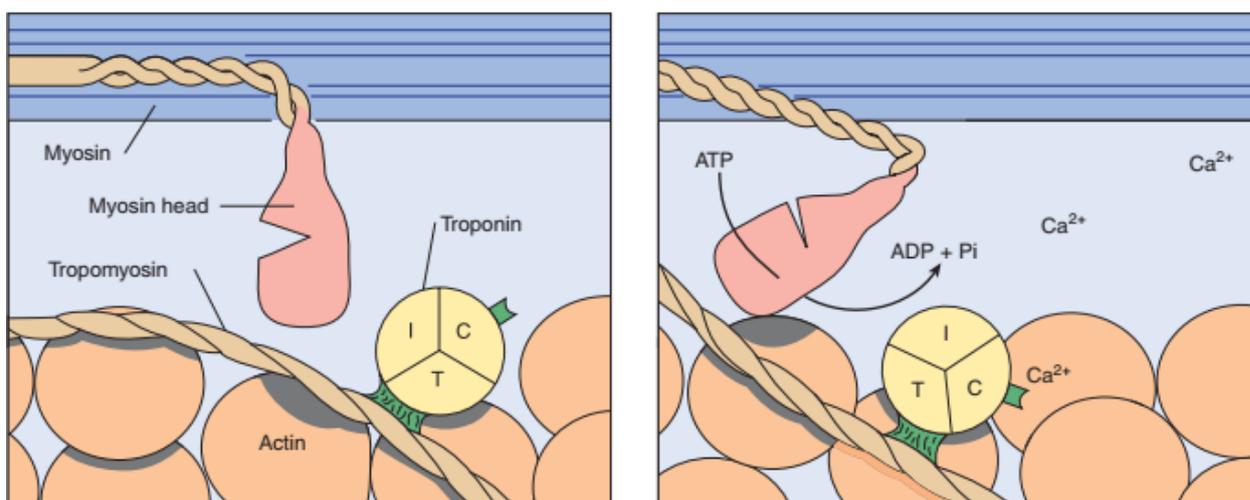


Рисунок 5 Инициация мышечного сокращения под действием Ca^{2+} . Когда Ca^{2+} связывается с тропонином С, тропомиозин смещается латерально, обнажая место связывания миозина с актином (темная область). Гидролиз АТФ изменяет конформацию головки миозина и способствует его связыванию с обнаженным участком. Для простоты показана только одна из двух головок молекулы миозина-II.

В. Клетки-кардиостимуляторы

Потенциал действия пейсмекерных клеток отличается от того, который описан для миоцитов желудочков и предсердий (рис.4). Быстрые натриевые каналы отсутствуют, поэтому быстрая деполяризация фазы 0 не наблюдается в клетках SA-узла и AV-узла. Кроме того, эти клетки характеризуются повышенной автоматичностью за счет относительно быстрой спонтанной деполяризации в фазе 4. За это динамическое изменение мембранного

потенциала, по-видимому, отвечает сочетание уменьшенного потока K^+ наружу и потока Na^+ и Ca^{2+} внутрь через специализированные каналы. В специализированных пейсмекерных клетках миофибриллы немногочисленны, хотя и присутствуют.

1. Контрольные вопросы:

- 1. Каковы различия в свойствах кардиостимулятора и проводимости в разных областях сердца, и почему эти различия объясняют наблюдение, что электрические импульсы в сердце обычно возникают в СА-узле?*
- 2. Что такое преднагрузка и постнагрузка?*
- 3. Объем ударного объема зависит от каких параметров?*
- 4. Опишите анализ давления-времени в течение сердечного цикла.*
- 5. Опишите анализ "давление-объем" в течение сердечного цикла.*

Тест 1

1. В происхождении I тона сердца главное участие принимают:

- A. полулунные клапаны
- B. предсердно-желудочковые клапаны
- C. миокард желудочков
- D. фиброзное кольцо

2. На сердце отсутствует поверхность:

- A. грудино-реберная
- B. диафрагмальная
- C. пищеводная
- D. легочная

3. Во время систолы желудочков в фазе изгнания:

- A. открываются створчатые клапаны и полулунные
- B. закрываются створчатые и полулунные
- C. закрываются створчатые, открываются полулунные

D.закрываются полулунные, открываются створчатые

Закончите фразу.

1. Створчатые клапаны открываются в сторону.....
2. Мышечная оболочка предсердий состоит из слоев:.....
3. Рефрактерный период – это.....

2. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОТДЕЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

АРИТМИЯ

В состоянии покоя сердце в норме сокращается с частотой 50-100 ударов в минуту. Аномальные ритмы сердца (аритмии) можно классифицировать как слишком медленные (брадикардии) или слишком быстрые (тахикардии).

2.1. Брадикардия

Брадикардия может возникать по двум основным механизмам. Во-первых, снижение автоматизма синусового узла может привести к замедлению сердечного ритма или паузам. Как показано на рис.6, если пейсмекерная активность синусового узла прекращается, сердце обычно активируется с

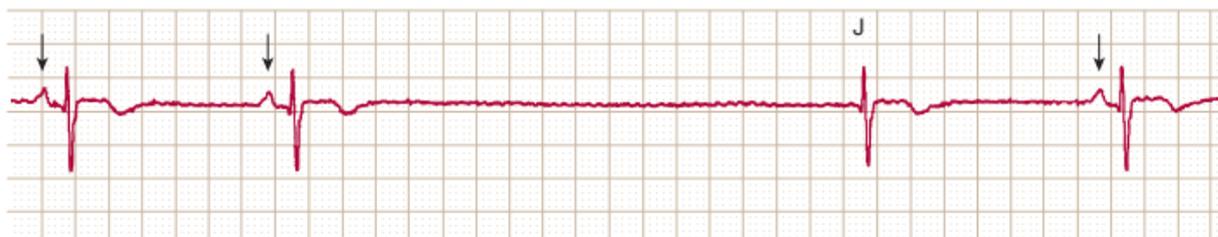


Рисунок 6 Ритмограмма, показывающая брадикардию в результате паузы синусового узла. Активность предсердий (стрелки) внезапно прекращается, и примерно через 3 с наблюдается спазматическое ускользящее биение (J)

меньшей скоростью другими сердечными тканями, обладающими пейсмекерной активностью. Снижение автоматизма синусового узла может происходить в периоды повышенного вагусного тонуса (сон, массаж каротидного синуса, "общий обморок"), с возрастом и под влиянием лекарств (бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов).

Во-вторых, медленный сердечный ритм может возникнуть, если сердечный импульс не может нормально активировать желудочки из-за блокады проводимости (рис.7). Поскольку фиброзное кольцо клапана электрически инертно, АВ-узел и пучок Гиса обычно образуют единственную электрически активную связь между предсердиями и желудочками. Хотя такое

расположение полезно для предотвращения обратной связи между двумя камерами, оно также делает АВ-узел и пучок Гиса уязвимыми местами для блокады проведения между предсердиями и желудочками.

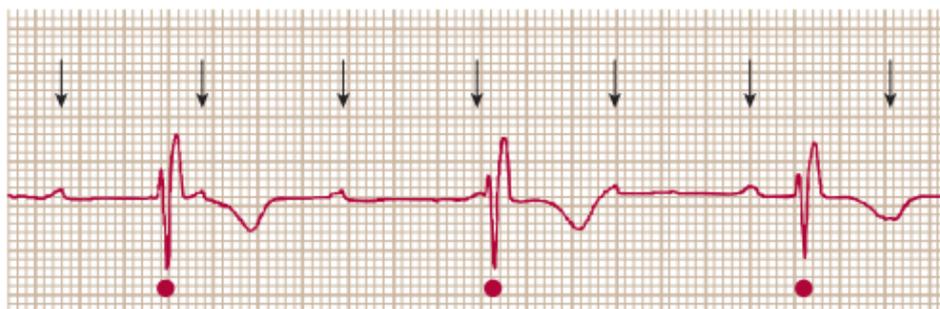


Рисунок 7 Ритм-полоса, демонстрирующая блокаду сердца третьей степени (полную) с отсутствием связи между активностью предсердий (стрелки) и желудочков (точки).

Хотя блокада может наблюдаться как в левой, так и в правой пучковой ветви, брадикардия не обязательно возникает, поскольку желудочки все еще могут быть активированы контралатеральной пучковой ветвью. Атриовентрикулярная блокада классифицируется как первая степень, если время атриовентрикулярной проводимости аномально велико (интервал PR $>0,22$ с), но активация предсердий и желудочков все еще демонстрирует связь 1:1. При атриовентрикулярной блокаде второй степени некоторые, но не все импульсы от предсердий проходят к желудочкам. Наконец, при блокаде третьей степени отсутствует связь между активностью предсердий и желудочков. Атриовентрикулярная блокада может возникать с возрастом, при усилении вагального влияния, а также как побочный эффект некоторых лекарств. Атриовентрикулярная блокада иногда наблюдается и при врожденных заболеваниях, таких как мышечная дистрофия, туберозный склероз, системная красная волчанка матери, а также при приобретенных заболеваниях, таких как саркоидоз, подагра, болезнь Лайма, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит и ишемическая болезнь сердца.

Брадикардия, возникающая вследствие снижения автоматизма или блокады проводимости, требует обследования для поиска обратимых причин. Однако часто требуется имплантация постоянного кардиостимулятора.

2.2. Тахикардия

Тахикардия может возникать в результате трех основных клеточных механизмов (рис.8). Во-первых, усиление автоматизма в результате более быстрой деполяризации фазы 4 может вызвать учащенное сердцебиение. Во-вторых, если реполяризация задерживается (более длительный период плато), спонтанные деполяризации (вызванные реактивацией натриевых или кальциевых каналов) могут иногда возникать в фазе 3 или фазе 4 потенциала действия.

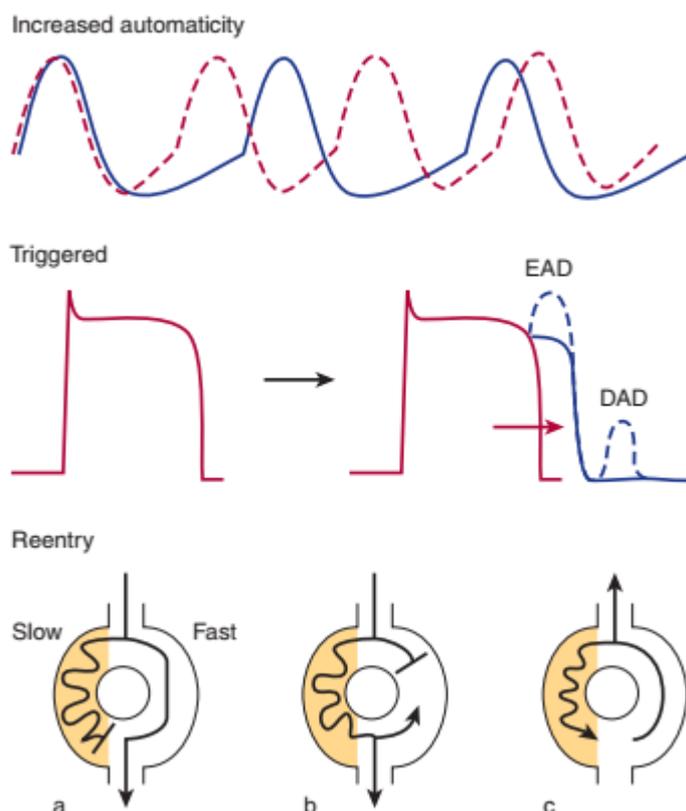
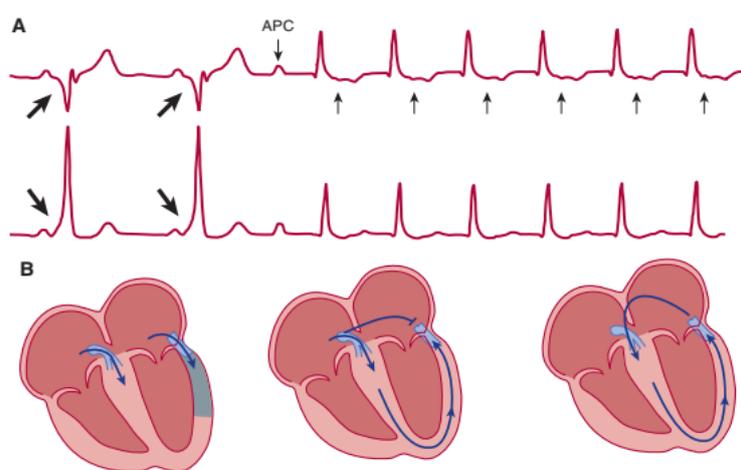


Рисунок 8 Тахиаритмии могут возникать по трем различным механизмам. Во-первых, повышение автоматизма в результате более быстрой деполяризации в фазе 4 может вызвать аритмию. Во-вторых, в определенных условиях спонтанные деполяризации во время фазы 3 (ранние последеполяризации; EAD) или фазы 4 (поздние последеполяризации; DAD) могут повторяться, достигая порога и вызывая тахикардию. По-видимому, таков механизм полиморфной желудочковой тахикардии (*torsades de pointes*), наблюдаемой у некоторых пациентов, принимающих прокаинамид или хинидин, а также аритмий, связанных с токсичностью

дигоксина. В-третьих, наиболее распространенным механизмом возникновения тахиаритмий является реентри. При ре-энтри существуют два параллельных проводящих пути с разными свойствами проводимости (возможно, в пограничной зоне инфаркта миокарда или в области ишемии миокарда). Электрический импульс обычно проходит по быстрому и медленному пути (заинтрихованная область), но в точке, где эти два пути сходятся, импульс, проходящий по медленному пути, блокируется, поскольку ткань

рефрактерна к недавней деполяризации по быстрому пути (а). Однако, когда преждевременное сокращение достигает контура, в быстром пути может возникнуть блок, и импульс пройдет по медленному пути (заштрихованная область) (b). После прохождения по медленному пути импульс может ретроградно попасть в быстрый путь (который из-за задержки восстановил возбудимость), а затем снова попасть в медленный путь, чтобы начать непрерывную петлю активации, или ре-энтрانتную цепь (с).

Такие деполяризации называют триггерной активностью, поскольку они зависят от наличия предшествующего потенциала действия. Если эти деполяризации достигают порога, при определенных патологических



состояниях может возникнуть тахикардия. В-третьих, и это наиболее часто, тахикардия может возникнуть в результате ре-энтрانتной цепи. Любое состояние, при котором возникают параллельные, но

электрически разделенные области с разной скоростью проведения (например,

Рисунок 9 Ре-энтрантная тахиаритмия, обусловленная синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта. А: Первые два удара демонстрируют синусовый ритм с предварительным возбуждением желудочков по вспомогательному пути. Большие стрелки показывают дельта-волну. Преждевременное сокращение предсердий (ПСС) блокирует вспомогательный путь, что приводит к нормализации QRS, и предсердия активируются ретроградно через вспомогательный путь (маленькие стрелки), после чего возникает суправентрикулярная тахикардия. В: На левой панели схематично изображены первые два удара ритма. QRS широкий из-за активации желудочков как АВ-узлом, так и проводящими путями. На средней панели изображено преждевременное сокращение предсердий, которое блокируется в проводящем пути, но проводится через АВ-узел. На правой панели предсердия активируются ретроградно через вспомогательный путь, и запускается ре-энтрантная цепь.

пограничная зона инфаркта миокарда или атриовентрикулярное соединение), может служить субстратом для ре-энтрантного контура.

Наиболее изученным примером ре-энтрантных тахиаритмий является синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (рис.9). Как уже упоминалось, АВ-узел в

норме образует единственную электрическую связь между предсердиями и желудочками.

Возможно, из-за неполного формирования кольцевидной мышцы атриовентрикулярное соединение встречается примерно у 1 из 1000 человек. Этот вспомогательный путь обычно состоит из нормальной ткани предсердий или желудочков. Поскольку часть желудочка "предварительно возбуждается" через вспомогательный путь, а не через АВ-узел, на поверхностной ЭКГ можно увидеть короткий интервал PR и относительно широкий QRS с нерезким восходящим импульсом, называемым дельта-волной. Поскольку предсердия и желудочки соединены двумя параллельными связями, реэнтрантные тахикардии легко иницируются. Например, преждевременное сокращение предсердий может быть заблокировано в проводящих путях, но при этом передано в желудочки через АВ-узел. Если прошло достаточно времени, чтобы акцессорный путь восстановил возбудимость, сердечный импульс может ретроградно пройти в предсердия по акцессорному пути и вызвать ре-энтральную тахикардию.

Лучшим примером тахикардии, вызванной триггерной активностью, является синдром удлиненного интервала QT. Более 40 лет назад исследователи описали несколько групп пациентов с врожденным синдромом, связанным с удлиненным интервалом QT и желудочковыми аритмиями. Данные показали, что удлиненный интервал QT может быть обусловлен несколькими специфическими дефектами ионных каналов. Например, снижение функции калиевых каналов приводит к удлинению периода плато (рис.10).

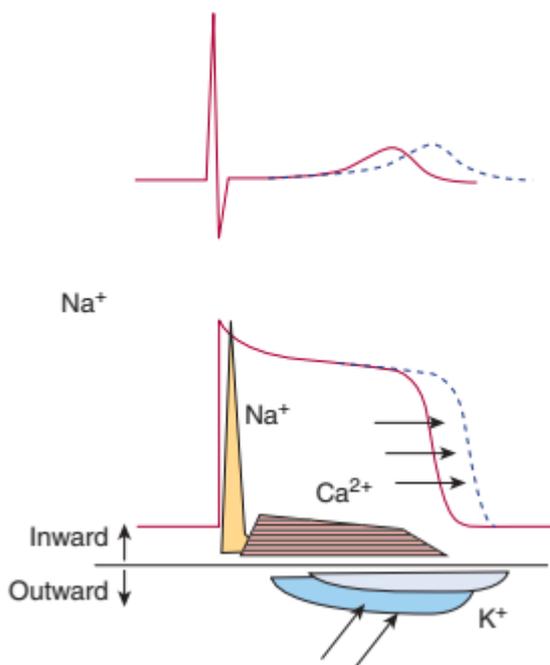


Рисунок 10 У некоторых пациентов с синдромом удлиненного интервала QT снижена функция калиевых каналов (диагональные стрелки), что приводит к удлинению потенциала действия миоцитов желудочков и увеличению интервала QT. В некоторых случаях реактивация натриевых и кальциевых каналов может привести к триггерной активности, которая может инициировать опасные для жизни желудочковые аритмии.

Удлиненная фаза плато в ткани желудочков приводит к удлинению интервала QT. Такие пациенты склонны к триггерной активности из-за реактивации натриевых и кальциевых каналов (в ранние сроки после деполяризации). Триггерная активность в желудочках может привести к опасным для жизни желудочковым аритмиям.

Независимо от механизма, подход к немедленному клиническому лечению тахикардии зависит от того, узкий или широкий комплекс QRS. Если комплекс QRS узкий, то деполяризация желудочков должна происходить нормально по специализированным проводящим тканям сердца, и аритмия должна возникать в АВ-узле или над ним (суправентрикулярная) (рис.11).

Широкий комплекс QRS указывает на то, что активация желудочков не происходит нормально в специализированных проводящих тканях сердца. Тахикардия либо возникает в тканях желудочков, либо является суправентрикулярной тахикардией с абберантным проведением по системе Пуркинье или вспомогательным путям.

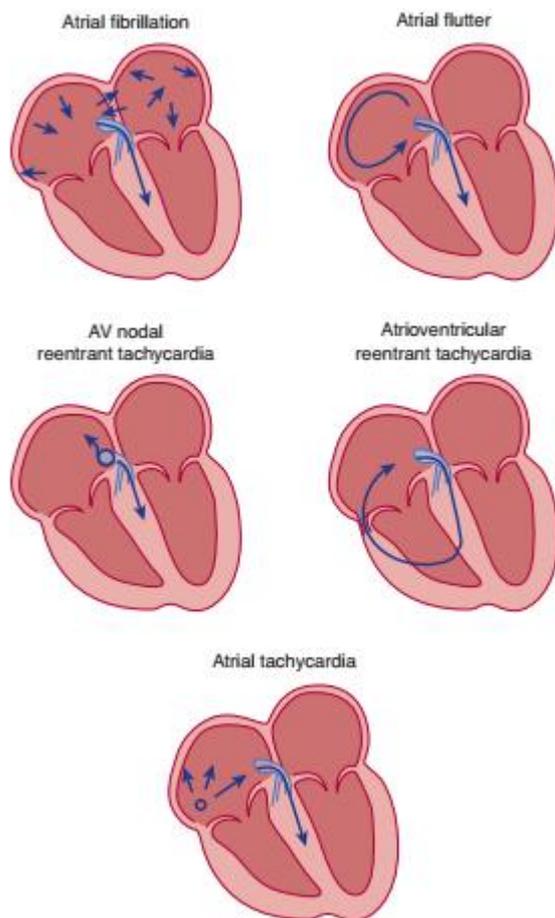


Рисунок 11 При суправентрикулярной тахикардии QRS узкий, потому что желудочки деполяризуются над нормальными специализированными проводящими тканями (светло-голубая область). Обычно встречаются пять возможных аритмий. Во-первых, при фибрилляции предсердий множественные микрореентрантные цепи могут приводить к хаотичной активации предсердий. Поскольку импульсы достигают АВ-узла через нерегулярные промежутки времени, деполяризация желудочков происходит неравномерно. Во-вторых, при трепетании предсердий макрореентрантный контур, проходящий вверх по межпредсердной перегородке и вниз по боковым стенкам, может активировать предсердия регулярным образом с частотой около 300 ударов в минуту. АВ-узел может проводить импульс только каждый второй или каждый третий удар, так что желудочки

деполяризуются при 150 или 100 ударах в минуту. При АВ-узловой реентрантной тахикардии в области АВ-узла существуют медленные и быстрые проводящие пути, и может формироваться микрореентрантная цепь. В-четвертых, при атриовентрикулярном реентри существует аномальное соединение между предсердием и желудочком, так что может быть сформирована макрореентрантная схема, в которой АВ-узел образует медленный путь, а аномальное атриовентрикулярное соединение - быстрый путь. Наконец, при предсердной тахикардии аномальный очаг предсердной активности в результате либо повторного входа, либо триггерной активности, либо аномального автоматизма может активировать предсердия регулярным образом.

Разработаны критерии для разграничения желудочковой и наджелудочковой тахикардии с аберрантным проведением.

Контрольные вопросы

1. Как работает механизм re-entery?
2. Какие изменения наблюдаются на ЭКГ при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта?
3. Чем отличаются друг от друга атриовентрикулярные блокады 1, 2 и 3 степени?

Тест 2

1. При отказе синусового узла (sinus arrest) компенсаторным ритмом 1 порядка является:

- A. нижнепредсердный ритм
- B. идиовентрикулярный ритм
- C. атриовентрикулярный ритм
- D. фибрилляция или трепетание предсердий

2. После спонтанного купирования узловой атриовентрикулярной тахикардии развилась пауза от последнего тахикардического комплекса до зубца р синусового ритма длительностью 2000 мс. Укажите, о чем она свидетельствует:

- A. наличие нарушения проведения в атриовентрикулярном узле
- B. наличие нарушения проведения по ножкам пучка Гиса
- C. наличие нарушения проведения по пучкам Бахмана, Горелля
- D. скрытой слабости синусового узла

3. Наиболее частые жалобы пациентов с атрио–вентрикулярными блокадами:

- A. приступы сердцебиений
- B. головокружения, синкопы
- C. боли в области сердца
- D. перебои в работе сердца
- E. пароксизмальное удушье

Ситуационная задача 1

Мужчина 25 лет поступил в больницу с головокружением и учащенным сердцебиением в течение последних 1,5 часов. В прошлом у него было четыре или пять эпизодов учащенного сердцебиения, но они длились всего несколько минут и проходили сами по себе. Эти приступы не были связаны с какой-либо конкретной деятельностью или диетой. Он отрицает наличие боли в груди. При физикальном обследовании у него отмечается тахикардия с частотой

сердечных сокращений 175 ударов в минуту и артериальным давлением 110/70 мм рт. ст. ЭКГ показывает тахикардию с узким комплексом при 175 ударах в минуту. Тахикардия внезапно прекращается, и пульс пациента снижается до 85 ударов в минуту. Повторная ЭКГ показывает синусовый ритм с коротким интервалом PR и широким QRS с нерезким восходящим импульсом (дельта-волна). У пациента диагностирован синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта.

Вопросы:

- A. Какое значение имеет дельта-волна на ЭКГ этого пациента?
- B. Как возникают реэнтрантные тахикардии в этом состоянии?
- C. Какие еще два механизма приводят к возникновению тахикардии?

Ситуационная задача 2

Больная М. 39 лет поступила в кардиологическое отделение с жалобами на одышку в покое, усиливающуюся при ходьбе, длительные постоянные ноющие боли в левой половине грудной клетки, перебои в работе сердца, слабость, сердцебиение, повышение температуры тела до 37,5⁰ С.

Из анамнеза: 2 недели назад перенесла ангину.

Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, умеренный акроцианоз. Лимфатические узлы не пальпируются. ЧД-21 в 1 минуту. Перкуторно над легкими –легочный звук, аускультативно везикулярное дыхание, хрипов нет. При осмотре периферических сосудов патологической пульсации не выявлено. Определяется пастозность голеней и стоп. Верхушечный толчок пальпируется в 5 межреберье на 1 см кнаружи от левой средне-ключичной линии. Границы относительной тупости сердца: правая - на 1,0 см кнаружи от правого края грудины, верхняя – на уровне 3 ребра, левая- на 1 см кнаружи от среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, I тон ослаблен на верхушке, экстрасистолия – 7-8 в 1 минуту. АД-110/70 мм рт.ст. На верхушке выслушивается систолический шум, ритм галопа. Пульс-94 в минуту, малый, мягкий, неритмичный, симметричный.

Живот мягкий, безболезненный. Регистрируется преждевременное появление уширенных (до 0,16 сек) комплексов QRS с полной компенсаторной паузой. Депрессия сегмента ST на 1 мм в стандартных и грудных отведениях. Снижен вольтаж основных зубцов.

На эхокардиограмме: левое предсердие-2,8 см, правый желудочек-2,8 см, левый желудочек: конечный диастолический размер-6 см, фракция выброса 47%. Гипокинезия передней и задней стенок левого желудочка.

Вопросы:

1. Оцените данные инструментальных методов исследования
2. Выделите синдромы, характерные для данного заболевания
3. Сформулируйте диагноз
4. Перечислите основные диагностические критерии (большие и малые). С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику?
5. Каковы принципы лечения данного заболевания?

3. СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Недостаточная насосная функция сердца, приводящая к застою жидкости в легких и периферических тканях, является общим конечным результатом многих сердечных заболеваний. Сердечная недостаточность (СН) встречается примерно у 3 миллионов человек в США; ежегодно регистрируется более 400 000 новых случаев. Клиническая картина очень разнообразна; у каждого отдельного пациента симптомы и признаки зависят от того, как быстро развивается сердечная недостаточность и вовлечен ли в нее левый, правый или оба желудочка.

3.1. Клиническая картина левожелудочковой недостаточности

Пациенты с левожелудочковой недостаточностью чаще всего жалуются на одышку (диспноэ), особенно в положении лежа (ортопноэ) или ночью (пароксизмальное ночное диспноэ). Кроме того, пациент может жаловаться на мокроту с примесью крови (кровохарканье) и иногда на боль в груди. Усталость, ноктурия и спутанность сознания также могут быть вызваны сердечной недостаточностью.

При физикальном осмотре у пациента обычно повышена частота дыхания и сердечных сокращений. Кожа может быть бледной, холодной и потной. При тяжелой сердечной недостаточности пальпация периферического пульса может выявить чередование сильных и слабых ударов (*pulsus alternans*). Аускультация легких выявляет аномальные звуки, называемые хрипами, которые описываются как "треск листьев". Кроме того, основания легочных полей могут быть притуплены при перкуссии. При осмотре сердца верхушечный толчок часто смещен латерально и устойчив. При аускультации сердца можно выслушать третий и четвертый сердечные шумы. Поскольку у многих пациентов с левожелудочковой недостаточностью также имеется сопутствующая недостаточность правого желудочка, могут присутствовать признаки правожелудочковой недостаточности (см. следующий раздел).

Этиология

Сердечная недостаточность - это патофизиологический комплекс, связанный с нарушением функции сердца и являющийся общим конечным пунктом для многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Существует множество возможных причин (табл. 1), и всегда необходимо искать конкретную причину сердечной недостаточности у конкретного пациента. В целом, сердечная недостаточность может быть вызвана (1) несоответствующей нагрузкой на сердце, такой как перегрузка объемом или перегрузка давлением; (2) ограничением наполнения сердца; (3) потерей миоцитов; или (4) снижением сократительной способности миоцитов. Любая из этих причин может инициировать развивающуюся последовательность событий, которые описаны далее.

Патофизиология

Патофизиология сердечной недостаточности сложна и должна быть понята на нескольких уровнях. Традиционно исследования фокусировались на гемодинамических изменениях в сердце, рассматривая его как изолированный орган. Однако в исследованиях сердечной недостаточности подчеркивается важность понимания изменений на клеточном уровне и нейро-гормональных взаимодействий между сердцем и другими органами тела.

А. Гемодинамические изменения С гемодинамической точки зрения сердечная недостаточность может возникать вследствие ухудшения систолической или диастолической функции или, чаще всего, сочетания обоих факторов. При систолической дисфункции изоволюмическая кривая систолического давления в зависимости от объема сердца смещается вниз. Это уменьшает ударный объем сердца с одновременным снижением сердечного выброса. Для поддержания сердечного выброса сердце может реагировать тремя компенсаторными механизмами: Во-первых, увеличение притока крови к сердцу (преднагрузка) может привести к усилению сокращения саркомеров (связь Франка-Старлинга). В зависимости "давление-объем" сердце работает

при a' вместо a , и ударный объем увеличивается, но за счет повышения конечного диастолического давления. Во-вторых, повышенное высвобождение катехоламинов может увеличить сердечный выброс за счет увеличения частоты сердечных сокращений и смещения систолической

| Таблица 1 Причины недостаточности левого желудочка. | Таблица 2 Патофизиологические изменения, связанные с сердечной недостаточностью. |
|---|---|
| Перегрузка объемом | Гемодинамические изменения |
| Регургитирующие клапаны (митральный или аортальный) | Снижение выброса (систолическая дисфункция) |
| Состояния с высокой пропускной способностью: анемия, гипертиреоз | Снижение наполнения (диастолическая дисфункция) |
| Перегрузка давлением | Нейрогормональные изменения |
| Системная гипертензия | Активация симпатической системы |
| Обструкция оттока: аортальный стеноз, асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки | Активация ренин-ангиотензиновой системы |
| Потеря мышцы | Высвобождение вазопрессина |
| Инфаркт миокарда при ишемической болезни сердца | Высвобождение цитокинов |
| Заболевания соединительной ткани: системная красная волчанка | Клеточные изменения |
| Потеря сократимости | Неэффективное управление внутриклеточным Ca^{2+} |
| Яды: алкоголь, кобальт, доксорубин | Адренергическая десенсибилизация |
| Инфекции: вирусные, бактериальные | Гипертрофия миоцитов |
| Генетические мутации клеточной архитектуры или белков саркомера | Резпрессия белков фетального фенотипа |
| Ограничение наполнения | Гибель клеток (апоптоз) |
| Митральный стеноз | Фиброз |
| Заболевания перикарда: констриктивный перикардит и тампонада перикарда | |
| Инфильтративные заболевания: амилоидоз | |

изоволюметрической кривой влево. Наконец, сердечная мышца может гипертрофироваться, и объем желудочка может увеличиться, что сдвигает диастолическую кривую вправо. Хотя каждый из этих компенсаторных механизмов может временно поддерживать сердечный выброс, возможности

каждого из них ограничены, и если основная причина систолической дисфункции не лечится, сердце в конечном итоге отказывает.

При диастолической дисфункции положение систолической изоволюмической кривой остается неизменным (сократительная способность миоцитов сохранена). Однако кривая диастолического давления-объема смещается влево, что сопровождается повышением конечного диастолического давления в левом желудочке и симптомами сердечной недостаточности. Диастолическая дисфункция может наблюдаться при любом заболевании, вызывающем снижение расслабления, уменьшение эластической отдачи или повышение жесткости желудочка. Гипертония часто приводит к компенсаторному увеличению толщины стенок левого желудочка, что может вызвать диастолическую дисфункцию, изменяя все три параметра. Недостаточное кровоснабжение миоцитов (ишемия) также может вызвать диастолическую дисфункцию за счет уменьшения расслабления. При тяжелой ишемии, как при инфаркте миокарда, может произойти необратимое повреждение миоцитов с замещением сократительных клеток фиброзом, что приведет к систолической дисфункции. У большинства пациентов симптомы сердечной недостаточности обусловлены сочетанием систолической и диастолической дисфункции.

В. *Нейрогормональные изменения* После травмы сердца (табл.1) наблюдается повышенная секреция эндогенных нейрогормонов и цитокинов. Первоначально повышенная активность адренергической системы и ренин-ангиотензиновой системы обеспечивает компенсаторную реакцию, поддерживающую перфузию жизненно важных органов. Однако со временем эти изменения могут привести к прогрессирующему ухудшению сердечной функции.

Повышение симпатической активности происходит на ранних стадиях развития сердечной недостаточности. Повышение уровня норадреналина в плазме крови приводит к увеличению сократительной способности сердца и

учащению сердечных сокращений, что вначале помогает поддерживать сердечный выброс. Однако дальнейшее повышение уровня приводит к увеличению преднагрузки (в результате сужения венозных сосудов) и постнагрузки (в результате сужения артериальных сосудов), что может усугубить сердечную недостаточность. Кроме того, симпатическая гиперактивность вызывает пагубные клеточные изменения, которые обсуждаются в следующем разделе. Снижение почечного артериального давления стимулирует высвобождение ренина и увеличивает выработку ангиотензина II. Ангиотензин II и симпатическая активация вызывают эфферентную гломерулярную артериолярную вазоконстрикцию, которая помогает поддерживать скорость гломерулярной фильтрации, несмотря на снижение сердечного выброса. Ангиотензин II стимулирует синтез альдостерона, что приводит к резорбции натрия и экскреции калия почками. Однако начинается порочный круг, поскольку продолжающаяся гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы приводит к выраженной вазоконстрикции, увеличению постнагрузки и дальнейшему снижению сердечного выброса и скорости гломерулярной фильтрации.

Сердечная недостаточность связана с повышенным выделением вазопрессина из задней доли гипофиза. Вазопрессин - еще один мощный вазоконстриктор, который также способствует реабсорбции воды в почечных канальцах.

Сердечная недостаточность связана с выбросом цитокинов и других циркулирующих пептидов. Цитокины - это гетерогенное семейство белков, которые выделяются макрофагами, лимфоцитами, моноцитами и эндотелиальными клетками в ответ на повреждение. Интерлейкины (ILs) и фактор некроза опухоли (TNF) - две основные группы цитокинов, которые могут играть важную патофизиологическую роль при сердечной недостаточности. У пациентов с сердечной недостаточностью обнаружена регуляция гена, ответственного за TNF, с сопутствующим повышением уровня

TNF в плазме крови. TNF, по-видимому, играет важную роль в цикле гипертрофии миоцитов и гибели клеток (апоптозе), описанном в следующем разделе. Предварительные данные *in vitro* позволяют предположить, что IL-1 может ускорять гипертрофию миоцитов. Другим пептидом, важным для опосредования некоторых патофизиологических эффектов, наблюдаемых при сердечной недостаточности, является мощный вазоконстриктор эндотелин, который высвобождается из эндотелиальных клеток. Предварительные данные свидетельствуют о том, что избыточное высвобождение эндотелина может быть причиной гипертензии в легочных артериях, наблюдаемой у пациентов с левожелудочковой сердечной недостаточностью. Эндотелин также связан с ростом миоцитов и депонированием коллагена в интерстициальном матриксе.

С. Клеточные изменения - патофизиологические изменения на клеточном уровне очень сложны и включают изменения в работе Ca^{2+} , адренергических рецепторов, сократительного аппарата и структуры миоцитов.

При сердечной недостаточности замедляется как доставка Ca^{2+} к сократительному аппарату, так и обратный захват Ca^{2+} саркоплазматическим ретикуломом. Некоторые исследователи сообщают о снижении уровня рибонуклеиновой кислоты (мРНК) для специализированных каналов высвобождения Ca^{2+} . Аналогично, в миоцитах из неработающих сердец снижен уровень мРНК двух белков саркоплазматического ретикулула - фосфоламбана и Ca^{2+} -АТФазы.

В сердце человека обнаружены два основных класса адренергических рецепторов. Альфа-адренергические рецепторы важны для индукции гипертрофии миокарда; уровень α_1 -рецепторов несколько повышен при сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность связана со значительной десенситизацией β -адренергических рецепторов в результате хронической симпатической активации. Этот эффект опосредован снижением

регуляции P1 - адренергических рецепторов, расщеплением пути передачи сигнала и повышением уровня ингибирующих G-белков. Все эти изменения приводят к дальнейшему снижению сократительной способности миоцитов.

Сердечные миоциты не могут пролиферировать после того, как они созрели до взрослой формы. Однако в них происходит постоянный оборот сократительных белков, составляющих саркомеру. В ответ на гемодинамические стрессы, связанные с сердечной недостаточностью, ангиотензин II, TNF, норадреналин и другие молекулы индуцируют синтез белка через внутриядерные медиаторы генной активности, такие как c-fos, c-jun и c-myc. Это вызывает гипертрофию миоцитов с увеличением числа саркомеров и реэкспрессией фетальных и неонатальных форм миозина и тропонина. Активация этой примитивной программы приводит к развитию больших миоцитов, которые не могут нормально сокращаться и имеют сниженную АТФазную активность.

Сердце увеличивается в ответ на продолжающийся гемодинамический стресс. Изменения размера и формы миокарда, связанные с сердечной недостаточностью, в совокупности называются ремоделированием левого желудочка. Этот процесс опосредуется несколькими тканевыми изменениями. Во-первых, сердечная недостаточность связана с потерей миоцитов в результате процесса, называемого апоптозом (запрограммированной клеточной смертью). В отличие от процесса некроза, апоптотические клетки первоначально демонстрируют уменьшение объема клетки без нарушения клеточной мембраны. Однако по мере продолжения процесса апоптоза миоцит в конечном итоге погибает, а в миокарде остаются "дыры". Потеря миоцитов приводит к увеличению нагрузки на оставшиеся миоциты. Процесс апоптоза ускоряется под воздействием пролиферативных сигналов, стимулирующих гипертрофию миоцитов, таких как TNF. Хотя апоптоз является нормальным процессом, необходимым для органов, состоящих из пролиферирующих клеток, в сердце апоптоз запускает порочный круг, в котором гибель клеток

вызывает увеличение стресса, что приводит к гипертрофии и дальнейшему ускорению апоптоза.

Вторым изменением тканей, наблюдаемым при сердечной недостаточности, является увеличение количества фиброзной ткани в интерстициальных пространствах сердца. Отложение коллагена связано с активацией фибробластов и гибелью миоцитов. Высвобождение эндотелина приводит к интерстициальному отложению коллагена. Увеличение количества соединительной ткани повышает жесткость камеры и смещает кривую диастолического давления и объема влево.

Наконец, сердечная недостаточность связана с постепенным расширением желудочка. За этот процесс может отвечать "соскальзывание" миоцитов в результате активации коллагеназ, разрушающих коллагеновую сеть.

Клинические проявления

А. Симптомы

1. Одышка, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка - Хотя многие детали



физиологических механизмов ощущения одышки неясны, провоцирующим фактором, вероятно, является повышение давления в легочных капиллярах вследствие повышения давления в левом желудочке и предсердиях. Повышение давления в легочных

капиллярах относительно онкотического давления плазмы вызывает перемещение жидкости в интерстициальные пространства легких (отек легких), что можно увидеть на рентгенограмме грудной клетки (рис.12).

Рисунок 12. Рентгенограмма грудной клетки с задней стороны у мужчины с острым отеком легких, возникшим в результате левожелудочковой недостаточности. Обратите внимание на плотность крыльев летучей мышцы, увеличение сердца, увеличение размеров сосудов верхней доли и легочный венозный застой.

Интерстициальный отек, вероятно стимулирует юкстакапиллярные J-рецепторы, что, в свою очередь, вызывает рефлекторное поверхностное и учащенное дыхание. Замещение воздуха в легких кровью или интерстициальной жидкостью может привести к снижению жизненной емкости, рестриктивной физиологии и захвату воздуха в результате закрытия мелких дыхательных путей. Работа дыхания увеличивается, когда пациент пытается расправить ригидные легкие, что может привести к усталости дыхательных мышц и ощущению одышки. Изменения в распределении вентиляции и перфузии приводят к относительной вентиляционно-перфузионной диспропорции с последующим увеличением альвеолярно-артериального градиента O_2 , гипоксемией и увеличением мертвого пространства. Отек стенок бронхов может привести к обструкции мелких дыхательных путей и вызвать хрипы ("сердечная астма"). Одышка возникает в лежачем положении (ортопноэ) из-за уменьшения скопления крови в конечностях и брюшной полости, а поскольку пациент работает на крутом участке кривой диастолического давления-объема, любое увеличение возврата крови приводит к заметному повышению давления в желудочках. Пациенты обычно учатся минимизировать ортопноэ, если спят, подперев верхнюю часть тела двумя или более подушками. Внезапное возникновение тяжелой дыхательной недостаточности ночью - пароксизмальной ночной одышки - вероятно, происходит из-за снижения адренергической поддержки функции желудочков, которое происходит во время сна, увеличения возврата крови, описанного ранее, и нормальной ночно-суточной депрессии дыхательного центра.

2. Усталость, спутанность сознания - усталость, вероятно, возникает из-за неспособности сердца снабжать скелетные мышцы необходимым количеством крови. Спутанность сознания может возникать при

прогрессирующей сердечной недостаточности из-за недостаточного кровоснабжения головного мозга.

3. **Ноктурия** - сердечная недостаточность может приводить к снижению перфузии почек днем, когда пациент находится в вертикальном положении, которая нормализуется только ночью, когда пациент находится в лежачем положении, с последующим диурезом.

4. **Боли в груди** - если причиной недостаточности является заболевание коронарных артерий, у пациентов могут возникать боли в груди, обусловленные ишемией (стенокардия). Кроме того, даже при отсутствии ишемии острая сердечная недостаточность может вызывать боль в груди по неизвестным механизмам.

Физический осмотр

1. **Хрипы, плевральный выпот** - увеличение количества жидкости в альвеолярных пространствах в результате описанных ранее механизмов может выслушиваться в виде хрипов. Повышенное капиллярное давление также может вызывать скопление жидкости в плевральных пространствах.

2. **Смещенный и устойчивый апикальный импульс** - у большинства людей сокращение сердца может быть оценено при осторожной пальпации грудной стенки (верхушечный толчок). В норме верхушечный толчок ощущается по средней ключичной линии в четвертом или пятом межреберном промежутке и прощупывается только во время первой части систолы. Когда апикальный импульс ощущается во время второй части систолы, он является устойчивым. Устойчивые импульсы свидетельствуют об увеличении объема или массы. Кроме того, когда объем левого желудочка увеличивается в качестве компенсаторного механизма сердечной недостаточности, апикальный импульс смещается латерально.

3. **Третий сердечный звук (S3)** - это низкий звук, который слышен во время быстрого наполнения желудочка в ранней диастоле (рис. 19А). Точный механизм, ответственный за возникновение третьего сердечного не известен,

но, по-видимому, этот звук возникает либо в результате внезапного замедления движения крови при достижении упругих тических границ желудочковой камеры, либо в результате фактического удара стенки желудочка о грудную стенкой. Хотя третий сердечный звук является нормальным для детей и молодых людей, он редко выслушивается у здоровых взрослых старше 40 лет. У таких людей наличие третьего сердечного звука является почти патогномичным признаком венозно-желудочковой недостаточности. Увеличение конечного систолического объема и давления, характерное для неполноценного сердца, вероятно, является причиной появления третьего сердечного звука. Когда он возникает из-за левожелудочковой недостаточности, третий сердечный звук обычно лучше всего слышен на верхушке. Он может присутствовать у пациентов как с диастолической, так и с систолической дисфункцией.

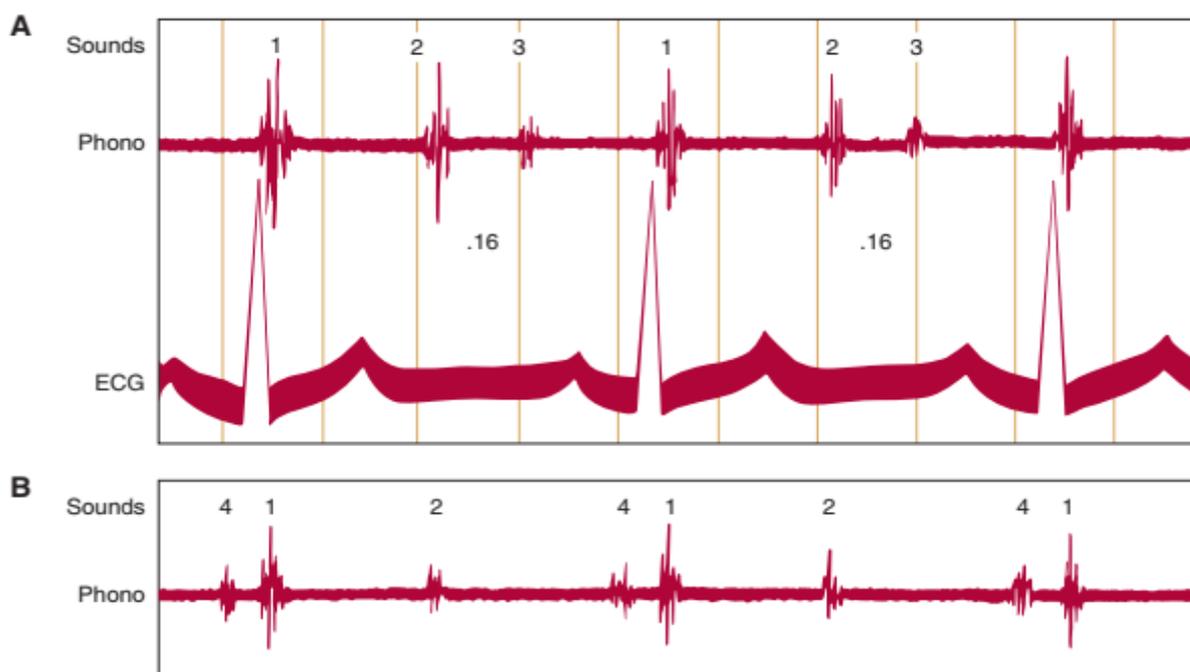


Рисунок 13 А: Фонокардиограмма, показывающая типичный третий сердечный звук (S3). Он следует за вторым звуком (S2) на 0,16 с. Б: Фонокардиограмма, показывающая четвертый сердечный звук (S4) и его связь с первым звуком (S1).

4. **Четвертый сердечный звук (S4)** - в норме звуки, возникающие при сокращении предсердий, не выслушиваются. Однако при повышенной

жесткости желудочка иногда можно выслушать низкочастотный звук в конце диастолы, возникающий одновременно с сокращением предсердий (рис.13В). Как и в случае с третьим сердечным шумом, точный механизм возникновения четвертого сердечного шума не известен. Однако, вероятно, он возникает в результате внезапного замедления движения крови в неподатливом желудочке или при внезапном ударе жесткого желудочка о грудную стенку. Лучше всего он слышен латерально над верхушкой в точке максимального импульса, особенно когда пациент частично перевернут на левый бок. Четвертый сердечный звук обычно выслушивается у любого пациента с сердечной недостаточностью, обусловленной диастолической дисфункцией.

5. Бледная, холодная и потная кожа - у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью часто наблюдается периферическая вазоконстрикция, которая поддерживает приток крови к центральным органам и голове. В некоторых случаях кожа кажется сумрачной из-за снижения содержания кислорода в венозной крови в результате повышенного извлечения кислорода из периферических тканей, получающих низкий кровоток. Потоотделение возникает из-за того, что тепло тела не может быть отведено через суженное сосудистое русло кожи.

3.2. Клиническая картина правожелудочковой недостаточности

Симптомы правожелудочковой недостаточности включают одышку, отеки ног и боль в животе.

Результаты физикального обследования схожи с таковыми при левожелудочковой недостаточности, но в другом положении, поскольку правый желудочек анатомически находится впереди и справа от левого желудочка (рис.1). У пациентов с правожелудочковой недостаточностью может быть третий сердечный звук, выслушиваемый лучше всего на границе грудины, или устойчивое систолическое выпячивание грудины. При осмотре шеи выявляется повышенное яремное венозное давление. Поскольку наиболее частой причиной правожелудочковой недостаточности является

левожелудочковая недостаточность, признаки левожелудочковой недостаточности также часто присутствуют.

Этиология

Правожелудочковая недостаточность может быть вызвана несколькими причинами. Как уже говорилось, левожелудочковая недостаточность может вызвать правожелудочковую недостаточность из-за повышенной постнагрузки на правый желудочек. Повышенная постнагрузка также может быть вызвана аномалиями легочных артерий или капилляров. Например, повышенный поток из врожденного шунта может вызвать реактивное сужение легочной артерии, увеличение постнагрузки на правый желудочек и, в конечном итоге, правожелудочковую недостаточность. Правожелудочковая недостаточность может возникнуть как следствие легочного заболевания (cor pulmonale) из-за разрушения легочного капиллярного русла или вызванной гипоксией вазоконстрикции пульмонарных артериол. Правожелудочковая недостаточность также может быть вызвана ишемией правого желудочка, обычно при инфаркте миокарда нижней стенки (табл. 3).

Патофизиология

Патофизиология правожелудочковой недостаточности сходна с той, что описана для левого желудочка. Могут присутствовать как систолические, так и диастолические аномалии правого желудочка, которые обычно возникают из-за несоответствующей нагрузки на желудочек или первичной потери сократимости миоцитов. Пациенты с изолированной правожелудочковой недостаточностью (легочная гипертензия, cor pulmonale) могут иметь механическую причину левожелудочковой недостаточности. Межжелудочковая перегородка обычно прогибается в сторону тонкостенного правого желудочка с более низким давлением. Когда давление в правом

Таблица 3 Причины правожелудочковой недостаточности.

| |
|---|
| Левосторонняя недостаточность |
| Прекапиллярная обструкция |
| Врожденная (шунты, обструкция) |
| Идиопатическая легочная гипертензия |
| Первичная правожелудочковая недостаточность |
| Инфаркт правого желудочка |
| Cog pulmonale |
| Индуцированная гипоксией вазоконстрикция |
| Эмболия легочной артерии |
| Хроническая обструктивная болезнь легких |

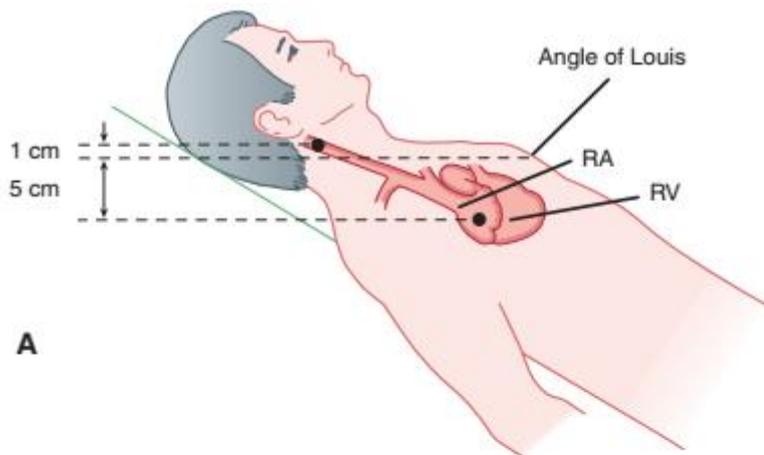
желудочке повышается по сравнению с левым, межжелудочковая перегородка может прогибаться влево и препятствовать эффективному наполнению левого желудочка, что может привести к легочному застою. В редких случаях прогибание может быть настолько сильным, что отток из левого желудочка может быть частично затруднен.

Клинические проявления

А. Одышка - при левожелудочковой недостаточности пациенты могут испытывать одышку из-за отека легких, как обсуждалось ранее. У пациентов с правосторонней недостаточностью, обусловленной легочным заболеванием, одышка может быть проявлением основного заболевания (например, легочной эмболии, хронической обструктивной болезни легких). У некоторых пациентов с правожелудочковой недостаточностью закупорка печеночных вен с образованием асцита может нарушать нормальную диафрагмальную функцию и способствовать возникновению одышки. Кроме того, снижение правостороннего сердечного выброса само по себе может вызвать ацидоз, гипоксию и воздушный голод. Если причиной правосторонней недостаточности является левосторонний порок, например митральный стеноз, развитие правосторонней сердечной недостаточности иногда может

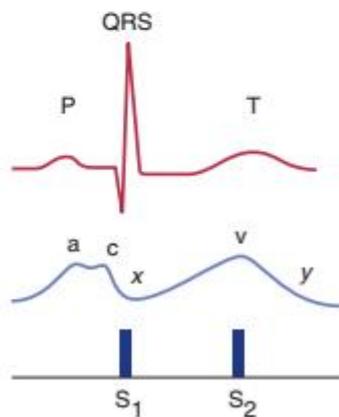
ослабить симптомы отека легких из-за снижения нагрузки на левый желудочек.

В. Повышенное яремное венозное давление Положение венозной пульсации внутренней яремной вены можно определить при осмотре шеи (рис.14А). Вертикальное расстояние над сердцем, на котором наблюдается



венозная пульсация, является оценкой давления в правом предсердии или

А



В

Рисунок 14 А: Исследование яремного венозного пульса и оценка венозного давления. (RA - правое предсердие; RV - правый желудочек). В: Волновые формы яремного венозного давления по отношению к электрокардиограмме (P-волна, QRS и T-волна) и первому и второму сердечным звукам (S1 и S2). Нижняя точка x-спуска совпадает с первым сердечным шумом (S1). Волна v возникает сразу после атикального импульса и

одновременно с выслушиванием второго сердечного шума (S2).

центрального венозного давления. Поскольку положение правого предсердия не может быть точно определено, высота яремной венозной пульсации измеряется относительно угла Луи на грудице. Давление в правом предсердии можно приблизительно определить, прибавив 5 см к высоте венозного столба (поскольку правое предсердие находится примерно на 5 см ниже угла). Пульсация яремных вен обычно наблюдается менее чем на 7 см выше правого предсердия.

Повышенное давление в предсердиях наблюдается в любом случае, когда это расстояние превышает 10 см. Повышенное давление в предсердиях указывает на то, что преднагрузка желудочка достаточна, но функция желудочков снижена, и жидкость накапливается в венозной системе. К другим причинам повышения яремного давления, помимо сердечной недостаточности, относятся тампонада перикарда, констриктивный перикардит и массивная тромбоэмболия легочной артерии.

Помимо относительного положения, можно оценить отдельные формы волн яремного венозного пульса. Можно выделить три положительные волны (а, с и v) и две отрицательные (х и у) (рис.14В). Волна а вызвана передачей давления на правое предсердие в результате сокращения предсердий. Волна с обычно отсутствует при обследовании; считается, что она возникает из-за выбухания трехстворчатого клапана во время изоволюмического сокращения правого желудочка. Х-спуск, как полагают, обусловлен расслаблением предсердий и смещением вниз трехстворчатого кольца во время систолы. Волна v возникает из-за продолжающегося наполнения правого предсердия во время последней части систолы. Как только открывается трехстворчатый клапан, кровь поступает в правый желудочек и начинается спад у. Оценка отдельных форм волн станет особенно важной, когда речь пойдет о заболеваниях перикарда.

Контрольные вопросы:

- 1. Каковы клинические проявления левожелудочковой сердечной недостаточности (ЛЖН)? Правожелудочковой недостаточности?*
- 2. Какие четыре общие категории охватывают почти все причины ХСН?*
- 3. Объясните различия между патофизиологией сердечной недостаточности, обусловленной систолической и диастолической дисфункцией.*
- 4. Каковы основные клинические проявления и осложнения левосторонней и правосторонней сердечной недостаточности?*

Тест 3

1. Сократимость сердца увеличивается:

- A. с увеличением концентрации внутриклеточного натрия
- B. с увеличением концентрации внутриклеточного калия
- C. с увеличением концентрации внутриклеточного кальция
- D. с увеличением концентрации внутриклеточной фосфодиэстеразы

2. Величина преднагрузки для правого желудочка определяется прежде всего:

- A. конечным диастолическим объемом правого желудочка
- B. скоростью наполнения полости желудочка
- C. давлением крови в легочной артерии
- D. гипертрофией правого желудочка

3. Величина постнагрузки на сердце возрастает:

- A. с увеличением конечного диастолического объема желудочков
- B. с увеличением давления крови в аорте или легочной артерии
- C. с увеличением сократимости сердца
- D. с увеличением ЧСС

Ситуационная задача 3

В клинику обратилась 66-летняя женщина с одышкой, отеками ног и усталостью. Она давно страдает диабетом 2 типа и гипертонией, но до недавнего времени могла ежедневно гулять с друзьями. В последний месяц прогулки стали более трудными из-за одышки и усталости. Она также иногда просыпается посреди ночи из-за одышки и вынуждена приподниматься на трех подушках. При физикальном обследовании у пациентки отмечается тахикардия с частотой сердечных сокращений 110 ударов в минуту и артериальным давлением 105/70 мм рт. ст. При осмотре легких отмечаются мелкие трещины на вдохе в обоих основаниях. При осмотре сердца отмечается наличие третьего и четвертого сердечных шумов и расширение яремных вен. У нее точечный отек 2+ до колен с обеих

сторон. ЭКГ показывает синусовый ритм с частотой 110 ударов в минуту и волнами Q в передних отведениях. Эхокардиограмма показывает уменьшение подвижности стенок передней стенки сердца и фракцию выброса 25 %. У пациентки диагностирована систолическая сердечная недостаточность, вероятно, вторичная по отношению к немому инфаркту миокарда.

Вопросы:

- A. Каковы четыре основных механизма, которые могут привести к сердечной недостаточности? Какие из них действуют в данном случае?
- B. В чем разница между систолической и диастолической дисфункцией?
- C. Каковы причины одышки, пробуждения посреди ночи и необходимости опираться на три подушки?

Любой патологический процесс, создающий турбулентный поток в сердце или крупных сосудах, может вызвать шум. Например, дефект межжелудочковой перегородки сопровождается систолическим шумом из-за аномального межжелудочкового соединения и разницы давления между левым и правым желудочками; незаращение протока артериолы сопровождается непрерывным шумом из-за стойкого соединения между легочной артерией и аортой. Однако основной причиной сердечных шумов являются поражения клапанов. Таким образом, понимание сердечных шумов позволяет понять патофизиологические процессы, лежащие в основе конкретных поражений клапанов.

Сердечные шумы могут быть как систолическими, так и диастолическими. Во время систолы, когда левый желудочек сокращается, аортальный клапан открыт, а митральный - закрыт. Турбулентный поток может возникать либо из-за некомпетентности митрального клапана, приводящей к регургитации крови обратно в предсердие, либо из-за сужения аортального клапана. В диастоле ситуация обратная, левый желудочек наполняется через открытый митральный клапан, а аортальный клапан закрыт. Турбулентный поток возникает при сужении митрального клапана или некомпетентности аортального клапана. Стеноз клапанов обычно развивается медленно, с течением времени; поражения, вызывающие регургитацию клапанов, могут быть как хроническими, так и острыми.

4.1. Клиническая картина аортального стеноза

При всех причинах аортального стеноза обычно наблюдается длительный латентный период медленно нарастающей обструкции до появления симптомов и поздний (*tardus*) по отношению к апикальному толчку. При пальпации грудной клетки выявляется апикальный толчок, смещенный

вбок и устойчивый. При аускультации выслушивается среднесистолический шум, наиболее громкий у основания сердца, часто с иррадиацией в грудинную выемку и шею. В зависимости от причины аортального стеноза сразу после первого сердечного шума может выслушиваться четкий, относительно высокочастотный аортальный звук выброса. Наконец, часто присутствует четвертый сердечный звук (S4).

Этиология

Различные причины аортального стеноза перечислены и описаны в табл. 4.

Патофизиология

Таблица 4 Причины аортального стеноза

| Тип | Патология | Клиническая картина |
|----------------|--|--|
| Врожденный | Клапан может быть одностворчатым, двустворчатым или трехстворчатым с частично сросшимися створками. Аномальное течение может привести к фиброзу и кальцификации створок. | Симптомы заболевания обычно появляются в возрасте до 30 лет. |
| Ревматическое | Воспаление тканей приводит к склеиванию и сращению комиссур. Фиброз и кальцификация кончиков створок могут возникнуть из-за продолжающегося турбулентного потока. | Симптомы обычно проявляются в возрасте от 30 до 70 лет. Часто клапан также бывает регургитантным. Часто встречается сопутствующее заболевание митрального клапана. |
| Дегенеративный | Створки становятся негибкими из-за отложения кальция в основаниях. Кончики створок остаются относительно нормальными. | Наиболее вероятная причина аортального стеноза у пациентов старше 70 лет. Особенно часто встречается у пациентов с диабетом или гиперхолестеринемией. |

Нормальная площадь аортального клапана составляет примерно 3,5-4,0 см². Критический аортальный стеноз обычно наблюдается, когда площадь составляет менее 0,8 см². В этот момент систолический градиент между левым желудочком и аортой может превышать 150 мм рт. ст., и у большинства

пациентов возникают симптомы (рис.16А). Фиксированная обструкция оттока создает большую постнагрузку на желудочек. При физикальном обследовании пальпация сонной артерии вверх обнаруживает пульсацию (pulsus), которая одновременно является уменьшенной (parvus) репликацией саркомеров. Эти компенсаторные изменения, называемые "концентрической гипертрофией", уменьшают увеличение напряжения стенок, наблюдаемое при аортальном стенозе (см.

Аортальная регургитация). Анализ петель "давление-объем" показывает, что для поддержания ударного объема и из-за снижения податливости желудочков значительно повышается конечное диастолическое давление в левом желудочке. Утолщение желудочка приводит к появлению заметной

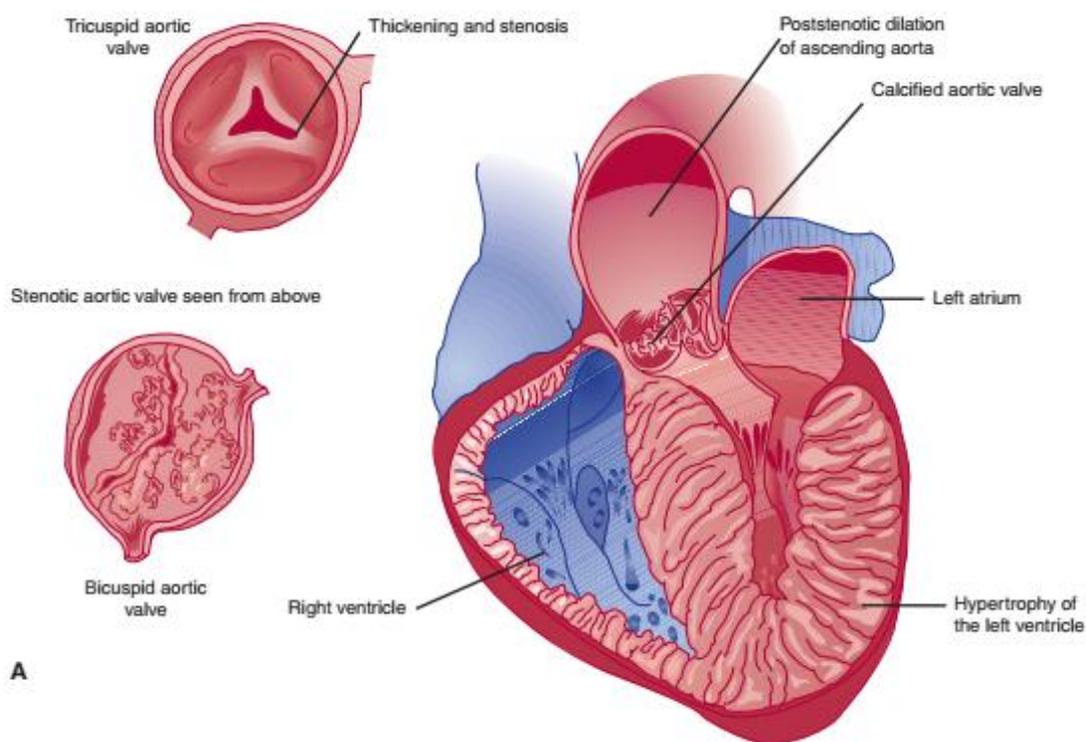


Рисунок 16 Аортальный стеноз. А: Рисунок левой половины сердца в левом передне-боковом ракурсе, демонстрирующий анатомические особенности аортального стеноза. Обратите внимание на увеличенные структуры: левый желудочек (утолщен); постстенотическое расширение аорты.

волны "а" на трассировках давления в левом предсердии, поскольку наполнение желудочка становится более зависимым от сокращения предсердий.

Клинические проявления

А. Симптомы

1. **Стенокардия** Стенокардия может возникать по нескольким причинам. Во-первых, примерно половина всех пациентов с аортальным стенозом имеют значительное сопутствующее заболевание коронарных артерий. Даже при отсутствии значительного заболевания коронарных артерий сочетание повышенной потребности в кислороде из-за гипертрофии желудочков и снижения наддува в результате чрезмерного сдавливания сосудов может привести к относительной ишемии миоцитов. Наконец, сообщалось об обструкции коронарных артерий кальциевыми эмболами, возникающими из кальцинированного стенотического аортального клапана, хотя это редкая причина стенокардии.

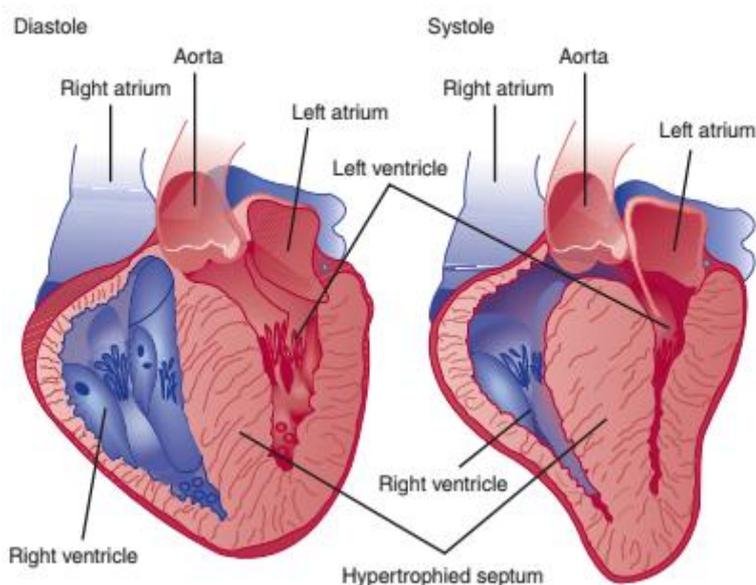
2. **Синкопальная состояния** - при аортальном стенозе обычно обусловлены снижением церебральной перфузии из-за фиксированной обструкции, но могут также возникать из-за преходящих предсердных аритмий с потерей эффективного вклада предсердий в наполнение вен желудочков. Кроме того, аритмии, возникающие в тканях желудочков, чаще встречаются у пациентов с аортальным стенозом и могут вызывать обмороки.

3. **Сердечная недостаточность** - (см. предыдущее обсуждение "Сердечная недостаточность"). Прогрессирующее увеличение конечного диастолического давления левого желудочка может привести к повышению легочного венозного давления и отеку легких.

В. Физикальный осмотр Из-за фиксированного препятствия для кровотока восходящий каротидный толчок снижен и запаздывает. Гипертрофия левого желудочка приводит к смещению верхушечного толчка в боковом направлении и его продолжительности. Повышенная зависимость от сокращения предсердий ответственна за выраженный S4. Поток через ограниченное отверстие приводит к среднесистолическому шуму. Шум обычно лучше всего слышен в основании сердца, но часто распространяется на шею и

верхушку. Обычно он проявляется как шум крещендо-декрещендо, и, в отличие от митральной регургитации, первый и второй сердечные шумы легко выслушиваются. По мере усугубления сужения аортального клапана шум достигает пика позже в систолу. При наличии кальцинированных створок шум, как правило, более жесткий. Звук выброса из аорты, вызванный внезапной проверкой створок при их открытии, слышен только тогда, когда створки остаются достаточно подвижными, как при врожденном пороке клапанов.

Хотя обструкция кровотока из левого желудочка обычно обусловлена клапанной патологией, обструкция также может возникать выше или ниже клапана и проявляться примерно так же, как и клапанный аортальный стеноз. Мембранозная полочка, частично препятствующая кровотоку непосредственно над клапаном в аорте, иногда может присутствовать с рождения. При таком состоянии систолический шум обычно лучше всего выслушивается в первом межпредсердном промежутке у правой границы грудины. Субвальвулярный стеноз может возникать у некоторых пациентов, у которых развивается тяжелая гипертрофия сердца (рис.17). Эта хорошо узнаваемая клиническая картина - гипертрофическая кардиомиопатия - также может быть подтверждена систолическим шумом крещендо-декрещендо, отмечаемым при физикальном обследовании. Однако обструкция путей оттока при гипертрофической кардиомиопатии носит динамический характер, причем обструкция усиливается при снижении преднагрузки из-за уменьшения внутрижелудочкового объема. По этой причине, если заставить пациента встать или выполнить маневр Вальсальвы (экспираторное усилие при закрытой глотке), оба из которых уменьшают венозный возврат, вызывают усиление шума. Оба этих маневра вызывают уменьшение шума, вызванного стенозом клапана, поскольку через стенозированный аортальный клапан протекает меньший абсолютный объем крови.



Кардинальные признаки:

Гипертрофия левого желудочка (особенно перегородки), диастолическая дисфункция; систолическая обструкция оттока, систолическое переднее движение митрального клапана; чрезмерное опорожнение левого желудочка.

Изменяемые факторы:

Тяжесть заболевания; уровень периферического сопротивления; низкое сопротивление и низкий объем крови приводят к обструкции.

Рисунок 17 Гипертрофическая кардиомиопатия (вид слева сбоку). Показаны основные признаки.

4.2. Клиническая картина аортальной регургитации

Аортальная регургитация может быть как хронической, так и острой. При хронической аортальной регургитации существует длительный латентный период, в течение которого пациент остается бессимптомным, поскольку сердце реагирует на объемную нагрузку. Когда компенсаторные механизмы не срабатывают, проявляются симптомы левосторонней недостаточности. При острой аортальной регургитации компенсаторные механизмы не успевают включиться, поэтому одышка, отек легких и гипотензия - часто с сердечно-сосудистым коллапсом - возникают внезапно.

При физикальном обследовании пациентов с хронической аортальной регургитацией выявляется гипердинамический (стучащий) пульс. Апикальный импульс гипердинамичен и смещен латерально. При аускультации можно выслушать три шума: ранний диастолический шум с высоким тоном, диастолический шум, называемый шумом Остина-Флинта, и систолический шум. Часто присутствует третий сердечный шум. Однако при острой аортальной регургитации периферические признаки часто отсутствуют, и во многих случаях импульс левого желудочка нормальный. При аускультации диастолический шум намного мягче, а шум Остина-Флинта,

если он присутствует, короткий. Первый сердечный звук мягкий, иногда отсутствует.

Этиология

Острая и хроническая аортальная регургитация может быть обусловлена как клапанной патологией, так и патологией корня аорты

Патофизиология Аортальная регургитация создает объемную нагрузку на левое вентиляционное колесо, поскольку во время диастолы кровь поступает в желудочек как из левого предсердия, так и из аорты. Если регургитация развивается медленно, сердце отвечает на повышение диастолического давления удлинением волокон и последовательным повторением саркомеров, что приводит к увеличению объема желудочка. Поскольку систолическое давление остается относительно неизменным, повышенное напряжение стенок по закону Лапласа может быть компенсировано дополнительным увеличением толщины стенок. Эта реакция, "эксцентрическая гипертрофия", названная так потому, что полость желудочка увеличивается в грудной клетке и становится эксцентрической по отношению к своему нормальному положению, объясняет разную геометрию желудочков, наблюдаемую у пациентов с аортальной регургитацией по сравнению с пациентами с аортальным стенозом (концентрическая гипертрофия, вызванная перегрузкой систолическим давлением).

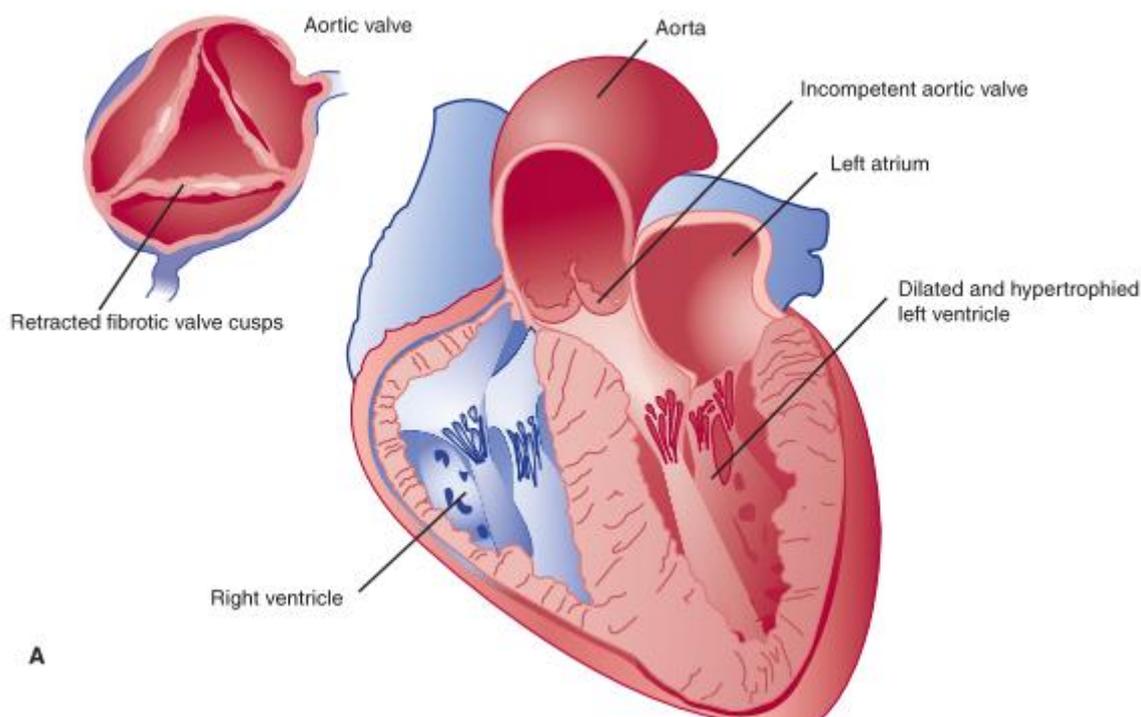


Рисунок 18 Аортальная недостаточность (регрurgитация). А: Рисунок левой половины сердца в левой передней косой проекции, показывающий анатомические особенности аортальной недостаточности. Обратите внимание на увеличенные структуры: левый желудочек, аорта.

В конечном итоге хроническая аортальная регургитация приводит к огромным объемам желудочков, что демонстрируют петли "давление-объем" (рис.18). Левый желудочек работает как насос с низкой комплаентностью, перекачивая большие конечные диастолические и ударные объемы, часто с небольшим увеличением конечного диастолического давления.

Кроме того, не существует истинно изоволюмического периода расслабления или сокращения из-за постоянного притока в желудочек из системного кровообращения. Расширяется пульсовое давление в аорте. Диастолическое давление снижается из-за регургитационного потока обратно в левый желудочек и увеличения податливости крупных центральных сосудов (в ответ на увеличение ударного объема); увеличение ударного объема приводит к увеличению систолического давления.

Таблица 5 Причины аортального регургитации

| Местная | Патология | Причины | Временной курс |
|--|--|---|--|
| Аномалии клапанов | Наследственные заболевания | Эндокардит Ревматическое заболевание Анкилозирующий спондилит Врожденный | Острый или хронический Острый или хронический Обычно хронический Хронический |
| Дилатация аорты Аневризма аорты | Дилатация аорты | Аневризма аорты Наследственные заболевания соединительной ткани Синдром Марфана Синдром Элерса-Данлоса Несовершенный остеогенез | Обычно хронический Хронический |
| Наследственные заболевания соединительной ткани Синдром Марфана Синдром Элерса-Данлоса Несовершенный остеогенез Острый или хронический Обычно хронический | Воспаление | Аортит (Такаясу) Сифилис Артритические заболевания Анкилозирующий спондилит Синдром Рейтера Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Кистозный медиальный некроз | Обычно хронический Обычно хронический Обычно хронический Острый или хронический |
| | Нарушение целостности соединительной ткани | Травма Диссекция, часто из-за гипертонии | Обычно хронический Обычно хронический |

Клинические проявления

А. **Одышка** - может развиваться отек легких, особенно если аортальная регургитация острая и желудочек не успевает компенсировать внезапное увеличение объема. При хронической аортальной регургитации компенсаторные механизмы в конечном итоге отказывают, и сердце начинает

работать на более крутом участке зависимости диастолического давления от объема.

В. Физикальное обследование

1. Гипердинамический пульс При хронической аортальной регургитации повышенное пульсовое давление обуславливает семь характерных периферических признаков. Пальпация периферического пульса выявляет внезапное повышение, а затем снижение давления (водяной молоточек или пульс Корригана). У пациентов с хронической аортальной регургитацией описаны покачивание головой (признак DeMusset), ритмичная пульсация язычка (признак Muller) и пульсация артерий в области ногтевого ложа (пульс Quincke).

2. Шум - у пациентов с аортальной регургитацией можно выслушать три сердечных шума: Во-первых, поток из регургитирующего объема обратно в левый желудочек может выслушиваться в виде высокотонового, дующего, раннего диастолического шума, который обычно лучше всего воспринимается по левой стеральной границе. Во-вторых, урчащий шум, описанный Остином Флинтом, может быть слышен на верхушке в любой части диастолы. Считается, что шум Остина-Флинта является результатом регургитационного потока из аортального клапана, воздействующего на переднюю створку митрального клапана, что приводит к функциональному митральному стенозу. Наконец, на границе левой грудины можно выслушать систолический шум крещендо-декрещендо, который, как полагают, возникает из-за увеличения ударного объема, проходящего через аортальный клапан.

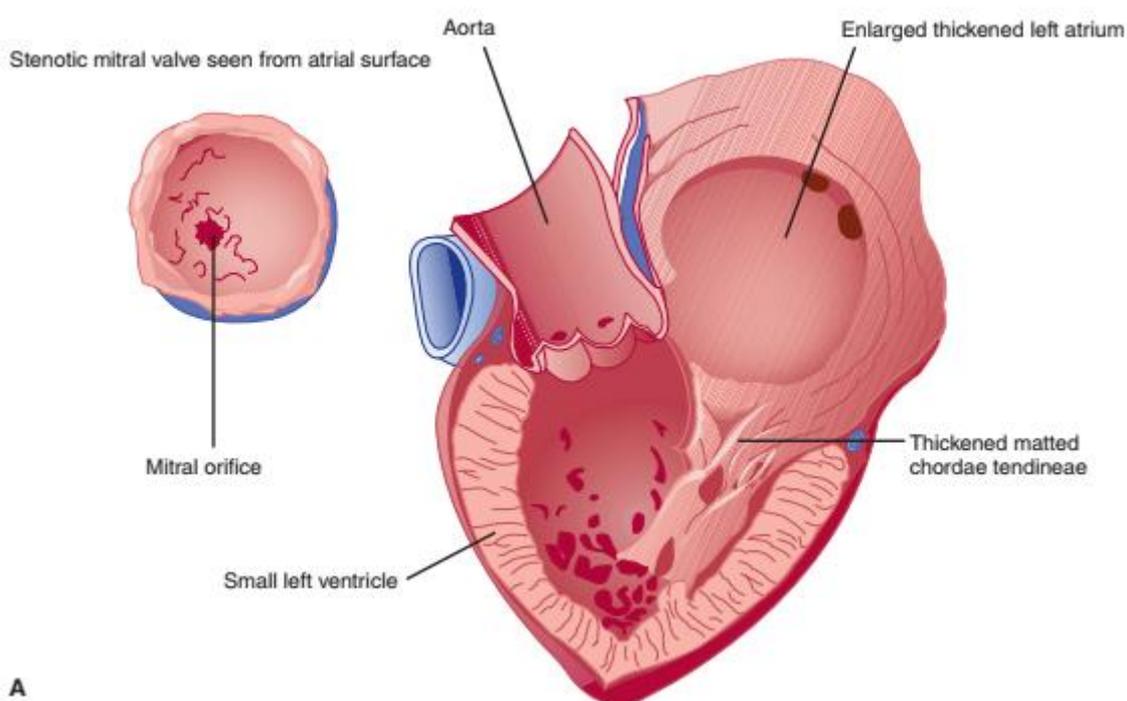
При острой, тяжелой аортальной регургитации ранний диастолический шум может быть более мягким из-за быстрого диастолического выравнивания давления в желудочках и аорте. Первый сердечный звук мягкий из-за раннего закрытия митрального клапана в результате аортальной регургитации и повышенного давления в желудочках.

3. **Третий сердечный звук** - третий сердечный звук может быть слышен из-за сопутствующей сердечной недостаточности или из-за преувеличенного раннего диастолического наполнения левого желудочка.

4. **Апикальный импульс** - апикальный импульс смещен латерально из-за увеличенного объема левого желудочка.

4.3. Клиническая картина митрального стеноза

Симптомы митрального стеноза включают одышку, усталость и кровохарканье. Иногда пациент жалуется на сердцебиение или учащенное сердцебиение. Наконец, у пациента с митральным стенозом могут наблюдаться неврологические симптомы, такие как кратковременное



A
Рисунок 19 Митральный стеноз. А: Рисунок левого сердца в левой передне-боковой проекции, показывающий анатомические особенности митрального стеноза. Обратите внимание на увеличенное левое предсердие, маленький левый желудочек.

онемение или слабость в конечностях, внезапная потеря зрения или трудности с координацией.

Характерным шумом при митральном стенозе является поздний диастолический шум с низким тоном. Кроме того, в первой половине диастолы

может выслушиваться щелчок при открывании (рис.19). При аускультации легких можно обнаружить хрипы.

Этиология

Митральный стеноз чаще всего является следствием ревматического порока сердца (табл. 6). В редких случаях он может быть вызван врожденными поражениями или отложением кальция. Образования в предсердиях (миксомы) могут вызывать периодическую обструкцию митрального клапана.

Патофизиология

Митральный клапан в норме двустворчатый, его передняя ость примерно в два раза больше задней. Площадь митрального клапана обычно составляет 5-6 см²; клинически значимый митральный стеноз обычно возникает, когда площадь клапана уменьшается до менее чем 1 см². Поскольку обструкция потока защищает желудочек от нагрузки давлением и объемом, соотношение давления и объема в левом желудочке показывает относительно мало отклонений от нормы, кроме уменьшения объема. Однако анализ

Табл. 6 Причины стеноза митрального клапана

| Тип | Комментарии |
|---------------------|--|
| Ревматический | Наиболее распространенный. Сужение происходит в результате слияния и утолщения комиссур, устьев и сухожильных хорд. Симптомы обычно развиваются через 20 лет после острой ревматической лихорадки. |
| Кальцифицированный | Обычно вызывает митральную регургитацию, но в некоторых случаях может стать причиной митрального стеноза. |
| Врожденный | Обычно проявляется в младенчестве или детстве. |
| Коллаген-сосудистая | Системная красная волчанка и ревматоидный артрит (редко). |

гемодинамических показателей показывает характерное повышение давления в левом предсердии (рис.19). По этой причине основным патофизиологическим отклонением при митральном стенозе является повышенное легочное венозное давление и повышенное правостороннее

давление (легочная артерия, правый желудочек и правое предсердие). Дилатация и снижение систолической функции правого желудочка обычно наблюдаются у пациентов с прогрессирующим митральным стенозом

Клинические проявления

А. Симптомы

1. **Одышка, кровохарканье и ортопноэ** - все эти симптомы возникают из-за повышения давления в левом предсердии, легочных венах и легочных капиллярах (реальные механизмы описаны в разделе о сердечной недостаточности).

2. **Учащенное сердцебиение.** Увеличенный размер левого предсердия предрасполагает пациентов с митральным стенозом к предсердным аритмиям. Обычно наблюдается хаотичная предсердная активность (т. е. фибрилляция предсердий). Поскольку наполнение желудочков особенно зависит от сокращения предсердий у пациентов с митральным стенозом, при потере организованного сокращения предсердий может возникнуть острая гемодинамическая декомпенсация.

3. **Неврологические симптомы.** Снижение оттока приводит к дилатации левого предсердия и стазу кровотока. Тромб в левом предсердии наблюдается при эхокардиографии примерно у 20 % пациентов с митральным стенозом, и его распространенность увеличивается с возрастом, наличием фибрилляции предсердий, тяжестью стеноза и любым снижением сердечного выброса. Эмболические события, приводящие к неврологическим симптомам, возникают у 8 % пациентов с синусовым ритмом и у 32 % пациентов с хронической или пароксизмальной фибрилляцией предсердий. Кроме того, увеличение левого предсердия иногда может ущемлять возвратный гортанный нерв и приводить к охриплости (синдром Ортнера).

В. Физикальное обследование При аускультации сердца отмечается диастолический гул, возникающий из-за турбулентного потока через суженное отверстие митрального клапана. В ранней диастоле может быть

слышен щелчок открытия, аналогичный щелчку выброса, описанному при аортальном стенозе. Щелчок открытия слышен только в том случае, если у пациента относительно подвижные створки.

Хрипы возникают из-за повышенного давления в легочных капиллярах, что приводит к накоплению внутриальвеолярной жидкости.

4.4. Клиническая картина митральной регургитации

Проявление митральной регургитации зависит от того, как быстро развивается клапанная недостаточность. У пациентов с хронической митральной регургитацией симптомы развиваются постепенно, с течением времени.

Общие жалобы включают одышку, легкую утомляемость и учащенное сердцебиение. У пациентов с острой митральной регургитацией присутствуют симптомы левосторонней сердечной недостаточности: одышка, ортопноэ и шок. Боль в груди может присутствовать у пациентов, у которых митральная регургитация обусловлена ишемической болезнью сердца.

При физикальном обследовании у пациентов отмечается пансистолический регургитирующий шум, который лучше всего выслушивается на верхушке и часто распространяется на подмышечные впадины. Этот шум часто заглушает первый и второй сердечные шумы. При выраженной некомпетентности митрального клапана часто появляется третий сердечный шум. При хронической митральной регургитации верхушечный толчок часто гипердинамичен и смещен латерально.

Этиология

В прошлом большинство случаев митральной регургитации приходилось на ревматические пороки сердца. В настоящее время пролапс митрального клапана, вероятно, является наиболее частой причиной, за которой следует ишемическая болезнь сердца. Кончики передней и задней створок митрального клапана удерживаются на месте во время сокращения желудочков переднелатеральными и заднемедиальными папиллярными

мышцами. Клапаны соединены с папиллярными мышцами с помощью тонких волокнистых структур, называемых хордами (*chordae tendineae*). У пациентов с пролапсом митрального клапана дополнительная ткань, присутствующая на клапанных аппаратах, может подвергнуться миксоматозной дегенерации к пятому или шестому десятилетию. Митральная регургитация возникает в результате плохого прилегания створок клапана или внезапного разрыва сухожильных хорд. При ишемической болезни сердца обструкция окружной коронарной артерии может привести к ишемии или разрыву папиллярных мышц (табл.7).

Патофизиология

Когда митральный клапан не закрывается должным образом, во время систолы происходит регургитация крови в левое предсердие из желудочка. При хронической митральной регургитации компенсаторный механизм, отвечающий на эту объемную нагрузку, сходен с изменениями, наблюдаемыми при аортальной регургитации. Левый желудочек и предсердие расширяются, и для нормализации напряжения стенок желудочка также происходит сопутствующая гипертрофия стенки желудочка (см. предыдущее обсуждение закона Лапласа).

Диастолическое наполнение желудочка увеличивается, так как теперь оно равно сумме выброса правого желудочка и регургитационного объема предыдущего сокращения. При острой митральной регургитации внезапная объемная нагрузка на предсердие и желудочек не компенсируется расширением и гипертрофией камер. Внезапное увеличение объема предсердия приводит к появлению выраженных предсердных v-волн с передачей повышенного давления в легочные капилляры и развитием отека легких.

Табл. 7 Причины митральной регургитации

| Тип | Причины |
|---|---|
| Острый | |
| Разрыв хорды | Инфекционный эндокардит |
| | Травма |
| | Острая ревматическая лихорадка |
| | "Спонтанная" |
| Дисфункциональные папиллярные мышцы | Ишемия |
| | Инфаркт миокарда |
| | Травма |
| | Абсцесс миокарда |
| Перфорированная створка | Инфекционный эндокардит |
| | Травма |
| Хронический | |
| Воспалительный | Ревматический порок сердца |
| | Коллагено-сосудистые заболевания |
| Инфекция | Инфекционный эндокардит |
| Дегенеративные | Миксоматозная дегенерация створок клапана |
| | Кальцификация митрального кольца |
| Разрыв сухожильных хорд или папиллярных мышц Острая ревматическая лихорадка | Инфекционный эндокардит |
| | Травма |
| | Острая ревматическая лихорадка |
| | "Спонтанный" |
| | Ишемия, Инфаркт миокарда |
| | Абсцесс миокарда |
| Врожденные | |

Клинические проявления

А. Симптомы

1. **Отек легких** - быстрое повышение давления в легочных капиллярах при острой митральной регургитации приводит к внезапному возникновению отека легких, проявляющегося одышкой, ортопноэ и пароксизмальной ночной одышкой. При хронической митральной регургитации симптомы развиваются постепенно, но в какой-то момент компенсаторные механизмы отказывают и развивается отек легких, особенно при физической нагрузке.

2. **Усталость** - усталость может развиваться из-за снижения притока крови к периферическим тканям.

3. **Учащенное сердцебиение** - увеличение левого предсердия может привести к развитию фибрилляции предсердий и сопутствующему

учащенному сердцебиению. У пациентов с фибрилляцией предсердий и митральной регургитацией частота кардиоэмболических событий составляет 20 %.

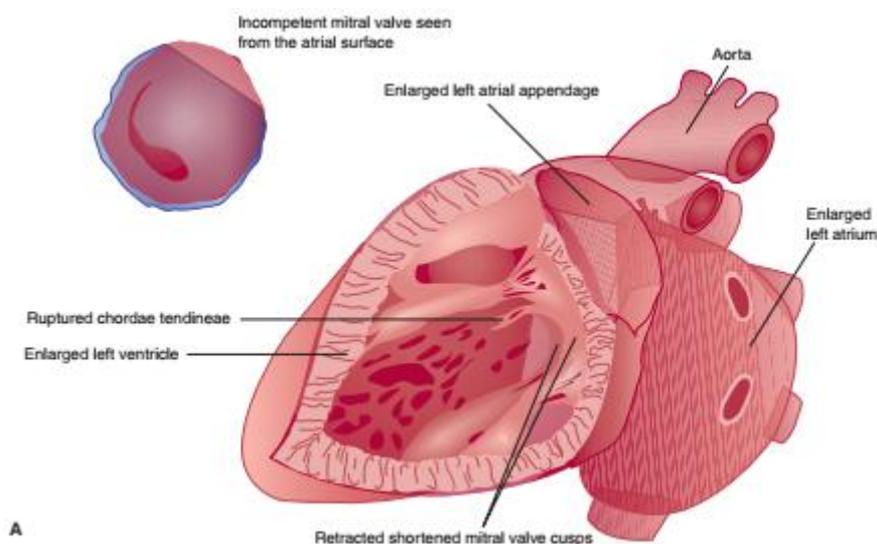


Рисунок 20 Митральная недостаточность (регургитация). А: Рисунок левого сердца в левом боковом ракурсе, показывающий анатомические особенности митральной недостаточности. Обратите внимание на увеличенные структуры: левое предсердие, левый желудочек

В. Физикальное обследование

1. **Голосистолический шум** - регургитирующий поток в предсердие вызывает высокочастотный шум, который слышен на протяжении всей систолы. Шум начинается с первого сердечного звука, продолжается до второго сердечного звука и имеет постоянную интенсивность на протяжении всей систолы. В конце концов он заканчивается, когда давление в левом вен-трикуляре падает до уровня давления в левом предсердии во время изоволюмического расслабления. В отличие от шума при аортальном стенозе, интенсивность шума мало изменяется при изменении частоты сердечных сокращений. Кроме того, интенсивность шума не меняется при дыхании. Обычно он лучше всего слышен в области верхушки и часто отдает в подмышечную впадину. Если произошел разрыв передней створки, шум митральной регургитации иногда отдает в спину.

2. **Третий сердечный шум** Третий сердечный шум выслушивается при сердечной недостаточности. Из-за повышенного и быстрого наполнения желудочка во время диастолы он может выслушиваться и при отсутствии явной недостаточности у пациентов с тяжелой митральной регургитацией.

3. **Смещенный и гипердинамический апикальный импульс** - это компенсаторное увеличение объема и толщины стенок левого желудочка у пациентов с хронической митральной регургитацией проявляется смещенным вбок апикальным импульсом. Поскольку у желудочка теперь есть камера низкого давления (левое предсердие), в которую он выбрасывает кровь, апикальный импульс часто бывает гипердинамичным. При внезапном развитии митральной регургитации апикальный импульс не смещен и не гипердинамичен, поскольку левый желудочек не успевает компенсировать увеличение объема.

Клинически стенокардия классифицируется в зависимости от предвестника и продолжительности симптомов. Если боль возникает только при нагрузке и сохраняется в течение длительного времени, то это называется стабильной стенокардией. Если боль возникает в состоянии покоя, ее называют нестабильной стенокардией. Наконец, независимо от предвестника, если боль в груди сохраняется без перерыва в течение длительного времени и произошло необратимое повреждение миоцитов, речь идет об инфаркте миокарда.

При физикальном обследовании у пациента с ишемической болезнью сердца может быть четвертый сердечный шум или признаки сердечной недостаточности и шока. Однако, как и при любой другой сердечно-сосудистой проблеме, первоначальный диагноз основывается на истории болезни.

Контрольные вопросы:

1. *Каковы клинические проявления каждой из четырех основных категорий вальвулярных заболеваний сердца?*

2. *Каковы наиболее распространенные причины каждой категории вальвулярных заболеваний сердца?*
3. *Каков патогенез каждой категории вальвулярных заболеваний сердца?*
4. *Каковы основные клинические проявления и осложнения каждой категории вальвулярных заболеваний сердца?*

Тест 4

1. Нормальная скорость кровотока в начальной части аорты составляет:

- A. 50–70 см/сек
- B. 70–100 см/сек
- C. 100–170 см/сек
- D. 170–200 см/сек

2. Наличие у больного положительного венного пульса характерно для:

- A. недостаточности митрального клапана
- B. митрального стеноза
- C. недостаточности аортального клапана
- D. стеноза устья аорты

3. Кровохарканье чаще всего наблюдается при:

- A. недостаточности митрального клапана
- B. митральном стенозе
- C. недостаточности аортального клапана
- D. стенозе устья аорты
- E. недостаточности трехстворчатого клапана

Ситуационная задача 4

59-летний мужчина был доставлен в отделение скорой помощи на машине скорой помощи после синкопального приступа. Он утверждает, что бегал в

парке, когда внезапно потерял сознание. Он отрицает наличие каких-либо симптомов, предшествовавших этому событию, и у него не было никаких нарушений или симптомов после пробуждения. При обзоре систем он сообщил, что в течение последних нескольких недель у него было субстернальное давление в груди, связанное с физической нагрузкой. Каждый эпизод облегчался после отдыха. Он отрицает одышку, одышку при нагрузке, ортопноэ и пароксизмальную ночную одышку. В анамнезе у него несколько эпизодов фарингита в детстве. В остальном он здоров. У него нет значимого семейного анамнеза. Он родился в Мексике и переехал в Соединенные Штаты в возрасте 10 лет. Он не курит, не пьет алкоголь и не употребляет наркотики. При осмотре артериальное давление 110/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 95 ударов в минуту, частота дыхания 15/мин, насыщение кислородом 98%. При осмотре шеи выявлены пульс парвус и пульс тардус. При обследовании сердца выявлен латерально смещенный и заторможенный апикальный импульс. У пациента среднесистолический шум 3/6 баллов, наиболее громкий у основания сердца, распространяющийся на шею, и ранний диастолический шум 1/6 баллов с высокими тонами, дующий, вдоль левой границы грудины. Выслушивается S4. Легкие при аускультации чистые. Обследование брюшной полости доброкачественное. Отеков нижних конечностей нет. Подозревается аортальный стеноз.

Вопросы:

- A. Каковы наиболее распространенные причины аортального стеноза? Какая из них наиболее вероятна у данного пациента? Почему?
- B. Как аортальный стеноз вызывает обморок?
- C. Каков патофизиологический механизм, с помощью которого стеноз аорты вызывает стенокардию?
- D. Как аортальный стеноз приводит к физикальным проявлениям, описанным ранее?

Ситуационная задача 5

Мужчина 64 лет обратился в клинику с трехмесячной историей ухудшения одышки. Он обнаружил, что ему становится трудно дышать после того, как он пройдет один квартал или поднимется по лестнице. Он просыпается ночью, задыхаясь, и вынужден подкладывать подушки, чтобы заснуть. При физикальном обследовании артериальное давление 190/60 мм рт. ст., пульс гипердинамичен. Апикальный импульс смещен влево и вниз. При физикальном обследовании отмечаются хрипы над обоими нижними легочными полями. При осмотре сердца выявлены три отчетливых шума: высокочастотный ранний диастолический шум, наиболее громкий у левой нижней границы грудины, диастолический гул, выслушиваемый на верхушке, и систолический шум с крещендо-декрещендо, выслушиваемый у левой верхней границы грудины. На рентгенограмме грудной клетки выявлены кардиомегалия и отек легких, а на эхокардиограмме - выраженная аортальная регургитация с расширенным и гипертрофированным левым желудочком.

Вопросы

- A. Чем объясняется расширение и гипертрофия левого желудочка при аортальной регургитации?
- B. Какова патофизиология широкого пульсового давления (разница между систолическим и диастолическим артериальным давлением) и гипердинамических пульсов?
- C. Чем объясняются шумы, выслушиваемые у этого пациента?
- D. Какие механизмы лежат в основе одышки, возникающей при нагрузках и в ночное время?

5. ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Клиническая картина

Боль в груди - самый распространенный симптом, связанный с ишемической болезнью сердца. Обычно она описывается как тупая и часто может отдавать в руку или челюсть. Она не усиливается при глубоком вдохе и может сопровождаться одышкой, диафорезом, тошнотой и рвотой. Весь этот симптомный комплекс получил название стенокардии, или "боли в груди"; это выражение впервые употребил Геберден в 1744 году.

Клинически стенокардия классифицируется в зависимости от предвестника и продолжительности симптомов. Если боль возникает только при нагрузке и сохраняется в течение длительного времени, ее называют стабильной стенокардией. Если боль возникает в состоянии покоя, ее называют нестабильной стенокардией. Наконец, независимо от предвестника, если боль в груди сохраняется без перерыва в течение длительного времени и произошло необратимое повреждение миоцитов, речь идет об инфаркте миокарда.

При физикальном обследовании у пациента с ишемической болезнью сердца может быть четвертый сердечный шум или признаки сердечной недостаточности и шока. Однако, как и при любой другой сердечно-сосудистой проблеме, первоначальный диагноз основывается на истории болезни.

Этиология

Атеросклеротическая обструкция крупных эпикардальных сосудов - самая распространенная причина ишемической болезни сердца. Спазм коронарных артерий, вызванный различными медиаторами, такими как серотонин и гистамин, хорошо описан и чаще встречается у японцев. В редких случаях врожденные аномалии могут вызывать заболевания коронарных артерий (табл.18).

Патофизиология

Коронарный кровоток доставляет кислород к миоцитам и удаляет отработанные продукты, такие как углекислый газ, молочная кислота и ионы водорода. Сердце имеет чрезвычайно высокие метаболические потребности; хотя его масса составляет всего 0,3 % от массы тела, оно отвечает за 7 % потребления кислорода организмом в состоянии покоя. Клеточная ишемия возникает при повышенном спросе на кислород по сравнению с максимальным артериальным снабжением или при абсолютном снижении кислородного снабжения. Хотя ситуации повышенного спроса, такие как тиреотоксикоз и аортальный стеноз, могут вызывать ишемию миокарда, большинство клинических случаев обусловлено снижением доставки кислорода. В редких случаях снижение доставки кислорода может быть вызвано уменьшением содержания кислорода в крови - как, например, при отравлении угарным газом или анемии, - но чаще всего это происходит из-за патологии коронарных артерий (табл.8), особенно атеросклеротической болезни.

Ишемия миокарда может возникать при сочетании повышенного спроса и пониженного снабжения; злоупотребление кокаином повышает спрос на кислород (за счет ингибирования обратного захвата норадреналина адренергическими нервными окончаниями в сердце) и может снижать снабжение кислородом, вызывая вазоспазм. Атеросклероз крупных коронарных артерий остается доминирующей причиной стенокардии и инфаркта миокарда. Приподнятые жировые полосы, которые выглядят как желтые пятна или полосы на стенках сосудов, встречаются в коронарных артериях почти у всех представителей любой популяции к 20 годам. Они обнаруживаются в основном в местах, подверженных повышенным сдвиговым нагрузкам, таких как места изгибов и бифуркации, и, как полагают, возникают в результате миграции изолированных пенистых клеток макрофагов в зоны минимального хронического повреждения интимы.

Таблица 8 Причины ишемической болезни сердца.

| Тип | Комментарии |
|--------------|---|
| Атеросклероз | Наиболее распространенная причина. Факторы риска включают гипертонию, гиперхолестеринемию, сахарный диабет, курение и семейный анамнез атеросклероза. |
| Спазм | Вазоспазм коронарных артерий может возникнуть в любой популяции, но наиболее распространен среди японцев. Вазоконстрикция, по-видимому, опосредована гистамином, серотонином, катехоламинами и эндотелий-производными факторами. Поскольку спазм может возникнуть в любое время, боль в груди часто не связана с нагрузкой. |
| Эмболы | Редкая причина ишемической болезни сердца. Могут возникать из вегетаций у пациентов с эндокардитом. |
| Врожденные | Врожденные аномалии коронарных артерий встречаются у 1-2% населения. Однако лишь небольшая часть этих аномалий вызывает симптоматическую ишемию. |

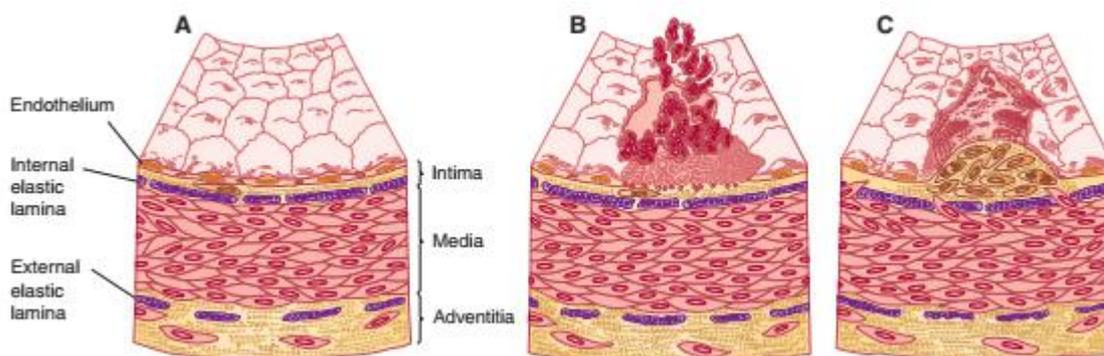


Рисунок 21 Механизмы образования атеромы. А: Структура нормальной мышечной артерии. Адвентиция, или наружный слой артерии, состоит в основном из хорошо различимых фибробластов, смешанных с гладкомышечными клетками, свободно расположенными между пучками коллагена и окруженными протеогликанами. Обычно она отделена от меди и прерывистым листом эластической ткани - наружной эластической пластинкой.

В: Агрегаты тромбоцитов, или микротромбы, образуются в результате прилипания тромбоцитов к обнаженной субэндотелиальной соединительной ткани. Тромбоциты, прилипшие к соединительной ткани, высвобождают гранулы, составляющие которых могут попасть в артериальную стенку. Таким образом, тромбоцитарные факторы взаимодействуют с компонентами плазмы в стенке артерии и могут стимулировать события, показанные на следующей иллюстрации. С: Гладкомышечные клетки мигрируют из меди в интиму через фенестры во внутренней эластической пластинке и активно размножаются в интиме. Эндотелиальные клетки восстанавливаются, пытаются покрыть

обнажившуюся интиму, которая быстро утолщается из-за пролиферации гладких мышц и образования

У многих людей этот процесс прогрессирует, сопровождаясь дополнительной миграцией пенистых клеток, пролиферацией гладкомышечных клеток и отложением внеклеточного жира и коллагена (рис.21). Степень и частота этих прогрессирующих поражений варьируют среди людей в разных географических регионах и этнических группах.

Патофизиологические процессы, лежащие в основе заболевания, различны для каждой клинической картины болезни коронарных артерий. У пациентов со стабильной стенокардией обычно наблюдается фиксированное сужение одной или нескольких коронарных артерий. Поскольку крупные коронарные артерии обычно функционируют как кондуиты и не оказывают сопротивления потоку, для возникновения клеточной ишемии в состоянии покоя просвет артерии должен быть сужен на 90 %. Однако при физической нагрузке уменьшение просвета на 50% может привести к появлению симптомов. У пациентов с нестабильной стенокардией фиссура атеросклеротической бляшки может привести к скоплению тромбоцитов и преходящим эпизодам тромботической окклюзии, обычно длящимся 10-20 минут. Кроме того, высвобождение тромбоцитами вазоконстриктивных факторов, таких как тромбоксан А₂ или серотонин, а также дисфункция эндотелия могут вызывать сужение сосудов и способствовать снижению кровотока.

При инфаркте миокарда повреждение глубоких артерий в результате разрыва бляшки может привести к образованию относительно неподвижного и персистирующего тромба. Последние исследования подчеркивают, что состав бляшки, опосредованный воспалением, играет важную роль в клинической картине. Потеря внеклеточного матрикса и некроз клеток в результате воспалительной реакции, по-видимому, являются ключевыми медиаторами разрыва бляшки.

Сердце получает энергию в основном из АТФ, образующегося в результате окислительного фосфорилирования свободных жирных кислот, хотя могут использоваться глюкоза и другие углеводы. В течение 60 секунд после окклюзии коронарной артерии напряжение кислорода в пораженных клетках миокарда падает практически до нуля. Сердечные запасы высокоэнергетических фосфатов быстро истощаются, и клетки быстро переходят на анаэробный метаболизм с последующим образованием молочной кислоты. Дисфункция расслабления и сокращения миокарда происходит в течение нескольких секунд, еще до истощения запасов высокоэнергетических фосфатов. Биохимическая основа этого нарушения неизвестна. Если перфузия не восстанавливается в течение 40-60 минут, наступает необратимая стадия повреждения, характеризующаяся диффузным набуханием митохондрий, повреждением клеточной мембраны и выраженным истощением гликогена. Точный механизм возникновения необратимых повреждений неясен, но в качестве возможных причин были названы резкое истощение АТФ, повышение концентрации внеклеточного кальция, молочнокислый ацидоз и свободные радикалы.

В экспериментальных препаратах, если ишемизированный миокард перфузируется в течение 5 минут, систолическая функция восстанавливается быстро, тогда как для нормализации диастолических нарушений может потребоваться до 40 минут. При длительных эпизодах ишемии - до 1 часа - для восстановления функции желудочков может потребоваться до 1 месяца. Когда сердце демонстрирует такой длительный период снижения функции, несмотря на нормальную перфузию, говорят, что миокард "оглушен". Биохимические основы оглушения плохо изучены. Если реперфузия наступает позже или не наступает вовсе, системная функция часто не восстанавливается в пораженной области.

Клинические проявления

А. Боль в груди

Традиционно боль в груди приписывали ишемии. Однако последние данные свидетельствуют о том, что у пациентов с заболеваниями коронарных артерий 70-80% эпизодов ишемии протекают бессимптомно. Считается, что боль в груди, когда она присутствует, опосредована симпатическими афферентными волокнами, которые иннервируют предсердие и желудочек. От сердца волокна проходят через верхнегрудные симпатические ганглии и пять верхнегрудных дорсальных корешков спинного мозга. В спинном мозге импульсы, вероятно, сходятся с импульсами от других структур. Эта конвергенция, вероятно, является механизмом боли в грудной стенке, спине и руке, которая иногда сопровождает стенокардию. Важность этих волокон можно продемонстрировать на примере пациентов, перенесших трансплантацию сердца. Когда у этих пациентов развивается атеросклероз, они остаются абсолютно бессимптомными, без развития стенокардии.

Есть данные, что фактическим пусковым механизмом для стимуляции нервов является аденозин. Инфузия аденозина в коронарные артерии может вызвать характерные симптомы стенокардии без признаков ишемии. Кроме того, блокирование аденозиновых рецепторов (P^{2+} с помощью аминофиллина приводит к уменьшению стенокардических симптомов, несмотря на аналогичную степень ишемии.

Три фактора, вероятно, объясняют большую долю бессимптомных эпизодов: дисфункция афферентных нервов, преходящее снижение перфузии и разный болевой порог у разных пациентов. Дисфункция афферентных нервов может вызывать немую ишемию. Пациенты с пересаженным сердцем не чувствуют сердечной боли, несмотря на значительный атеросклероз. Периферическая нейропатия у пациентов с диабетом может объяснить увеличение количества эпизодов немой ишемии, описанных в этой популяции пациентов. Преходящее снижение перфузии также может быть важным

механизмом немой ишемии. В течение нескольких секунд после прекращения перфузии могут наблюдаться систолические и диастолические нарушения. Стенокардия - относительно позднее событие, возникающее по меньшей мере через 30 секунд после ишемии. Наконец, различия в болевом пороге у разных пациентов могут объяснить высокую распространенность немой ишемии. Наличие стенокардии умеренно коррелирует со снижением болевой толерантности. Механизм разного болевого порога неизвестен, но может быть связан с различиями в уровне эндорфинов в плазме крови.

В. Четвертый сердечный звук и одышка

Оба этих признака могут возникать из-за диастолической и систолической дисфункции ишемизированного миокарда. (См. предыдущий раздел о сердечной недостаточности).

С. Шок

Место окклюзии коронарной артерии определяет клиническую картину ишемии или инфаркта миокарда. Как правило, чем больше миокарда кровоснабжает окклюзированный сосуд, тем значительнее и тяжелее симптомы. Например, обструкция левой основной коронарной артерии или проксимального отдела левой передней нисходящей коронарной артерии обычно проявляется тяжелой сердечной недостаточностью, часто с сопутствующей гипотензией (шоком). Кроме того, шок может быть связан с заболеванием коронарных артерий в нескольких особых ситуациях. Если в результате окклюзии левой передней нисходящей артерии происходит некроз перегородки, может произойти разрыв миокарда с образованием дефекта межжелудочковой перегородки. Разрыв передней или боковой свободной стенки при окклюзии левой передней нисходящей или окружной коронарной артерии, соответственно, может привести к образованию выпота и тампонаде перикарда. Разрыв ткани миокарда обычно происходит

Через 4-7 дней после острого ишемического события, когда стенка миокарда истончена и находится в процессе заживления. Внезапная

гемодинамическая декомпенсация в этот период должна вызывать подозрение на эти осложнения. Наконец, окклюзия околосердечной артерии может привести к ишемии и дисфункции или открытому разрыву папиллярных мышц, что может вызвать тяжелую митральную регургитацию и шок.

D. Брадикардия

Инфаркты миокарда нижней стенки обычно возникают в результате окклюзии правой коронарной артерии. Поскольку площадь ткани левого желудочка, кровоснабжаемого этой артерией, невелика, у пациентов обычно не возникает сердечной недостаточности. Однако артерия, кровоснабжающая АВ-узел, ответвляется от задней нисходящей артерии, поэтому инфаркты миокарда передней стенки иногда связаны с замедлением или отсутствием проводимости в АВ-узле. Помимо ишемии, нарушения проводимости в АВ-узле могут возникать из-за рефлекторной активации блуждающего нерва, который богато иннервирует АВ-узел.

Дисфункция синусового узла редко встречается при ишемической болезни сердца, поскольку эта область получает кровь как из правой, так и из левой коронарных артерий.

E. Тошнота и рвота

Тошнота и рвота могут возникать в результате активации блуждающего нерва при инфаркте миокарда нижней стенки.

F. Тахикардия

Уровень катехоламинов обычно повышен у пациентов с инфарктом миокарда. Это помогает поддерживать ударный объем, но приводит к увеличению частоты сердечных сокращений.

Контрольные вопросы:

- 1. Какова клиническая картина ишемической болезни сердца в диапазоне от стабильной стенокардии до нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда?*
- 2. Каковы наиболее частые причины ишемической болезни сердца?*

3. Чем отличаются патофизиология стабильной стенокардии, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда?
4. Каковы основные клинические проявления и осложнения ишемической болезни сердца?

Тест 5

1. Какой тип коронарного кровоснабжения встречается чаще всего:

- В. правый
- С. левый
- Д. сбалансированный
- Е. все типы встречаются с одинаковой частотой

2. Наиболее точными диагностическими электрокардиографическими признаками трансмурального инфаркта миокарда:

- А. наличие комплекса QS
- В. нарушение ритма и проводимости
- С. негативный зубец Т
- Д. смещение амплитуды ST ниже изолинии

3. Истинный кардиогенный шок при инфаркте миокарда:

- А. развивается всегда
- В. наблюдается только при аритмии
- С. развивается при микроинфаркте
- Д. развивается при некрозе более 40% мышцы левого желудочка

Ситуационная задача 6

Мужчина 55 лет обратился в клинику с жалобами на боль в груди. Он утверждает, что в течение последних 5 месяцев отмечает периодическое субстернальное давление в груди, отдающее в левую руку. Боль возникает преимущественно при интенсивной физической нагрузке и ослабевает в покое. Он отрицает наличие одышки, тошноты, рвоты или диафореза. В анамнезе гипертония и гиперлипидемия. Он принимает атенолол для лечения повышенного артериального давления и придерживается диеты с низким

содержанием холестерина. В его семейном анамнезе есть отец, умерший от инфаркта миокарда в возрасте 56 лет. Он курит 50 пачек в год и в настоящее время пытается бросить курить. Физикальное обследование проходит в пределах нормы, за исключением артериального давления, которое составляет 145/95 мм рт. ст. при частоте сердечных сокращений 75 ударов в минуту.

Вопросы:

- A. Каков вероятный диагноз? Как бы вы классифицировали его диагноз с клинической точки зрения?
- B. Каковы наиболее частые причины этого заболевания? Какая из них наиболее вероятна у данного пациента?
- C. Каковы факторы риска развития ишемической болезни сердца у этого пациента?

Ситуационная задача 7

Мужчина 35 лет поступил в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в груди. Боль описывается как 8 баллов по шкале от 1 до 10, ретростернальная и острая. Она отдает в спину, усиливается при глубоком вдохе и улучшается, если наклониться вперед. При обзоре систем он отметил "гриппоподобное заболевание" в течение последних нескольких дней, включая лихорадку, ринорею и кашель. У него нет истории болезни, и он не принимает никаких лекарств. Он отрицает употребление табака, алкоголя или наркотиков. При физикальном осмотре у него отмечается умеренная боль, артериальное давление 125/85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 105 ударов в минуту, частота дыхания 18/мин, насыщение кислородом 98% на комнатном воздухе. В настоящее время он афебрилен. При осмотре головы и шеи отмечается наличие прозрачной слизи в носовых ходах и умеренно эритематозная ротоглотка. Шея эластичная, с незначительной передней шейной лимфад-энопатией. Грудная клетка при аускультации чистая. Яремные вены не расширены. При осмотре сердца - тахикардия с

трехкомпонентным высокочастотным писклявым звуком. Абдоминальный осмотр и осмотр конечностей в норме.

Вопросы:

- A. Каков вероятный диагноз?
- B. Каковы наиболее распространенные причины этого заболевания, и какая из них наиболее вероятна у данного пациента?
- C. Каков патофизиологический механизм боли в груди?
- D. Какой звук слышен при обследовании сердца? Какова его причина?

6. ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕРИКАРДА

Заболевания перикарда могут включать воспаление перикарда (перикардит) или аномальное количество жидкости в пространстве между висцеральным и париетальным перикардом (перикардальный выпот).

6.1. Клиническая картина перикардита

Пациент поступает с сильной болью в груди. Описания боли разнообразны, но обычно она имеет резкий ретростернальный приступ с иррадиацией в спину и усиливается при глубоком дыхании или кашле. Боль часто зависит от положения: хуже в положении лежа и лучше в положении сидя и наклонившись вперед.

При физикальном обследовании характерно патогномичное для перикардита трение перикарда. Это высокочастотный скрипящий звук, часто с двумя или более компонентами.

Иногда постоянное воспаление перикарда приводит к фиброзу и развитию констриктивного перикардита (рис.28). Исследование пульсации яремной вены имеет решающее значение для пациента, у которого может быть констриктивный перикардит. Яремное венозное давление повышено, а отдельные формы волн часто довольно отчетливы. Кроме того, может наблюдаться неадекватное повышение уровня пульсации яремной вены при вдохе (признак Куссмауля). При физикальном обследовании могут отмечаться гепатомегалия и асцит. При аускультации сердца сразу после второго сердечного звука может выслушиваться высокочастотный звук, называемый перикардальным стуком, который часто имитирует третий сердечный звук.

Этиология

В таблице 9 перечислены причины острого перикардита. Вирусы, в частности вирусы Коксаки, являются наиболее частой причиной острого перикардита. Вирусы также, вероятно, являются причиной "идиопатического" перикардита.

Патофизиология

При перикардите микроскопическое исследование образцов перикарда, полученных при хирургическом вмешательстве (например, забор или окно) или вскрытии, показывает признаки острого воспаления с увеличением количества полиморфноядерных лейкоцитов, усилением сосудистого рисунка и отложением фибрина. Если воспаление длится долго, перикард может стать фиброзным и рубцовым, с отложением кальция.

Таблица 9 Причины перикардита.

| |
|---|
| Инфекции |
| Вирусные: коксакивирус |
| Бактериальные |
| Туберкулез |
| Гнойные: стафилококковые, пневмококковые |
| Протозойные: амебиаз |
| Микотические: актиномикоз, кокцидиоидомикоз |
| Коллаген-сосудистые заболевания |
| Системная красная волчанка |
| Склеродермия |
| Ревматоидный артрит |
| Новообразования |
| Метаболизм |
| Почечная недостаточность |
| Травма |
| Инфаркт миокарда |
| Постинфарктный |
| После торакотомии |
| Травма |
| Радиация |
| Идиопатический |

Сильно фиброзированный перикард может препятствовать наполнению желудочков. В этот момент появляются признаки констриктивного перикардита (см. следующее обсуждение).

Клинические проявления

А. Боль в груди - боль в груди, вероятно, обусловлена воспалением перикарда. Воспаление прилегающей плевры может объяснять характерное усиление боли при глубоком дыхании и кашле.

В. Физикальное обследование

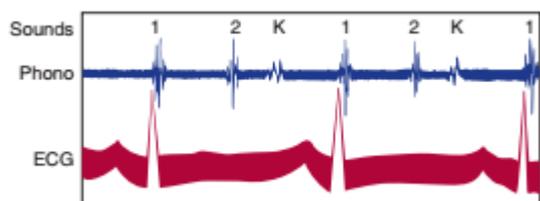


Рисунок 22 Фонокардиограмма типичного резкого, раннего диастолического перикардального стука (К)

1.Трение - считается, что трение перикарда возникает из-за трения между висцеральной и париетальной поверхностями перикарда. Традиционно описывается, что трение состоит из трех компонентов, каждый из которых связан с быстрым движением камеры сердца: Систолический компонент, который, вероятно, связан с сокращением желудочков, является наиболее распространенным и легко выслушивается. Во время диастолы есть два компонента: один в ранней диастоле, возникающий в результате быстрого наполнения желудочка, и другой, более тихий, возникающий в поздней диастоле, который, как полагают, связан с сокращением предсердий. Диастолические компоненты часто сливаются, так что чаще всего выслушивается двухкомпонентный звук или звук "to-and-fro".

2.Признаки сужения У пациента с констриктивным перикардитом раннее диастолическое наполнение желудочка происходит нормально, но наполнение внезапно прекращается из-за неэластичного утолщения перикарда. Это прекращение наполнения можно наблюдать на кривой "давление-время" в желудочке и, вероятно, оно является причиной диастолического стука (рис.22). Кроме того, быстрое опорожнение предсердия приводит к выраженному спаду у, что делает волну v более заметной на

графике давления в предсердии. Системное венозное давление повышено, так как поток, поступающий в сердце, ограничен. Обычно при вдохе снижение внутригрудного давления передается на сердце, и наполнение правых отделов сердца увеличивается с сопутствующим падением системного венозного давления. У пациентов с констриктивным перикардитом это препятствует нормальной реакции, и у пациента развивается признак Куссмауля. Повышенное системное венозное давление может вызвать накопление жидкости в печени и внутрибрюшинном пространстве, что приводит к гепатомегалии и асцитам.

6.2. ВЫПОТ И ТАМПОНАДА ПЕРИКАРДА

Клиническая картина

Выпот в перикарде может возникнуть в ответ на любую причину перикардита, поэтому у пациента может появиться боль в груди или перикардальная рези, как описано ранее. Кроме того, выпот в перикарде может развиваться медленно и протекать бессимптомно. Однако внезапное заполнение перикардального пространства жидкостью может иметь катастрофические последствия, ограничивая наполнение желудочков (перикардальная тампонада). Пациенты с тампонадой перикарда часто жалуются на одышку, но диагноз чаще всего ставится на основании характерных данных физикального обследования, связанных с тампонадой перикарда.

Тампонада перикарда сопровождается характерными физикальными признаками, которые возникают из-за ограниченного наполнения желудочка. Три классических признака тампонады перикарда называются триадой Бека по имени хирурга, описавшего их в 1935 году: (1) гипотония, (2) повышенное венозное давление и (3) приглушенные сердечные шумы. Кроме того, у пациента может наблюдаться снижение системного давления при вдохе (парадоксальный пульс).

Этиология

Практически любая причина перикардита может вызвать перикардальный выпот.

Патофизиология

В норме перикард заполнен небольшим количеством жидкости (30-50 мл), а внутривнутриперикардальное давление обычно примерно такое же, как и внутривнутриплевральное. При внезапном добавлении жидкости давление в перикарде может повышаться, иногда до уровня давления в правом предсердии и правом желудочке. Трансмуральное давление в желудочке снижается, и камера разрушается, предотвращая соответствующее наполнение сердца за счет системного венозного возврата. Четыре камеры сердца занимают относительно фиксированный объем в перикардальном мешке, и оценка гемодинамики выявляет равновесие диастолического давления в желудочках и легочной артерии с давлением в правом и левом предсердиях, причем все они находятся примерно на уровне внутривнутриперикардального давления.

Клинические проявления

Поскольку клинические проявления перикардального выпота без тампонады сходны с таковыми при перикардите, они здесь не описываются. Вместо этого описываются патофизиологические механизмы, объясняющие симптомы и признаки тампонады перикарда.

А. Одышка - одышка является наиболее распространенным симптомом тампонады перикарда. Патогенез, вероятно, связан со снижением сердечного выброса и, у некоторых пациентов, с наличием отека легких.

В. Повышенное яремное венозное давление - яремное венозное давление (рис.30). Кроме того, тампонада сердца изменяет динамику наполнения предсердий. В норме наполнение предсердий происходит сначала во время выброса желудочков (опускание у), а затем позже, когда открывается трехстворчатый клапан (опускание х). При тампонаде сердца предсердие

может наполняться во время сокращения желудочков, так что спуск х все еще можно увидеть. Однако, когда открывается трехстворчатый клапан, дальнейшее заполнение правого предсердия предотвращается, поскольку размер камеры ограничен окружающей перикардальной жидкостью. По этой причине у пациента с тампонадой перикарда спуск у не виден. Потеря у-спуска в условиях повышенного яремного венозного давления всегда должна вызывать подозрение на тампонаду перикарда.

C. Гипотония - гипотония возникает из-за снижения сердечного выброса.

D. Парадоксальный пульс - систолическое артериальное давление обычно снижается на 10-12 мм рт. ст. при вдохе. Заметное инспираторное снижение систолического артериального давления (>20 мм рт. ст.) является важным физикальным признаком при диагностике тампонады сердца, но также может наблюдаться при тяжелых легочных заболеваниях и, реже, при констриктивном перикардите (рис.23). Заметное инспираторное снижение ударного объема левого желудочка происходит из-за уменьшения конечного диастолического объема левого желудочка. При вдохе увеличенный возврат крови усиливает наполнение правого желудочка, что приводит к прогибанию межжелудочковой перегородки влево и уменьшению конечного диастолического объема левого желудочка (обратный эффект Бернгейма). Также во время вдоха уменьшается приток в левое предсердие из легочных вен, что еще больше снижает преднагрузку левого желудочка.

E. Приглушенные сердечные звуки Перикардальная жидкость может вызвать приглушение или нечеткость сердечных звуков.

Контрольные вопросы:

- 1. Каковы клинические проявления каждой формы заболевания перикарда, рассмотренной ранее?*
- 2. Каковы наиболее частые причины перикардита и перикардального выпота?*

3. *Каковы основные клинические проявления и осложнения перикардита и перикардального выпота с тампонадой тампонадой?*

Тест 6

1. Перикардита не развивается при:

- A. инфаркте миокарда
- B. злокачественных опухолях
- C. системной красной волчанке
- D. гипертрофической кардиомиопатии

2. Для острого фибринозного перикардита не характерно:

- A. дисфагия, усиление боли за грудиной при глотании
- B. повышение температуры тела
- C. боль за грудиной
- D. шум трения перикарда

3. Рентгенологическими признаками констриктивного перикардита являются:

- A. отсутствие увеличения сердца и снижение пульсации сердечной тени
- B. сглаженность или отсутствие дифференциации дуг сердца
- C. обызвествление перикарда
- D. все перечисленное

Ситуационная задача 8

Мужчина 35 лет поступил в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в груди. Боль описывается как 8 баллов по шкале от 1 до 10, ретростернальная и острая. Она отдает в спину, усиливается при глубоком вдохе и улучшается, если наклониться вперед. При обзоре систем он отметил "гриппоподобное заболевание" в течение последних нескольких дней, включая лихорадку, ринорею и кашель. У него нет истории болезни, и он не принимает никаких лекарств. Он отрицает употребление табака, алкоголя или

наркотиков. При физикальном осмотре у него отмечается умеренная боль, артериальное давление 125/85 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 105 ударов в минуту, частота дыхания 18/мин, насыщение кислородом 98% на комнатном воздухе. В настоящее время он афебрилен. При осмотре головы и шеи отмечается наличие прозрачной слизи в носовых ходах и умеренно эритематозная ротоглотка. Шея эластичная, с незначительной передней шейной лимфаденопатией. Грудная клетка при аускультации чистая. Яремные вены не расширены. При осмотре сердца - тахикардия с трехкомпонентным высокочастотным писклявым звуком. Абдоминальный осмотр и осмотр конечностей в норме.

Вопросы:

- A. Каков вероятный диагноз?
- B. Каковы наиболее распространенные причины этого заболевания, и какая из них наиболее вероятна у данного пациента?
- C. Каков патофизиологический механизм боли в груди?

Ситуационная задача 9

65-летняя женщина госпитализирована с обширным передним инфарктом миокарда. После 4 дней пребывания в больнице она чувствует себя хорошо, и планируется ее выписка в реабилитационный центр, чтобы помочь ей восстановить силы и восстановить сердечную деятельность. Во время похода в туалет она внезапно потеряла сознание. При осмотре артериальное давление - 60/40 мм рт. ст., частота сердечных сокращений - 120, выслушиваются далекие сердечные шумы. Экстренная эхокардиограмма выявила разрыв передней стенки и тампонаду перикарда.

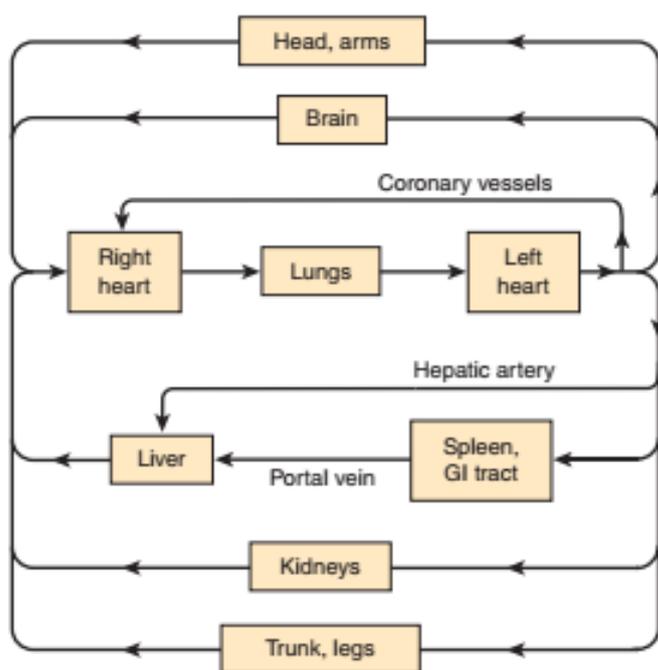
Вопросы:

- A. Каковы три классических признака тампонады перикарда (триада Бека)?
- B. Какова патофизиология тампонады перикарда?
- C. Каков механизм парадоксального пульса?

ГЛАВА II НОРМАЛЬНАЯ СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ СОСУДОВ

1. АНАТОМИЯ И ГИСТОЛОГИЯ

Кровеносные сосуды представляют собой замкнутую систему проводников, по которым кровь поступает от сердца к тканям и обратно к сердцу. Вся кровь проходит через легкие, но системное кровообращение



состоит из множества различных параллельно работающих контуров (рис.23).

Рисунок 23 Схема кровообращения у взрослого человека.

Это позволяет сильно варьировать региональный системный кровоток без изменения общего системного кровотока.

Характеристики различных типов кровеносных сосудов у

человека представлены на рисунке 24. Обратите внимание, что по мере уменьшения диаметра сосудов их количество в организме увеличивается, так что общая площадь поперечного сечения возрастает.

Все кровеносные сосуды выстланы одним слоем эндотелиальных клеток. В совокупности эндотелиальные клетки представляют собой удивительный орган, который выделяет вещества, влияющие на диаметр сосудов и обеспечивающие их рост, восстановление при повреждениях и образование новых сосудов, несущих кровь к растущим тканям.

1.1.Артериальные сосуды

Аорта, крупные артерии и артериолы состоят из наружного слоя соединительной ткани - адвентиции, среднего слоя гладкой мускулатуры - меди и внутреннего слоя - интимы, содержащей слой эндотелиальных клеток

и некоторую субэндотелиальную соединительную ткань. Стенки аорты и крупных артерий содержат большое количество эластической ткани, большая часть которой сосредоточена во внутренней эластической пластинке, заметной полосе между интимой и меди, и другой полосе, наружной эластической пластинке, между интимой и меди. наружной эластической пластинкой, расположенной между меди и адвентицией (рис.25). Сосуды растягиваются под действием силы сердечного выброса во время систолы, а эластичная ткань позволяет им распрямляться во время диастолы. Это поддерживает диастолическое давление и способствует движению крови вперед. Стенки артериол содержат меньше эластичной ткани, чем артерии, но больше гладкой мускулатуры (рис.24). Мышцы иннервируются норадренергическими нервными волокнами, которые выполняют констрикторную функцию. В некоторых случаях имеется холинергическая иннервация, которая выполняет вазодилатирующую функцию. Артерии и артериолы оказывают значительное сопротивление потоку крови и называются сосудами сопротивления.

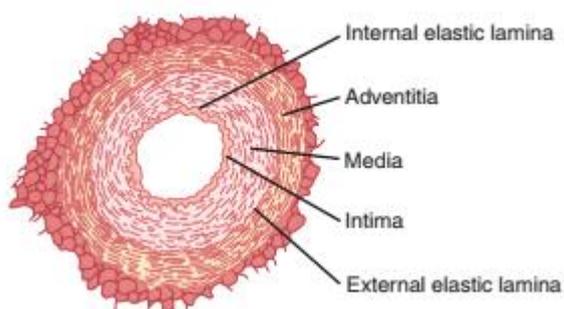


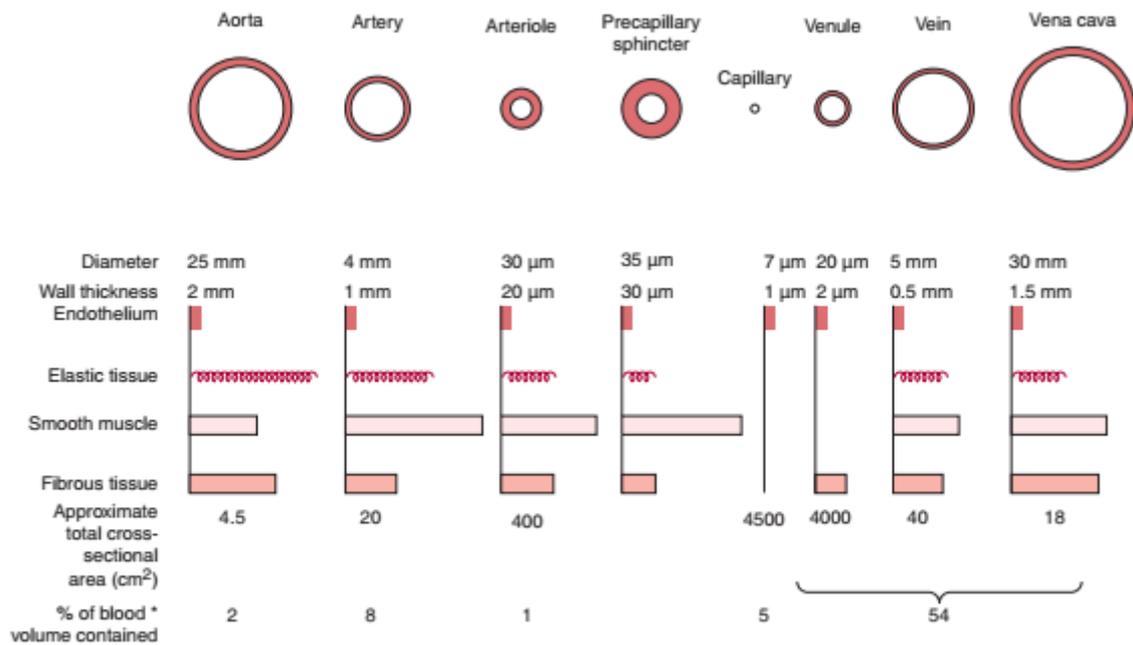
Рисунок 24 Поперечное сечение мелкой артерии.

1.2. Капилляры

Терминальные части артериол, иногда называемые метатериолами, впадают в капилляры. Со стороны восходящего потока отверстия капилляров окружены гладкомышечными прекапиллярными сфинктерами. Существуют споры о том, иннервируются ли метатериолы и сфинктеры. Сами капилляры состоят из одного слоя эндотелиальных клеток. За пределами этих клеток

изредка встречаются перициты - волокнистые клетки, функция которых неизвестна (рис.26). Капилляры интенсивно анастомозируют, и хотя каждый капилляр имеет диаметр всего в диаметре, их так много, что общая площадь поперечного сечения всех капилляров составляет около 4500 см².

Некоторые вещества пересекают стенки капилляров путем везикулярного транспорта - процесса, включающего эндоцитоз плазмы, перемещение образовавшихся таким образом везикул по цитоплазме эндотелиальных клеток и экзоцитоз на тканевой стороне. Однако таким образом перемещается относительно мало материала, а основной обмен жидкостями и растворителями происходит в местах соединения эндотелиальных клеток. В печени между эндотелиальными клетками имеются большие промежутки.



* In systemic vessels. There is an additional 12% in the heart and 18% in the pulmonary circulation.

Рисунок 25 Характеристика системных кровеносных сосудов. Поперечные сечения сосудов нарисованы не в масштабе из-за огромного диапазона размеров от аорты и нижней полой вены до капилляров.

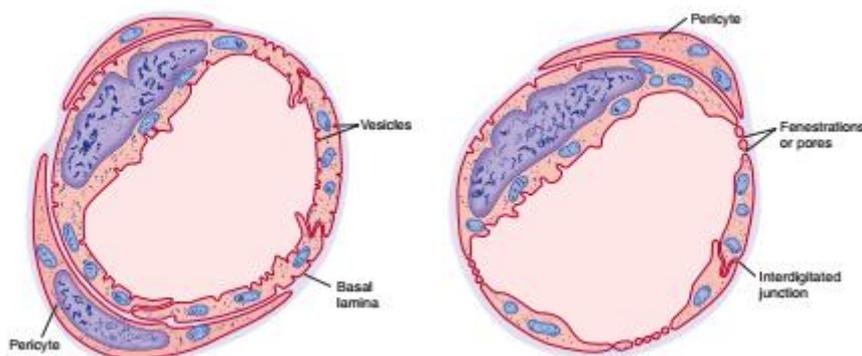


Рисунок 26 Поперечные сечения капилляров. Слева: непрерывный тип капилляров, обнаруженный в скелетной мышце. Справа: Фенестрированный тип капилляра.

В эндокринных тканях, тонком кишечнике и почках - тканях, в которых происходит объемный поток материала через стенки капилляров, - цитоплазма эндотелиальных клеток ослаблена и образует щели, называемые фенестрации. Эти щели закрыты прерывистой мембраной, которая пропускает вещества диаметром до 600 нм. В скелетных мышцах, сердечной мышце и многих других тканях фенестраций нет, но стыки между эндотелиальными клетками пропускают вещества диаметром до 10 нм. Наконец, в капиллярах головного мозга между эндотелиальными клетками имеются плотные спайки. Эти плотные соединения допускают очень незначительный пассивный транспорт и являются ключевым компонентом гематоэнцефалического барьера. Вода и CO₂ легко проникают в мозг, но перемещение большинства других веществ в ткани мозга и из них происходит в основном через транспортные белки в эндотелиальных клетках.

1.3. Вenuлы и вены

Вenuлы очень похожи на капилляры; их диаметр составляет около 20 мкм, а общая площадь поперечного сечения - 4000 см². Они впадают в вены, которые имеют скромное количество гладкой мышечной и эластичной ткани в своих относительно тонких стенках и в среднем 5 мм в диаметре. Вены впадают в верхнюю и нижнюю полую вену, которые, в свою очередь, впадают в правое предсердие сердца. Стенки вен, в отличие от стенок артерий и артериол, легко растягиваются и могут расширяться, чтобы вместить больше

крови без значительного повышения внутрисосудистого давления. Поэтому их называют емкостными сосудами. Они иннервируются, и их гладкая мускулатура может сокращаться в ответ на норадренергическую стимуляцию, проталкивая кровь в сердце и артериальную часть кровообращения. Интима вен конечностей складывается через определенные промежутки, образуя венозные клапаны, которые препятствуют ретроградному кровотоку.

1.4. Лимфатические сосуды

Мельчайшие лимфатические сосуды состоят из эндотелиальных трубок. Жидкость поступает в них через неплотные соединения между эндотелиальными клетками. Они впадают в более крупные эндотелиальные трубки с клапанами и сократительными стенками, содержащими гладкую мускулатуру, благодаря чему содержащаяся в них жидкость движется по центру. Центральные лимфатические сосуды впадают в правую и левую подключичные вены. Таким образом, лимфатическая система отводит избыток жидкости в тисках обратно в сосудистую систему.

Контрольные вопросы:

- 1. Чем отличается состав стенки артериолы от стенки артерии?*
- 2. Каковы способы транспорта через стенку капилляра? В каком органе транспорт наиболее интенсивен?*
- 3. Почему вены называют емкостными сосудами?*

Закончите фразу:

1. Терминальные части артериол, иногда называемые метатериолами, впадают в _____
2. Аорта, крупные артерии и артериолы состоят из наружного слоя соединительной ткани - _____, среднего слоя гладкой мускулатуры - _____ и внутреннего слоя - _____

3. Артерии и артериолы оказывают значительное сопротивление потоку крови и называются сосудами _____

Тест 1

1. В состав микроциркуляторной единицы входят все перечисленные ниже компоненты, кроме

А.концевые (терминальные) артериолы , метартериолы

В.артерии мышечного типа

С.капилляры

Д.венулы, артерио-венозные анастомозы.

2. Функциональная классификация сосудов микроциркуляторного русла включает все перечисленное, кроме

А.Резистивные сосуды

В.Обменные сосуды

С.Сосуды мышечного типа

Д.Ёмкостные сосуды

3. Что из перечисленного является функцией резистивных сосудов в системе микроциркуляции

А.Поддержание уровня АД в системном кровотоке

В.Регуляция регионального кровотока

С.Обмен веществом между кровью и тканями

Д.Сброс крови из артериального русла в венозное, минуя обменные сосуды, участие

2. Измерение артериального давления

Артериальное давление можно измерить напрямую, введя иглу в артерию. В качестве альтернативы его можно измерить аускультативным методом. Привычная надувная манжета, прикрепленная к манометру, надевается на верхнюю часть руки на уровне сердца, а стетоскоп помещается над плечевой артерией под манжетой. Манжета надувается до уровня, значительно превышающего предполагаемое систолическое давление, а затем медленно сдувается. При систолическом давлении слышен слабый стук, когда кровь начинает выходить за пределы манжеты. При дальнейшем снижении давления звук становится громче, затем тускнеет и становится глуше, а затем окончательно исчезает. Это звук Короткова, который возникает из-за турбулентного потока в плечевой артерии. Переход от стакато к приглушенному звуку происходит, когда кровь впервые проходит под манжетой непрерывно, даже если артерия все еще частично сужена. Непрерывный поток отличается по слуху от прерывистого. Наконец, при диастолическом давлении звук исчезает. Хотя диастолическое давление, измеренное непосредственно с помощью катетера в плечевой артерии, лучше всего коррелирует с исчезновением звука у нормальных взрослых, у детей и после физической нагрузки оно лучше коррелирует с изменением звука на приглушенный.

2.1. Нормальное артериальное давление

Нормальное артериальное давление в плечевой артерии на уровне сердца у здоровых молодых людей составляет около 120/80 мм рт. ст. На него влияет множество факторов, включая эмоции и тревогу, и у некоторых людей артериальное давление при измерении врачом в клинике выше, чем при обычной домашней активности ("гипертония белого халата"). Систолическое и диастолическое давление во время сна обычно снижается на 20 мм рт. ст. Поэтому нормальных людей называют "дипперами". У людей с гипертонией

падение давления во время сна снижено или отсутствует (т. е. гипертоники - "нондипперы").

По общему мнению, артериальное давление повышается с возрастом, однако существует неопределенность в отношении величины этого повышения, поскольку гипертония является распространенным заболеванием, частота которого увеличивается с возрастом. Однако у людей, у которых систолическое давление <120 мм рт. ст. в возрасте 50-60 лет и у которых никогда не развивается клиническая гипертензия, систолическое давление повышается на протяжении всей жизни. Этот рост может быть наиболее приближен к росту у нормальных людей. У людей с мягкой гипертензией, которую не лечат, систолическое давление повышается значительно быстрее. В обеих группах диастолическое давление также повышается, но затем начинает снижаться в среднем возрасте по мере увеличения жесткости артерий. Следовательно, пульсовое давление повышается с возрастом.

Интересно, что систолическое и диастолическое артериальное давление у молодых женщин ниже, чем у молодых мужчин до 55-65 лет, после чего они становятся сопоставимыми. Поскольку существует положительная корреляция между артериальным давлением и частотой инфарктов и инсультов (об этом позже), снижение артериального давления до менопаузы у женщин может быть одной из причин того, что в среднем женщины живут дольше мужчин.

2.2. Капиллярное кровообращение

В капиллярах скорость кровотока снижается, поскольку, хотя диаметр одного сосуда невелик, общая площадь его поперечного сечения велика. Именно в капиллярном русле из крови уходят питательные вещества и поступают отходы. Силы, вызывающие движение растворителя и растворенного вещества через стенки капилляров, называются силами Старлинга по имени физиолога, который впервые описал их и проанализировал их работу. Это разность гидростатического давления на

стенку капилляра (капиллярное давление минус тканевое давление) и градиент осмотического давления на стенку капилляра (капиллярное онкотическое давление минус тканевое онкотическое давление). Градиент гидростатического давления направлен наружу, поскольку тканевое давление низкое, а градиент онкотического давления направлен внутрь, поскольку крупные молекулы крови не пересекают стенку капилляра. Очевидно, что большая часть чистого движения веществ из типичного капилляра происходит в его артериолярном конце, где градиент чистого давления направлен наружу, главным образом потому, что гидростатическое давление в капилляре (около 37 мм рт. ст., см. рис.27) больше онкотического давления. По мере того как сопротивление капилляров и фильтрация постепенно приводят к снижению гидростатического давления по длине сосуда, онкотический градиент давления, направленный внутрь, становится больше гидростатического градиента давления, так что в веноулярном конце жидкость реабсорбируется. Таким образом, чистый поток выходит из капилляра на артериолярном конце и входит в капилляр на веноулярном конце. Избыток растворителей и растворенных веществ в тканях подхватывается лимфатическими сосудами и по главным лимфатическим протокам перемещается в венозное русло. Поток в мелких лимфатических сосудах пассивен, но в более крупных лимфатических протоках есть клапаны, и их стенки сокращаются.

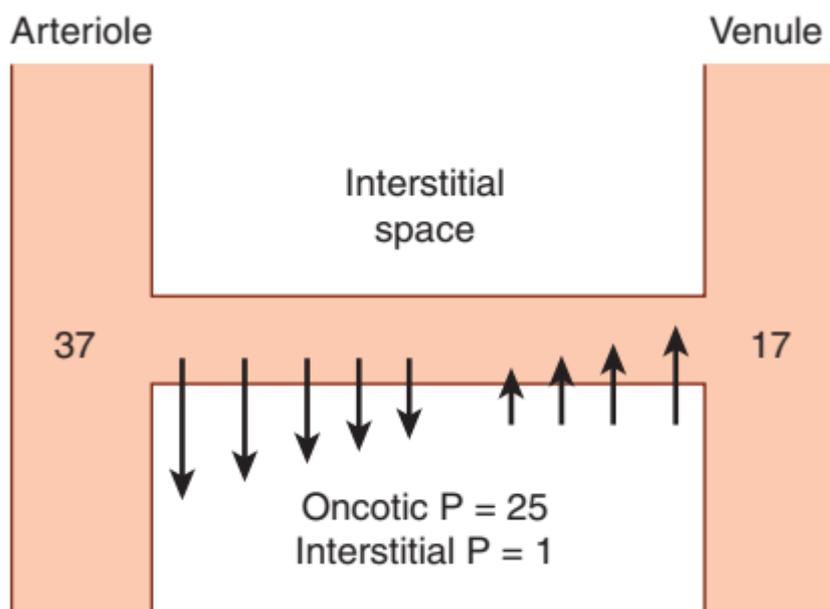


Рисунок 27 Схематическое изображение градиентов давления (P) через стенку мышечного капилляра. Цифры на артериолярном и веноулярном концах капилляра - это гидростатическое давление в миллиметрах ртутного столба в этих местах. Стрелки указывают примерную величину и направление движения жидкости. В данном примере разность давлений на артериолярном конце капилляра составляет 11 мм рт. ст. наружу; на противоположном конце - 9 мм рт. ст.

2.3. Регуляция сердечно-сосудистой системы

Учитывая жизненно важную роль сердечно-сосудистой системы в поддержании кровотока к жизненно важным органам и регулировании его таким образом, чтобы он увеличивался в активных тканях и уменьшался в неактивных, неудивительно, что развились многочисленные механизмы сердечно-сосудистой регуляции. Регулирование сердечно-сосудистой системы осуществляется путем изменения производительности насоса (сердца), изменения диаметра сосудов сопротивления (в основном артериол) и изменения количества крови, скапливающейся в сосудах емкости (венах).

Калибр артериол регулируется вазодилататорными метаболитами, вырабатываемыми в метаболически активных тканях, процессом ауторегуляции, различными вазорегуляторными веществами, вырабатываемыми эндотелиальными клетками, циркулирующими вазоактивными гормонами, а также системой вазомоторных нервов, идущих к

сосудам и сердцу. Разрядка в вазомоторных нервах регулируется по принципу обратной связи барорецепторами каротидного синуса и дуги аорты, которые контролируют давление в артериях (барорецепторная система высокого давления), и барорецепторами в предсердиях и крупных венах сердца (барорецепторная система низкого давления).

2.4. Вазодилататор метаболиты

В результате различных метаболических изменений, происходящих в активных тканях, вырабатываются вещества, расширяющие сосуды, снабжающие ткани. Это помогает обеспечить усиленный кровоток, необходимый для поддержания повышенной активности тканей. Одним из важных вазодилататоров является CO_2 . Другой – K^+ , а аденозин расширяет кровеносные сосуды в некоторых тисах. Кроме того, повышение температуры и снижение pH, происходящие в некоторых метаболически активных тканях, оказывают сосудорасширяющее действие.

2.5. Ауторегуляция

Многие ткани обладают способностью поддерживать относительно постоянный кровоток при изменении перфузионного давления; этот процесс называется ауторегуляцией. Физиологические основы ауторегуляции до конца не выяснены. Одним из факторов является миогенный ответ на растяжение гладкой мускулатуры артериол; при повышении давления внутри сосуда его гладкая мускулатура растягивается, и в ответ на это она сокращается. Гладкая мышца сокращается в отсутствие внешней иннервации. Другим фактором может быть накопление метаболитов вазодилататоров; когда приток крови к ткани уменьшается, метаболиты не вымываются, и они накапливаются даже при отсутствии повышенной активности.

2.6. Вещества, выделяемые эндотелием

Кровеносные сосуды выстланы сплошным слоем эндотелиальных клеток, которые играют важную роль в регуляции сосудистой функции. Они реагируют на изменение потока (напряжение сдвига), растяжение, различные

циркулирующие вещества и медиаторы воспаления. В ответ на эти стимулы они выделяют регуляторы роста и вазоактивные вещества. Факторы роста регулируют развитие сосудов и важны при ряде заболеваний. Вазоактивные вещества, вырабатываемые эндотелием, обычно действуют паракринно, регулируя тонус сосудов. К ним относятся простагландины, такие как простациклин, а также тромбоксаны, оксид азота и эндотелины.

А. Простагландины и тромбоксаны

Простациклин вырабатывается эндотелиальными клетками, а тромбоксан А₂ - тромбоцитами из их общего предшественника - арахидоновой кислоты. Тромбоксан А₂ вызывает агрегацию тромбоцитов и сужение сосудов, в то время как простациклин способствует расширению сосудов.

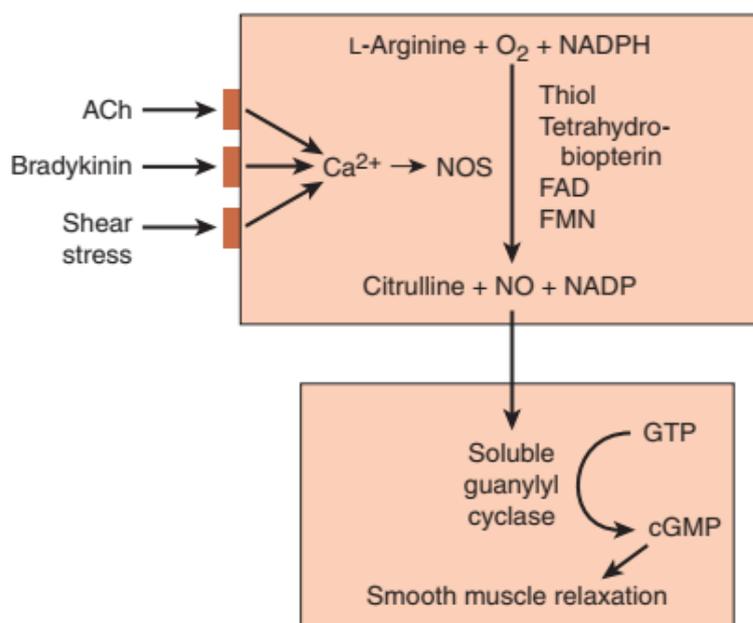


Рисунок 28 Синтез оксида азота (NO) из аргинина в эндотелиальных клетках и его действие через стимуляцию растворимой гуанилил циклазы и образование циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов.

Эндотелиальная форма синтазы оксида азота (NOS) активируется повышенным внутриклеточным Ca²⁺, а повышение Ca²⁺ происходит под действием

ацетилхолина (АХ), брадикинина или напряжения сдвига, действующего на клеточную мембрану. мембрана. Тиол, тетрагидробиоптерин, флавин аденин динуклеотид (FAD) и флавин-моноклеотид (FMN) являются необходимыми кофакторами. GTP - гуанозинтрифосфат.

Баланс между ними является одним из механизмов, способствующих локальному сужению сосудов и образованию тромбов в местах повреждения сосудов, при этом тромб не распространяется, поддерживая тем самым нормальный кровоток в соседних неповрежденных областях. Баланс между тромбоксаном А₂ и простациклином эндотелия может быть изменен приемом

малых доз аспирина. Тромбоксан А₂ и простаглицлин образуются из арахидоновой кислоты по циклооксигеназному пути. Аспирин производит необратимое ингибирование циклооксигеназы. Однако эндотелиальные клетки вырабатывают больше циклооксигеназы в течение нескольких часов, тогда как циркулирующие тромбоциты - нет, и новая циклооксигеназа тромбоцитов появляется только при поступлении в кровоток новых тромбоцитов в течение нескольких дней. Поэтому хронический прием небольших доз аспирина снижает внутрисосудистое свертывание крови на длительное время и имеет значение для профилактики инфарктов миокарда, нестабильной стенокардии, транзиторных ишемических атак и инсульта.

В. Оксид азота

Выработка мощного вазодилататора эндотелиальными клетками впервые была заподозрена, когда было отмечено, что удаление эндотелия из колец артериальной ткани превращает нормальный дилаторный ответ на ацетилхолин в констрикторный.

Сначала ответственный агент был назван эндотелий-производным релаксирующим фактором, но теперь известно, что это оксид азота (NO). NO образуется из аргинина (рис.28) в реакции, катализируемой синтазой оксида азота (NOS). Клонированы три формы NOS: NOS₁, обнаруженная в нервной системе; NOS₂, обнаруженная в макрофагах и родственных иммунных клетках; и NOS₃, обнаруженная в эндотелиальных клетках. NOS₁ и NOS₃ активируются агентами, повышающими внутриклеточный Ca²⁺, включая вазодилататоры ацетилхолин и брадикинин, тогда как NOS₂ активируется цитокинами. Образующийся в эндотелиальных клетках NO диффундирует в соседние сосудистые гладкомышечные клетки, где он активирует растворимую гуанилилциклазу, образуя циклический гуанозинмонофосфат (сGMP; Рисунок 28). ЦГМФ опосредует расслабление сосудистой гладкой мускулатуры.

К вазодилаторам, действующим через NO *in vivo*, относятся не только ацетилхолин и брадикинин, но и вазоактивный кишечный полипептид (VIP), субстанция P и некоторые другие полипептиды. Кроме того, различные вещества, вызывающие вазоконстрикцию *in vivo*, оказывали бы гораздо больший констрикторный эффект, если бы одновременно не высвобождали NO. Следовательно, NO является одним из основных местных регуляторов кровотока. На его широкую роль в регуляции сосудистой системы указывает тот факт, что введение аминокислотных аналогов аргинина, ингибирующих NOS, вызывает повышение артериального давления. Таким образом, получается, что NOS действует хронически, поддерживая сосудистую систему в расширенном состоянии.

NO в значительной степени отвечает за реактивную гиперемия - расширение сосудов и увеличение кровотока, которые возникают в тканях и органах после устранения преходящего препятствия их кровоснабжению. Ее можно наблюдать в предплечье после окклюзии кровоснабжения выше локтя, и ее можно оценить количественно, измерив увеличение объема предплечья с помощью плетизмографии. NO-зависимая вазодилатация также может быть измерена клинически путем определения дилаторного ответа на градиентные дозы ацетилхолина, вводимого внутриартериально.

Последние достижения в области изучения NO привели к идентификации асимметричного диметиларгинина (ADMA), эндогенного ингибитора ферментов NOS. Появляются данные, связывающие ADMA с дисфункцией эндотелия, сердечно-сосудистой смертностью и хроническими заболеваниями почек.

NO присутствует не только в сосудистой системе, но и во многих тканях. Его функции в некоторых из этих тканей обсуждаются в других главах этой книги.

С. Эндотелины

Эндотелиальные клетки также вырабатывают эндотелин-1 (ЭТ-1), самый мощный вазоконстрикторный агент, который был открыт до сих пор. У млекопитающих были идентифицированы три близкородственных эндотелина: ЭТ-1, эндотелин-2 (ЭТ-2) и эндотелин-3 (ЭТ-3). Все они являются полипептидами, родственными сарфотоксинам - полипептидам, содержащимся в ядах змей. Они содержат 21 аминокислотный остаток и две дисульфидные связи (рис.29). Все они расщепляются из более крупных прогормонов (больших эндотелинов) эндотелин-превращающими ферментами. Наиболее широко экспрессируемый эндотелин, ЭТ-1, содержится в эндотелиальных клетках сосудов, гладкомышечных клетках сосудов, макрофагах, фибробластах, миокардиоцитах, нейронах мозга, эпителиальных клетках поджелудочной железы и кишечника, а также в других клетках. Экспрессия ЭТ-2 ограничена эпителиальными клетками кишечника и клетками яичников, в то время как экспрессия ЭТ-3 наблюдается только в эндотелиальных клетках сосудов и эпителиальных клетках кишечника. За последние несколько лет наше понимание физиологии и патофизиологии эндотелия (особенно связанной с ЭТ-1) значительно расширилось. Были идентифицированы два рецептора, связанных с G-белками - А и В, - которые опосредуют эффекты эндотелина. Рецептор эндотелина А обладает наибольшим сродством к ЭТ-1, в то время как рецептор эндотелина В имеет одинаковое сродство ко всем трем изоформам полипептида. Интересно, что гладкомышечные клетки сосудов экспрессируют оба эндотелиновых рецептора, и их активация приводит к вазоконстрикции. Эндотелиальные клетки, однако, экспрессируют только рецептор эндотелина В, который стимулирует эндотелиальную NOS, что приводит к NO-зависимому расслаблению гладких мышц. Последние данные, полученные на животных, свидетельствуют о том, что активация рецептора эндотелина В в собирательных протоках приводит к аналогичному NO-зависимому

увеличению экскреции натрия. Более того, есть основания полагать, что ET-1 может способствовать ремоделированию внеклеточного матрикса при заболеваниях сосудов, сердца и почек.

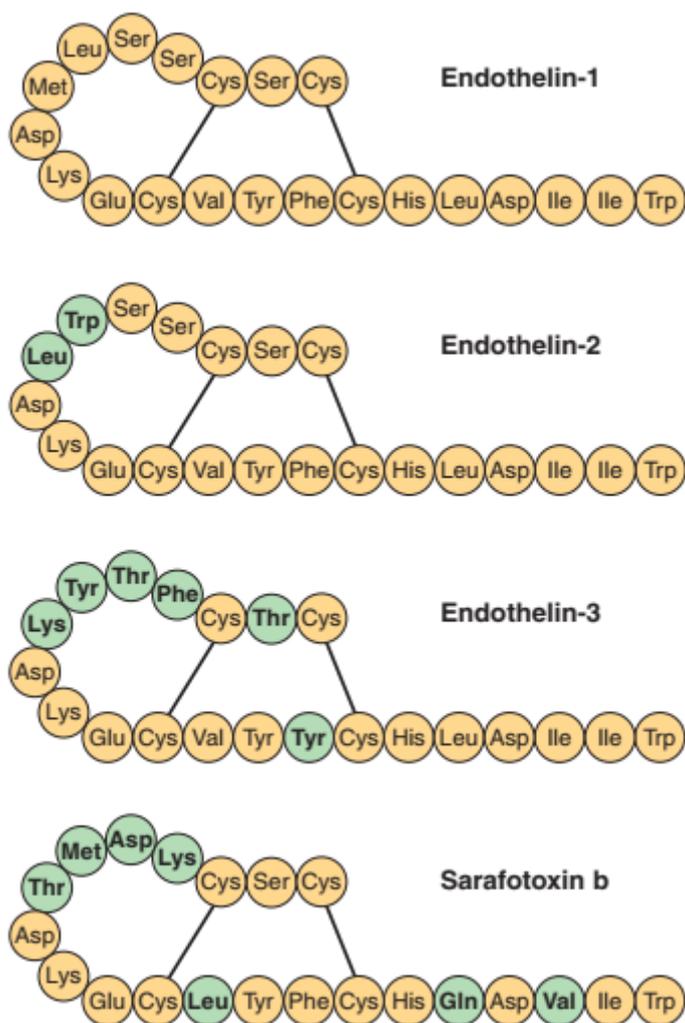


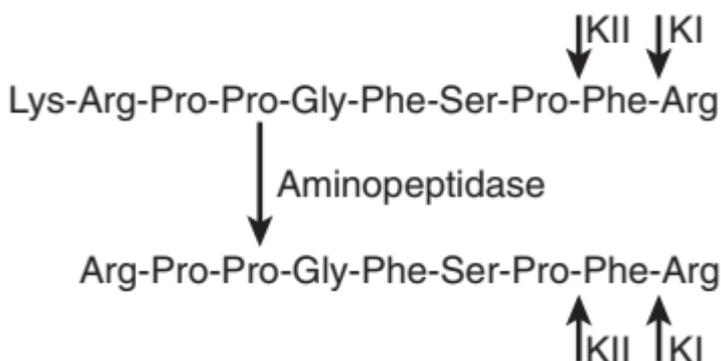
Рисунок 29 Структура эндотелинов человека и одного из сарфотоксинов змеиного яда. Аминокислотные остатки, отличающиеся от эндотелина-1, выделены синим цветом.

2.7. Циркулирующие гормоны, влияющие на гладкую мышцу сосудов

Гормоны, находящиеся в крови и оказывающие общее воздействие на сосудистую систему, включают вазоконстрикторы и вазодилататоры. Основными вазоконстрикторами являются норадреналин и эпинефрин, вазопрессин и ангиотензин II. Основными вазодилататорами являются вазоактивный кишечный пептид, кинины и натрийуретические пептиды.

А. Кинины - это два родственных вазодилататорных полипептида, называемые Лизил-брадикинином и брадикинином (рис.30). Дека-пептид лизил-брадикинин может быть преобразован в неапептид брадикинин с помощью аминопептидазы. Оба пептида метаболизируются до неактивных фрагментов карбоксипептидазой кининазой I или дипептидилкарбоксипептидазой кининазой II.

Рисунок 30 Кинины. Лизил-брадикинин (вверху) может быть преобразован в брадикинин (внизу) с помощью аминопептидазы. Пептиды инактивируются кининазой I (KI) или кининазой II (KII) в местах, указанных короткими стрелками.



Кининаза II и ангиотензин-превращающий фермент - это один и тот же фермент, поэтому ингибирование ангиотензин-превращающего фермента при лечении гипертонии или сердечной недостаточности повышает уровень кининов в плазме и тканях. Кинины образуются из двух кининогенов: высокомолекулярного (НМВ) кининогена и низкомолекулярного (LMW) кининогена. Эти белки-предшественники кининов являются продуктами одного гена, образующегося в результате альтернативного сплайсинга. Протеазы, ответственные за расщепление кининогенов, - это калликреины, семейство ферментов, кодируемых у человека тремя генами, расположенными на хромосоме 19.

Лизил-брадикинин и брадикинин - это прежде всего тканевые гормоны, вырабатываемые, например, почками и активно секретирующими железами, но небольшое количество их содержится и в циркулирующей крови. Они действуют на два рецептора, V1 и V2, соединенных с G-белками. Кинины увеличивают приток крови к активно секретирующим железам, вызывая

вазодилатацию, и при системном введении они являются относительно мощными вазодилататорами.

В. Натрийуретические гормоны

Предсердный натрийуретический пептид (ANP) - это полипептид, содержащий 28 аминокислотных остатков, который выделяется из предсердий при растяжении миоцитов предсердий. Мозговой натрийуретический пептид (BNP) был первоначально выделен из мозга экспериментальных животных, но у людей он секретируется миоцитами желудочков и известен как натрийуретический пептид р-типа. CNP, третий тип натрийуретического пептида, также обнаружен в организме человека. Эти пептиды вызывают натрийурез, вероятно, за счет увеличения скорости гломерулярной фильтрации, что, в свою очередь, приводит к выведению соли и воды, уменьшению объема крови и снятию нагрузки на миоциты предсердий. Они антагонизируют прессорный эффект ангиотензина II и других прессорных гормонов. Они действуют за счет увеличения внутриклеточного cGMP. Все три препарата обладают сосудорасширяющей активностью, но CNP отличаются тем, что, по-видимому, оказывают большее влияние на вены, чем на артериолы. Их физиологическая функция до сих пор не выяснена. Однако их циркулирующие уровни повышены при сердечной недостаточности, и измерение циркулирующего натрийуретического пептида Р-типа находит все большее применение в дифференциальной диагностике и оценке сердечной недостаточности. Все три натрийуретических пептида содержатся не только в сердце, но и в различных тканях.

В кровообращении присутствует еще один натрийуретический гормон, который действует путем ингибирования $\text{Na}^+\text{-K}^+$ аденозинтрифосфатазы (АТФазы), но он повышает, а не понижает артериальное давление (см. ниже разделы, касающиеся гипертонии и чувствительности к соли). Существуют серьезные доказательства того, что этот гормон на самом деле является

уабаином и что он выделяется надпочечниками в ответ на повышенное потребление натрия с пищей.

2.8. Нейронный контроль через симпатическую вазомоторную систему

Факторы, влияющие на калибр артериол в организме и, следовательно, на периферическое сопротивление и тканевой кровоток, суммированы в таблице 10. В этот список входят факторы, обсуждавшиеся ранее, а также несколько дополнительных полипептидов, оказывающих незначительное или особое влияние. Он также включает контроль кровяного давления норадренергическими и, в некоторых случаях, холинергическими симпатическими вазомоторными нервами к артериолам. В дополнение к обширному нервному снабжению этих сосудов сопротивления, существует умеренная иннервация сосудов емкости.

Разрядка норадренергических вазомоторных нервов вызывает сужение иннервируемых ими артериол, и если разрядка носит общий, а не локальный характер, то происходит повышение артериального давления. Кроме того, разряд симпатических норадренергических нервов, иннервирующих сердце, повышает кровяное давление за счет увеличения силы и скорости сердечных сокращений (инотропный и хронотропный эффекты), увеличения ударного объема и сердечного выброса. Норадренергическая стимуляция также подавляет эффект вагальной стимуляции, которая обычно замедляет работу сердца и уменьшает сердечный выброс.

Основным контролем вазомоторного выброса является регуляция обратной связи через барорецепторы в отделах высокого и низкого давления кровеносной системы (рис.31). Барорецепторы - это чувствительные к растяжению нервные окончания, расположенные в каротидных синусах и дуге аорты со стороны артерий и в стенках больших вен и предсердий сердца со стороны вен. Нервные волокна передают импульсы по черепным нервам IX и

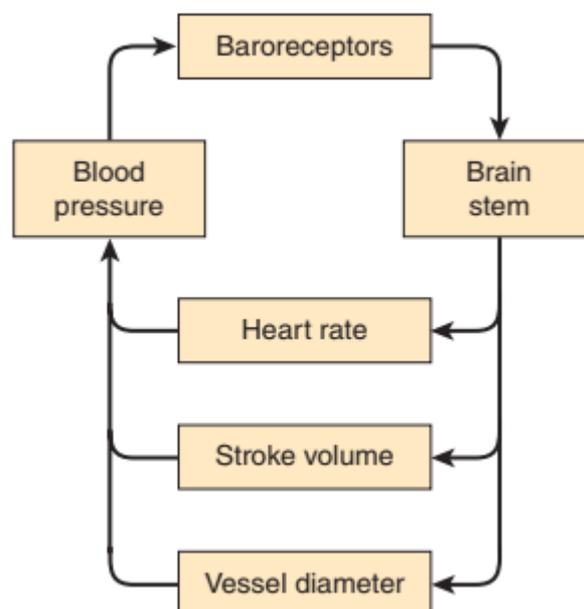
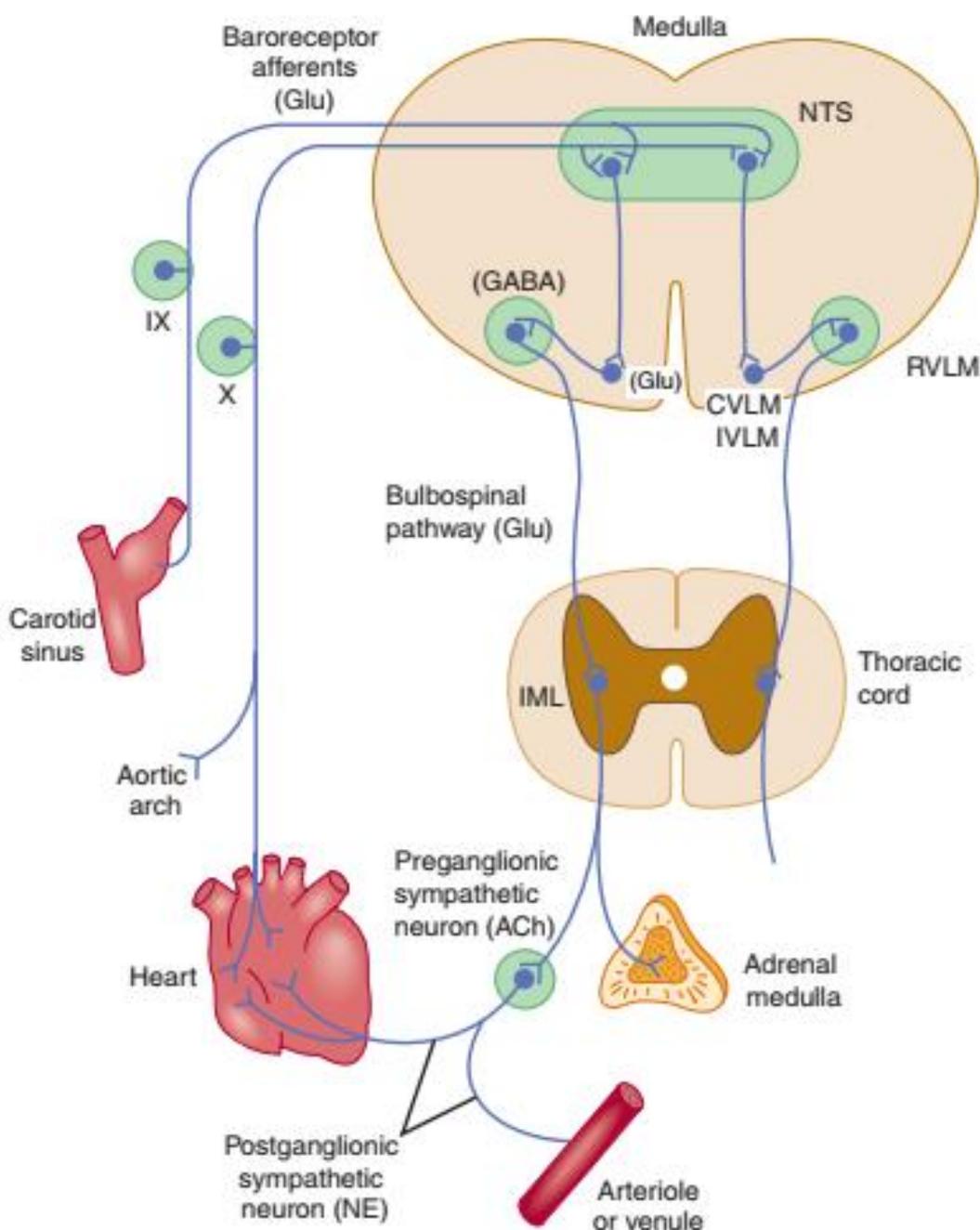


Рисунок 31. Сводка факторов, влияющих на калибр артериол.

X в продолговатый мозг, где волокна заканчиваются в nucleus tractus solitarius (рис.32). Из этого ядра нейроны второго порядка проходят в каудальную часть вентролатерального продолговатого мозга и его окрестности. Оттуда тормозные нейроны третьего порядка проходят в ростральную часть вентролатерального продолговатого мозга, где находятся клеточные тела нейронов, контролирующего артериальное давление. Аксоны этих нейронов спускаются в спинной мозг и иннервируют тела клеток преганглионарных симпатических нейронов, регулирующих кровяное давление, в междолевой серой колонне спинного мозга. Аксоны преганглионарных нейронов выходят из спинного мозга и синаптируют постганглионарные нейроны в ганглионарной цепи и коллатеральных секретирующие клетки в медулле надпочечников. Аксоны постганглионарных норадренергических нейронов

иннервируют кровеносные сосуды и сердце. Эти пути и вероятный



синаптический медиатор в каждом синапсе цепи показаны на рис.32.

Рисунок 32 Основные пути, участвующие в медуллярном контроле артериального давления. Вагальные эфферентные пути к сердцу не показаны. В скобках указаны возможные нейротрансмиттеры в этих путях. (ACh - ацетилхолин; GABA - у-аминомасляная кислота; Glu - глутамат; NE - норадреналин; CVLM, IVLM и RVLM - каудальный, промежуточный и ростральный вентролатеральный продолговатый мозг, соответственно; IML - интермедиолатеральная серая колонка; IX - глоссофарингеальный нерв; NTS - nucleus tractus solitarius; X - блуждающий нерв).

Таблица 10 Сводка факторов, влияющих на калибр артериол

| |
|---|
| Сужение |
| Местные факторы |
| Снижение местной температуры |
| Ауторегуляция |
| Местно высвобождающийся серотонин тромбоцитов |
| Продукция эндотелиальных клеток |
| Эндотелин-1 |
| Гормоны |
| Норэпинефрин |
| Эпинефрин (за исключением скелетных мышц и печени) |
| Аргинин вазопрессин |
| Ангиотензин II |
| Ингибитор циркулирующей Na ⁺ -K ⁺ АТФазы |
| Нейропептид Y |
| Нейрональный контроль |
| Увеличение разряда норадренергических вазомоторных нервов |
| Дилатация |
| Местные факторы |
| Увеличение CO ₂ , K ⁺ , аденозин, лактат |
| Снижение O ₂ |
| Снижение местного pH |
| Повышение местной температуры |
| Продукты эндотелиальных клеток |
| Оксид азота |
| Гормоны |
| Вазоактивный кишечный пептид |
| CGRPα (пептид, связанный с геном кальцитонина, α-форма) |
| Вещество P |
| Гистамин |
| Кинины |
| Натриуретические пептиды (ANP, BNP, CNP) |
| Эпинефрин в скелетных мышцах и печени |
| Нейрональный контроль |
| Активация холинергических дилататорных волокон в скелетных мышцах |
| Снижение разряда норадренергических вазомоторных нервов |

вентролатерального продолговатого мозга. Кроме того, усиленный барорецепторный разряд стимулирует афференты от nucleus tractus solitarius к

дорсальному моторному ядру вагуса и *nucleus ambiguus*. Это усиливает вагальный выброс к сердцу, замедляя сердечный ритм и уменьшая сердечный выброс.

Существуют вспомогательные реципрокные цепи между *nucleus tractus solitarius* и более дорсальными частями ствола мозга и гипоталамуса, которые сглаживают и регулируют ответ барорецепторного пути, но основная нейронная регуляция артериального давления опосредована барорецепторным путем в продолговатом мозге.

Помимо прямого влияния на вазомоторный выброс, барорецепторный путь вызывает изменения в эндокринной функции, которые усиливают гомеостатическое значение барорецепторного ответа. Секрция надпочечников увеличивается при разряде симпатической нервной системы, хотя вклад циркулирующих катехоламинов в повышение артериального давления относительно невелик. Усиление симпатического выброса также увеличивает секрецию ренина почками, и в результате увеличение циркулирующего ангиотензина II не только действует непосредственно на сосудистую гладкую мускулатуру, вызывая констрикцию, но и увеличивает секрецию альдостерона, который, в свою очередь, увеличивает задержку Na^+ , увеличивая внутрисосудистый объем. Вместе с усилением вазомоторного выброса увеличивается секреция антидиуретического гормона (АДГ, также называемого вазопрессином) из задней доли гипофиза. АДГ увеличивает общее количество воды в организме, повышая задержку свободной воды в почках (действует через рецептор вазопрессина V2). Хотя основная роль АДГ заключается в снижении осмоляльности, АДГ также способствует увеличению внутрисосудистого объема. Хотя расширение объема, вызванное АДГ, относительно невелико, высвобождение АДГ увеличивается с увеличением тяжести эффективной потери объема циркулирующей крови. Более того, активация рецептора вазопрессина V1 с низкой аффинностью на гладкой мускулатуре сосудов приводит к заметному повышению сосудистого тонуса.

Функцию барорецепторов можно проверить на экспериментальных животных и с осторожностью на людях, вводя прессорный препарат фенилэфрин в различных дозах и при каждой дозе измеряя замедление частоты сердечных сокращений путем определения интервала между волнами R (интервал RR) на ЭКГ.

Контрольные вопросы:

- 1. Почему небольшие изменения диаметра артериол оказывают относительно большое влияние на артериальное давление?*
- 2. Почему скорость кровотока сильно уменьшается в капиллярах и затем увеличивается в венах?*
- 3. Какие категории факторов участвуют в регулировании диаметра артериол?*
- 4. По какому механизму NO, вырабатываемый эндотелиальными клетками эндотелия, действует как вазодилататор?*
- 5. Каковы основные гормональные вазоконстрикторы и вазодилататоры?*
- 6. Какова роль барорецепторов в регуляции обратной связи высокого и низкого давления в кровеносной системе?*

Закончите фразу:

1. Систолическое и диастолическое давление во время сна обычно снижается на ___ мм рт. ст.
2. Вазоактивные вещества, вырабатываемые эндотелием, обычно действуют паракринно, регулируя тонус сосудов. К ним относятся _____
3. Барорецепторы - это чувствительные к _____ нервные окончания, расположенные в _____ и _____ со стороны артерий и в стенках _____ и _____ со стороны вен.

Тест 2

1. АД зависит от всех перечисленных факторов, кроме

- A. Сердечного выброса
- B. Ударного объема
- C. Эластичности сосудов
- D. Осмотического давления крови

2. Величина пульсового давления при повышении жесткости стенки аорты

- A. Не изменится
- B. Увеличится
- C. Уменьшится
- D. Изменится незначительно

3. Активация барорецепторов высокого давления в афферентных артериолах ЮГА почек участвует в регуляции всех перечисленных эффектов, кроме

- A. Выделения ренина
- B. Регуляции баланса натрия и воды
- C. Изменения АД
- D. Продукции атриопептида

3. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОТДЕЛЬНЫХ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1. АТЕРОСКЛЕРОЗ

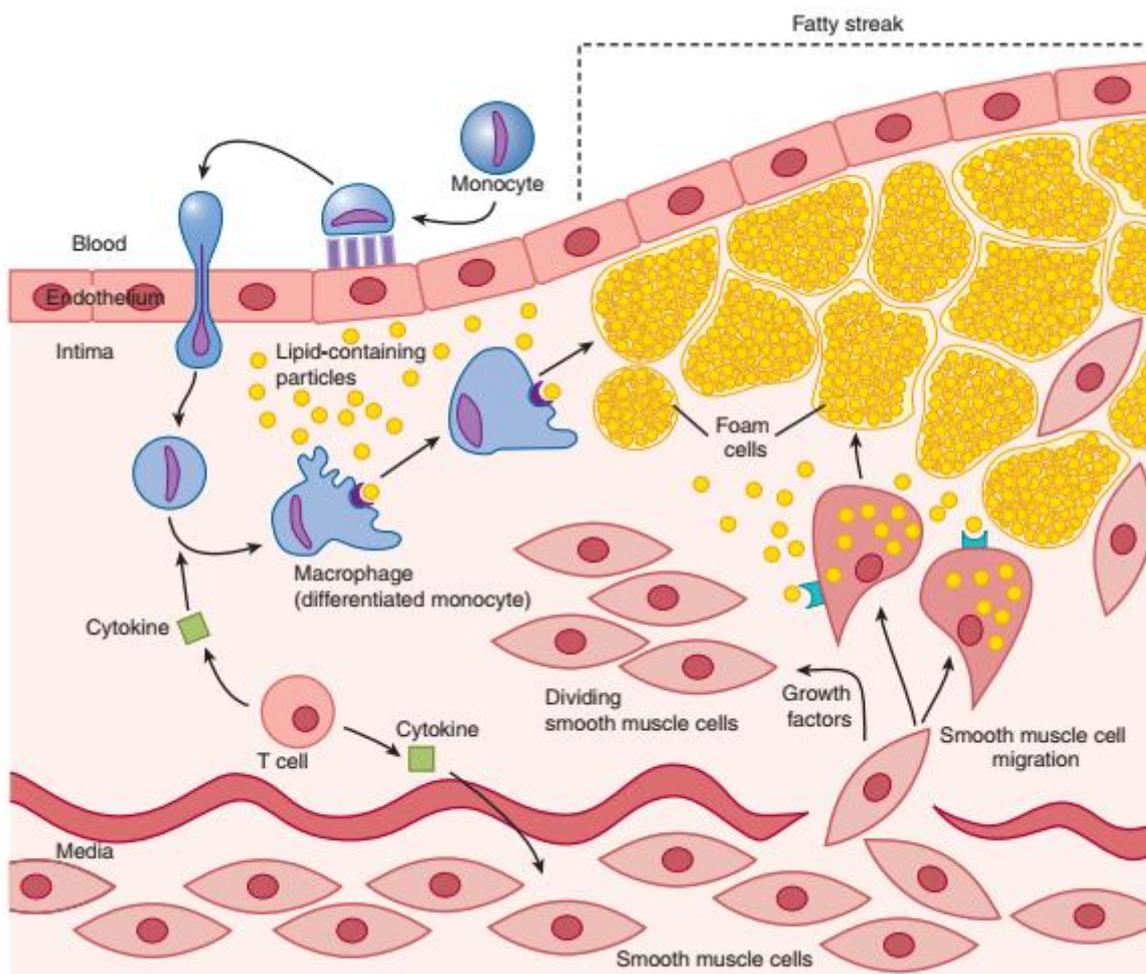
Распространенность и значение

Атеросклероз - заболевание, поражающее крупные и средние артерии почти каждого человека, по крайней мере в обществах, где продукты питания, богатые холестерином, являются обильными и дешевыми. Это заболевание начинается в детстве и, при отсутствии ускоряющих факторов, развивается медленно, пока не станет широко распространенным в пожилом возрасте. Однако его ускоряет целый ряд генетических и экологических факторов (см. далее). Она характеризуется локальными фиброзными утолщениями артериальной стенки, связанными с инфильтрированными липидами бляшками, которые со временем могут кальцифицироваться. Старые бляшки также склонны к изъязвлению и разрыву, что провоцирует образование тромбов, препятствующих кровотоку. Таким образом, атеросклероз приводит к сосудистой недостаточности конечностей, нарушениям почечного кровообращения, расширению (аневризмам) и даже разрыву аорты и других крупных артерий. Это также приводит к распространенным тяжелым и опасным для жизни заболеваниям сердца и мозга из-за образования внутрисосудистых тромбов в месте расположения бляшек.

Подсчитано, что в США и большинстве других развитых стран атеросклероз является основной причиной около 50 % всех смертей. Почти все пациенты с инфарктом миокарда и большинство пациентов с инсультом, вызванным церебральным тромбозом, страдают атеросклерозом. Заболеваемость ишемической болезнью сердца и инсультами снижается в США с 1963 года, но атеросклероз по-прежнему очень распространен. Таким образом, атеросклероз лежит в основе и является фундаментальной причиной значительной части клинических проблем, с которыми сталкиваются врачи, лечащие взрослых пациентов.

Патогенез

Начальным событием в развитии атеросклероза является инфильтрация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в субэндотелиальную область.



Эндотелий подвергается напряжению сдвига, т.е. тенденции к растяжению

Рисунок 33 Формирование жировой полоски в артерии. После повреждения сосудов моноциты связываются с эндотелием, затем переходят через него в субэндотелиальное пространство и превращаются в активированные тканевые макрофаги. Макрофаги захватывают окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), превращаясь в пенистые клетки. Т-клетки выделяют цитокины, которые также активируют макрофаги. Кроме того, цитокины вызывают пролиферацию гладкомышечных клеток. Под воздействием факторов роста гладкомышечные клетки перемещаются в субэндотелиальное пространство, где вырабатывают коллаген и поглощают ЛПНП, увеличивая популяцию пенистых клеток.

или деформации под действием текущей крови. Это наиболее заметно в местах разветвления артерий, и именно там липиды накапливаются в наибольшей степени.

ЛПНП окисляются или изменяются другими способами. Так, измененные ЛПНП активируют различные компоненты врожденной иммунной системы, включая макрофаги, естественные антитела и врожденные эффекторные белки, такие как С-реактивный белок и комплемент. Измененные ЛПНП распознаются семейством рецепторов-падальщиков, экспрессируемых на макрофагах, которые в сотрудничестве с толл-подобными рецепторами стимулируют воспаление и приводят к атерогенезу. Рецепторы-скавенджеры опосредуют поглощение окисленных ЛПНП макрофагами и образование пенистых клеток (рис.33). Пенистые клетки со временем накапливаются за интимой сосудов, образуют жировые полосы. Эти полосы появляются в аорте в первом десятилетии жизни, в коронарных артериях - во втором десятилетии, а в мозговых артериях - в третьем и четвертом десятилетиях. Окисленные ЛПНП обладают рядом вредных эффектов, включая стимуляцию высвобождения провоспалительных цитокинов (таких как фактор ингибирования миграции макрофагов и интерферон I типа) и ингибирование выработки NO. Гладкомышечные клетки сосудов вблизи пенистых клеток стимулируются и перемещаются из меди в интиму, где они пролиферируют, откладывают коллаген и другие матричные молекулы и способствуют увеличению объема поражения. Гладкомышечные клетки также захватывают окисленные ЛПНП и превращаются в пенистые клетки. Липиды накапливаются как внутриклеточно, так и внеклеточно.

Межклеточный "суп" в бляшках содержит различные разрушающие клетки вещества, в том числе озон. Кроме того, "загрузка" макрофагов холестерином может быть липотоксичной для эндоплазматического ретикулума, что приводит к апоптозу макрофагов и некрозу бляшек.

Кристаллы холестерина, связанные с некротизированными макрофагами, дополнительно стимулируют воспаление и приводят к привлечению нейтрофилов. По мере старения атеросклеротических бляшек к ним привлекаются Т-клетки иммунной системы и моноциты, создавая порочный круг некроза и воспаления.

По мере созревания бляшек над ними формируется фиброзный колпачок. Бляшки с дефектной или разрушенной крышкой наиболее склонны к разрыву. Сами по себе поражения могут деформировать сосуды до такой степени, что они закупориваются, но обычно разрыв или изъязвление бляшек вызывает тромбоз, блокирующий кровоток.

Было показано, что атеросклеротические поражения имеют многие характеристики низкосортной инфекции. Ряд исследователей искали бактерии в бляшках, и в значительном количестве были обнаружены *Chlamydohilarnеumoniae* - микроорганизмы, обычно ассоциирующиеся с респираторной инфекцией. Однако были найдены и другие организмы, и пока рано говорить о том, являются ли хламидии возбудителями или просто случайными жильцами в очагах поражения.

Характерной особенностью атеросклероза, которой в настоящее время уделяется большое внимание, является его связь с недостаточным высвобождением NO и дефектной вазодилатацией. Как уже отмечалось, окисленные ЛПНП ингибируют выработку NO. При введении ацетилхолина через катетер в нормальные коронарные артерии сосуды расширяются, однако при введении его при наличии атеросклероза сосуды сужаются. Это указывает на то, что эндотелиальная секреция NO нарушена.

Интересно, что последние экспериментальные данные свидетельствуют о том, что активация эндотелиального рецептора эндотелина В стимулирует eNOS и оказывает антипролиферативное действие на сосудистые гладкомышечные клетки. Было высказано предположение, что нарушение

сигнализации через этот рецептор может быть дополнительным фактором, способствующим патофизиологии атеросклероза.

Отношение к диетическому холестерину и другим липидам

Превращение моноцита в макрофаг, поглощающий липиды, связано с появлением на его поверхности уникального типа рецептора окисленных ЛПНП - рецептора мусорщика. Моноциты стимулируются к выработке этих рецепторов под действием колониестимулирующего фактора макрофагов, секретируемого эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками сосудов. Когда образуются комплексы окисленный ЛПНП-рецептор, они

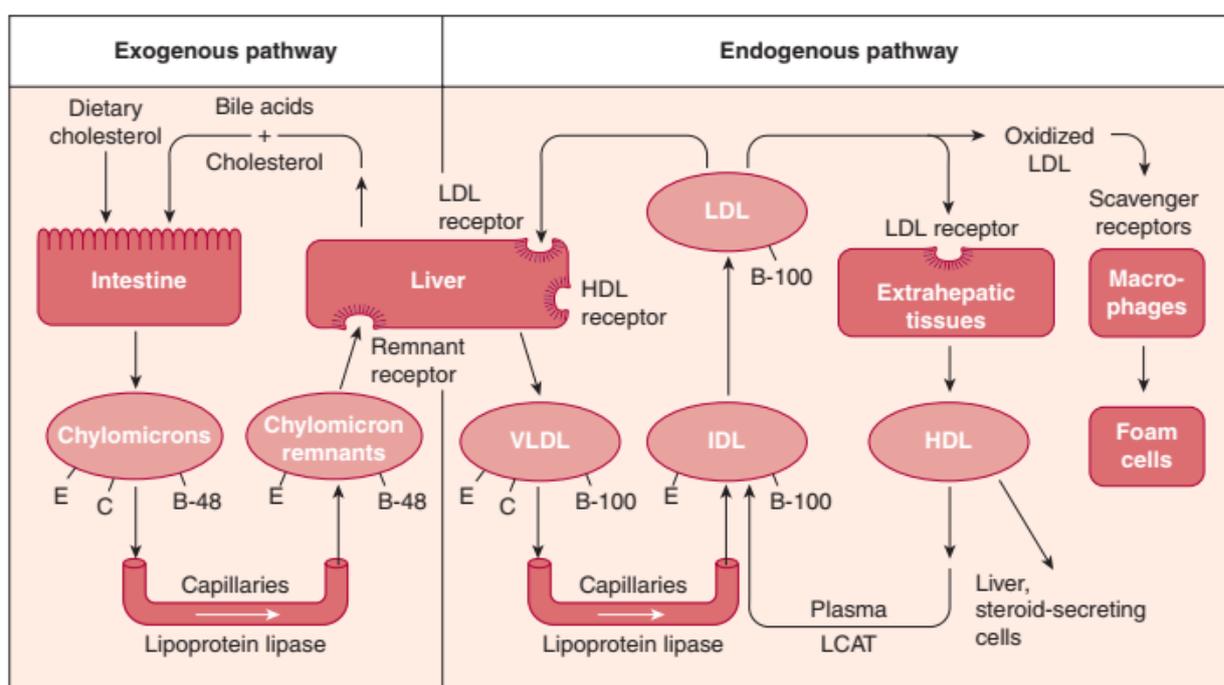


Рисунок 34 Упрощенная схема липопротеиновых систем транспорта липидов в организме человека. В экзогенной системе хиломикроны, богатые триглицеридами пищевого происхождения, превращаются в остатки хиломикронов, богатые холестериновыми эфирами, под действием липопротеиновой липазы. В эндогенной системе липопротеины очень низкой плотности (VLDL), богатые триглицеридами, секретируются печенью и превращаются в липопротеины промежуточной плотности (IDL), а затем в липопротеины низкой плотности (LDL), богатые холестериновыми эфирами. Часть ЛПНП попадает в субэндотелиальное пространство артерий, окисляется, а затем поглощается макрофагами, которые превращаются в пенистые клетки. LCAT - лецитин-

холестериновая ацилтрансфераза. Буквы на хиломикронах, остатках хиломикронов, VLDL, IDL и LDL обозначают основные апопротеины, содержащиеся в них.

интернализуются, и рецепторы возвращаются на мембрану, а липид накапливается.

Очевидно, что накопление липидов в пенистых клетках является ключевым событием в прогрессировании атеросклеротических поражений, и хорошо известно, что снижение уровня холестерина в плазме крови замедляет прогрессирование атеросклероза. Основные пути метаболизма поступивших в организм липидов представлены на рисунке 34. Поскольку липиды относительно нерастворимы, они транспортируются в виде специальных липопротеиновых частиц, которые повышают их растворимость. Диетический холестерин и триглицериды упаковываются в покрытые белком хиломикроны в эпителиальных клетках кишечника.

Под действием липопротеиновой липазы эти частицы высвобождают триглицериды в жировые депо и мышцы, а образовавшиеся остатки хиломикронов поглощаются печенью. Печень также синтезирует холестерин и упаковывает его со специфическими белками, образуя липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Эти липопротеиновые частицы попадают в кровообращение и под действием липопротеиновой липазы отдают триглицериды тканям. Таким образом, они превращаются в богатые холестерином липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) и липопротеины низкой плотности (ЛПНП). ЛПНП поставляют холестерин в ткани. Они обеспечивают все клетки холестерином для производства клеточных мембран и других целей. Они также поставляют большую часть холестерина, который является предшественником всех стероидных гормонов. Как уже отмечалось, окисленные ЛПНП поглощаются макрофагами и гладкомышечными клетками в атеросклеротических поражениях. С другой стороны, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) забирают холестерин из периферических клеток и транспортируют его в печень, где он

метаболизируется, поддерживая низкий уровень холестерина в плазме крови и тканях. По этой причине их называют "хорошим холестерином" в отличие от холестерина ЛПНП, который является "плохим холестерином". В настоящее время предпринимаются усилия по повышению уровня ЛПВП с помощью фармацевтических средств для лечения атеросклероза.

Клинические проявления

Поскольку атеросклероз - это патология артериальных сосудов, он может поразить практически любой орган в организме. Кальцифицированные атеросклеротические бляшки иногда обнаруживаются на рентгеновских снимках, а при ангиографии возможна визуализация деформированных стенок артерий. Однако в целом атеросклероз протекает бессимптомно до тех пор, пока не развивается одно из его осложнений.

В коронарных артериях атеросклеротическое сужение, уменьшающее просвет коронарной артерии более чем на 75 %, вызывает стенокардию - боль в груди, возникающую при накоплении в миокарде веществ, вызывающих боль. Как правило, боль возникает при нагрузке и исчезает в покое, так как вещества вымываются кровью. Когда атеросклеротические поражения вызывают тромбоз и закупорку коронарной артерии, миокард, снабжаемый этой артерией, погибает (инфаркт миокарда).

В мозговом кровообращении закупорка артерий атеросклеротическими бляшками приводит к тромботическим инсультам. В брюшной аорте обширный атеросклероз может привести к аневризматическому расширению и разрыву сосуда. В почечных сосудах локальное сужение одной или обеих почечных артерий вызывает реноваскулярную гипертензию (см. последующее обсуждение). Недостаточность кровообращения в ногах вызывает перемежающуюся хромоту (усталость и, как правило, боль при ходьбе, облегчающаяся после отдыха). Если кровообращение в конечности сильно нарушено, кожа может изъязвляться, образуя медленно заживающие повреждения. Может возникнуть и откровенная гангрена

Также может возникнуть откровенная гангрена конечностей. Реже образование тромбов и непроходимость могут возникать в сосудах, снабжающих кишечник или другие части тела.

Факторы риска

Как уже отмечалось, прогрессирование атеросклероза ускоряется под воздействием широкого спектра генетических и экологических факторов (факторов риска). Их краткое описание приведено в таблице 11. Очевидно, что лечение ускоряющих факторов, которые поддаются лечению, и избегание тех, которых можно избежать, должно снизить частоту инфарктов миокарда, инсультов и других осложнений атеросклероза.

Эстроген увеличивает выведение холестерина печенью, и прогрессирование атеросклероза у женщин в пременопаузе происходит менее быстро, чем у мужчин. Кроме того, эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заместительная терапия эстрогенами защищает сердечно-сосудистую систему у женщин в постменопаузе.

С другой стороны, большие дозы эстрогенов увеличивают частоту образования тромбов, и даже малые дозы вызывают небольшое повышение свертываемости крови. Кроме того, в ряде исследований лечение эстрогенами женщин в постменопаузе не смогло предотвратить повторные инфаркты. Причина расхождений между эпидемиологическими и экспериментальными данными в настоящее время не выяснена.

Особого внимания заслуживает влияние повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови и связанных с ним молекул, таких как гомоцистин и тиолактон гомоцистеина, - состояние, которое иногда называют гипергомоцистинемией. Такое повышение связано с ускоренным развитием атеросклероза, а величина повышения уровня в плазме положительно коррелирует с тяжестью атеросклероза. Значительно повышенные уровни, обусловленные документированными мутациями соответствующих генов, встречаются редко, но легкие элевации наблюдаются у 7% населения в целом.

Механизм, ответственный за ускоренное повреждение сосудов, не выяснен, но гомоцистеин является значительным источником H_2O_2 и других реактивных форм кислорода, что может ускорять окисление ЛПНП. Гомоцистеин является промежуточным продуктом в синтезе метио-нина. Он метаболизируется ферментами, которые зависят от витамина B_6 , витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Добавление в рацион этих витаминов снижает уровень гомоцистеина в плазме крови, обычно до нормального. Для того чтобы определить, снижают ли такие добавки заболеваемость ускоренным атеросклерозом, потребуются длительные и тщательные клинические испытания, а результаты таких исследований на сегодняшний день неубедительны.

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что снижение уровня холестерина и триглицеридов в плазме крови и повышение уровня ЛПВП в плазме крови замедляет, а в некоторых случаях и обращает вспять атеросклеротический процесс. Иногда желаемого снижения уровня липидов можно добиться только за счет ограничения в рационе холестерина, насыщенных и трансжиров, несмотря на то, что ограничение рациона вызывает компенсаторное увеличение синтеза холестерина в организме. Когда диетическое лечение не является адекватным, полезно уменьшить превращение мевалоната в холестерин с помощью статинов - препаратов, ингибирующих печеночную 3-метилглутарил коэнзим А (HMG-CoA) редуктазу, фермент, катализирующий эту реакцию. К доступным в настоящее время ингибиторам HMG-CoA-редуктазы относятся аторвастатин, ловастатин, питавастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин и розувастатин.

Таблица 11 Состояния, ускоряющие прогрессирование атеросклероза, и механизмы, ответственные за них

| Состояние | Механизм |
|---|--|
| Мужской пол (и женщины после менопаузы) | Отсутствие эффекта эстрогенов, снижающего уровень ЛПНП; эстрогены, вероятно, действуют путем увеличения количества рецепторов ЛПНП в печени. |
| Семейный анамнез ишемической болезни сердца, инсульта | Вероятно, существует множество генетических механизмов. |
| Первичная гиперлипидемия | Наследственные заболевания, вызывающие дефицит липопротеинлипазы (тип I), дефект рецепторов ЛПНП (тип IIa), аномальный апопротеин E (тип III), дефицит апопротеина C (тип V), или неизвестная причина (типы IIb и IV). |
| Вторичная гиперлипидемия | Повышение уровня циркулирующих триглицеридов, вызванное приемом диуретиков, р-адренергических блокаторов, избыточным потреблением алкоголя. |
| Курение сигарет | Возможно гипоксическое повреждение эндотелиальных клеток, вызванное окисью углерода. |
| Гипертония | Повышенное напряжение сдвига с повреждением эндотелия. |
| Сахарный диабет (типы 1 и 2) | Снижение печеночного выведения ЛПНП из циркуляции; повышенное гликозилирование коллагена, что увеличивает связывание ЛПНП со стенками кровеносных сосудов. |
| Ожирение, в частности абдоминальное ожирение | Неясно, но ожирение ассоциируется с диабетом 2 типа, гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией и гипертонией, которые сами по себе являются факторами риска. Более того, становится ясно, что жировая ткань очень активно выделяет ряд эндокринных и паракринных факторов (включая TNF), которые могут изменять функцию эндотелия и усиливать воспалительный процесс в организме человека. |
| Нефротический синдром | Повышенное печеночное производство липидов и липопротеина(a). |
| Гипотиреоз | Снижение образования рецепторов ЛПНП в печени. |
| Высокий уровень липопротеина | Неустойчивый. |
| Повышенный гомоцистеин в плазме крови | Неясно. Вероятно, повышенный гомоцистеин обеспечивает большее количество H ₂ O ₂ и других реактивных молекул кислорода, которые способствуют образованию окисленных ЛПНП. |

В случаях тяжелой гиперхолестеринемии, обусловленной врожденными дефектами рецепторов ЛПНП, возможен вариант генной терапии. Однако, несмотря на многообещающие предварительные результаты, генная терапия у людей представляется недостижимой до тех пор, пока не будут разработаны более совершенные средства для переноса генов. В настоящее время разрабатываются и другие подходы к замедлению или предотвращению развития атеросклероза с помощью молекулярно-биологических методов.

Антиоксидантная терапия с использованием таких агентов, как а-токоферол, витамин Е и Р-каротин, была использована для подавления окисления ЛПНП, и это уменьшает частоту атеросклеротических изменений у экспериментальных животных. Однако результаты лечения антиоксидантами у людей, как правило, были разочаровывающими или отрицательными.

У мужчин, выкуривающих пачку сигарет в день, смертность от ишемической болезни сердца увеличивается на 70 % по сравнению с некурящими, причем у женщин этот показатель также выше. Отказ от курения снижает риск смерти и инфаркта миокарда. Пагубные последствия курения включают эндотелиальное повреждение, вызванное гипоксией, вызванной окисью углерода. Также могут быть задействованы и другие факторы. Таким образом, отказ от курения является одним из основных способов замедления прогрессирования атеросклероза.

Из-за повышенного напряжения сдвига, возникающего в эндотелии при повышении артериального давления, гипертония является еще одним важным модифицируемым фактором риска развития атеросклероза. Снижение артериального давления в наибольшей степени способствует уменьшению частоты инсультов, однако оно оказывает благоприятное воздействие и на ишемическую болезнь сердца. Современные методы лечения позволяют снизить артериальное давление у гипертоников до нормальных или близких к нормальным значений, а снижение числа инсультов, инфарктов миокарда и

почечной недостаточности, вызванное таким лечением, является ярким свидетельством ценности снижения или устранения этого фактора риска.

У больных диабетом существуют микрососудистые и макрососудистые осложнения (см. табл.11). Последние в первую очередь связаны с атеросклерозом. Частота инфаркта миокарда увеличивается в 2 раза по сравнению с недиабетиками; относительно часто встречается тяжелая недостаточность кровообращения в ногах с гангреной; чаще возникают тромботические инсульты; серьезной проблемой является почечная недостаточность. В связи с этим интересно, что строгий контроль артериального давления у больных диабетом оказался более эффективным в снижении сердечно-сосудистых осложнений, чем строгий контроль уровня глюкозы в крови.

Нефротический синдром и гипотиреоз также ускоряют прогрессирование атеросклероза и являются излечимыми состояниями.

Хотя местное воспаление, несомненно, играет прямую роль в патогенезе атеросклероза, возможность того, что непрямые механизмы, связанные с аутоиммунными заболеваниями, инфекциями (включая заболевания десен и желудочные инфекции) или воздействием различных загрязняющих веществ, способствуют (или даже инициируют) атеросклероз, остается спорной. гипертония (табл.11). Однако постоянно открываются механизмы, объясняющие гипертензию в новых подгруппах ранее монолитной категории эссенциальной гипертензии.

Контрольные вопросы:

- 1. Каков предполагаемый механизм образования атеросклеротических бляшек?*
- 2. Каковы некоторые пути, по которым атеросклеротические бляшки могут вызывать сердечно-сосудистые заболевания?*
- 3. Назовите пять поддающихся лечению факторов риска, которые ускоряют прогрессирование атеросклероза.*

Тест 3

1. Какая причина из нижеперечисленных является наиболее частой при развитии вазоренальной артериальной гипертензии:

- A. неспецифический аортоартериит
- B. фибромышечная дисплазия
- C. аневризмы почечных артерий
- D. атеросклероз почечных артерий

2. Среди утверждений, касающихся особенностей атеросклеротической бляшки, выберите верное:

- A. в бляшке могут возникнуть изъязвления и кровоизлияния
- B. в бляшке происходят процессы фиброобразования и кальцинирования
- C. на поверхности бляшки могут откладываться тромботические массы
- D. верно все перечисленное

Назначение каких препаратов тормозит развитие атеросклероза?

- A. статины
- B. аспирин
- C. клопидогрель
- D. иАПФ

Ситуационная задача 10

65-летняя женщина пришла в клинику для получения медицинской помощи. В анамнезе у нее диабет 2 типа и гипертензия. Стаж курения - 45 пачек в год. Несколько недель назад она чистила лопатой подъездную дорожку, когда ей пришлось остановиться из-за сдавливания в груди. Она не занимается регулярными физическими упражнениями, потому что ее икры становятся очень болезненными после того, как она пройдет один квартал.

Вопросы:

- A. Каков вероятный диагноз?
- B. Каков патогенез этого состояния?

С. Каковы факторы риска у данного пациента и как они влияют на развитие атеросклероза?

4. ГИПЕРТЕНЗИЯ

Гипертония - это не отдельное заболевание, а синдром с множеством причин. В большинстве случаев причина остается неизвестной, и такие случаи объединяют под термином "эссенциальная гипертензия" (табл.3). Однако постоянно открываются механизмы, объясняющие гипертензию в новых подгруппах ранее монолитной категории эссенциальной гипертензии, и процент случаев в категории эссенциальной гипертензии продолжает снижаться. Эссенциальную гипертензию часто называют первичной гипертензией, а гипертензию, причина которой известна, - вторичной, хотя такое разделение кажется несколько искусственным. В этой главе рассматривается патогенез гипертонии и ее осложнений в общих чертах, а затем обсуждаются конкретные причины определенных в настоящее время подгрупп и уникальные особенности, если таковые имеются, которые каждая из них добавляет к общим данным о пациентах с повышенным артериальным давлением.

Патогенез

В современных рекомендациях Объединенного национального комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению повышенного артериального давления нормальное артериальное давление определяется как систолическое давление менее 120 мм рт. ст. и диастолическое давление менее 80 мм рт. ст. Гипертония определяется как артериальное давление, превышающее 140/90 мм рт. ст. у взрослых людей по крайней мере при трех последовательных посещениях кабинета врача. Люди, чье артериальное давление находится в диапазоне от нормального до 140/90 мм рт. ст., считаются предгипертониками, и люди, чье артериальное давление попадает в эту категорию, должны соответствующим образом изменить свой образ жизни, чтобы снизить артериальное давление до уровня ниже 120/80 мм рт. ст. Систолическое давление обычно повышается в течение всей жизни, а диастолическое давление повышается до возраста 50-60 лет, но затем

снижается, так что пульсовое давление продолжает расти. В прошлом основное внимание уделялось лечению людей с повышенным диастолическим давлением. Однако теперь выясняется, что, особенно у пожилых людей, лечение систолической гипертензии имеет такое же или даже большее значение для снижения сердечно-сосудистых осложнений гипертензии.

Таблица 12 Первичные и вторичные причины гипертонии.

| |
|--|
| Первичная |
| Эссенциальная (идиопатическая) гипертензия |
| Вторичная |
| Почечная гипертензия |
| Реноваскулярная (атеросклероз, фибромускулярная дисплазия) |
| Паренхиматозная (хронические заболевания почек, поликистоз почек, обструктивная уропатия) |
| Эндокринно-метаболическая гипертензия |
| Первичный альдостеронизм |
| Синдром Кушинга |
| Феохромоцитома |
| Другие дефициты ферментов надпочечников (дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит 17 α -гидроксилазы, дефицит 11-гидроксистероидов [солодки]) |
| Гипертиреоз |
| Гиперпаратиреоз |
| Акромегалия |
| Ожирение и метаболический синдром |
| Вызванные лекарственными препаратами или ("таблеточная гипертензия") |
| связанные с лечением эстрогенами |
| Экзогенные кортикостероиды, андрогены |
| Нестероидные противовоспалительные препараты |
| Употребление кокаина, амфетамина или алкоголя |
| Деконгестанты |
| Средства, подавляющие аппетит |
| Циклоспорин, такролимус |
| Антидепрессанты (некоторые, например, венлафаксин) |
| Разное |
| Презклампсия и эклампсия |
| Синдром Лиддла |
| Коарктация аорты |
| Апноэ во сне |
| Полицитемия, эритропоэтин |
| Повышенное внутричерепное давление |
| Другие дефициты ферментов надпочечников |

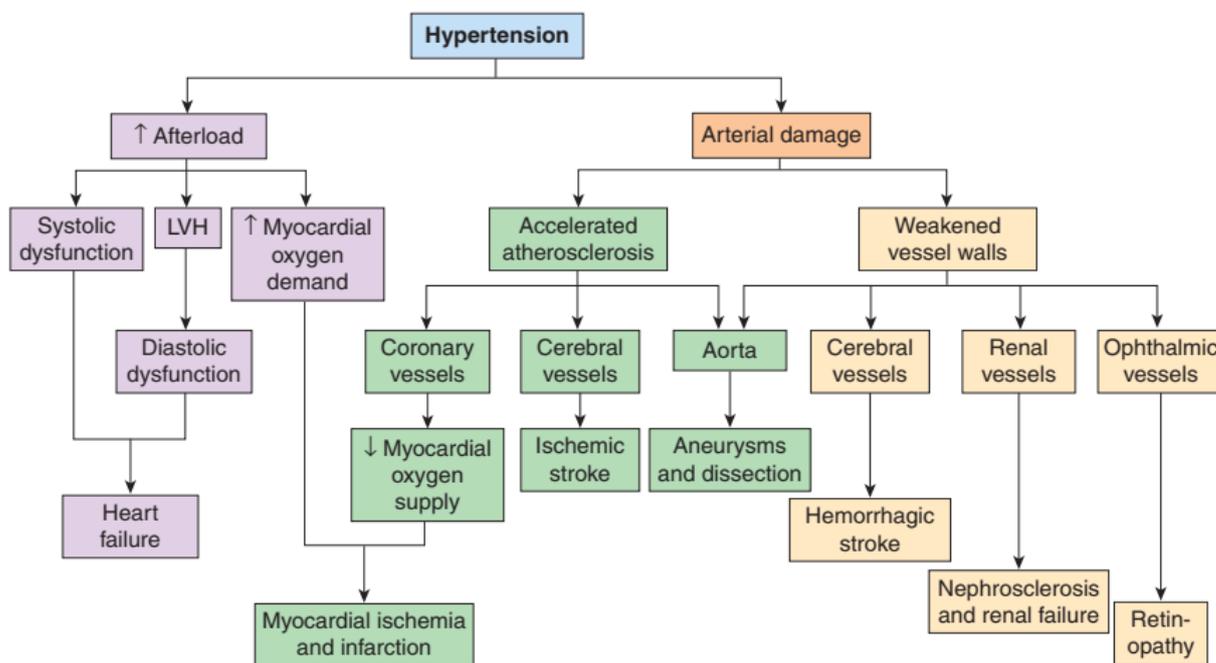
Более того, некоторые исследования показывают, что слишком агрессивное лечение (особенно диастолической гипертензии) может быть связано с неблагоприятными сердечными событиями (в первую очередь инфарктами миокарда) у пациентов с ишемической болезнью сердца или хронической сердечной недостаточностью. Объяснение может заключаться в том, что, поскольку коронарные артерии заполняются во время диастолы, у лиц с ишемической болезнью сердца или сердечной недостаточностью адекватная перфузия сердечной мышцы зависит от несколько более высокого диастолического артериального давления.

Наиболее распространенной причиной гипертензии является повышенное периферическое сосудистое сопротивление. Однако, поскольку артериальное давление равно общему периферическому сопротивлению, умноженному на сердечный выброс, длительное увеличение сердечного выброса также может вызвать гипертензию. Это наблюдается, например, при гипертиреозе и берибери. Кроме того, увеличение объема крови вызывает гипертензию, особенно у людей с избытком минералокортикоидов или почечной недостаточностью (см. дальнейшее обсуждение); а повышенная вязкость крови, если она выражена, может повышать артериальное давление.

Клиническая картина

Гипертензия сама по себе не вызывает симптомов. Головные боли, усталость и головокружение иногда приписывают гипертензии, но такие неспецифические симптомы встречаются у гипертоников не чаще, чем у нормотоников. Вместо этого заболевание выявляется при плановом обследовании или при обращении за медицинской помощью по поводу его осложнений. Эти осложнения серьезны и потенциально смертельны. К ним относятся инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, тромботические и геморрагические инсульты, гипертоническая энцефалопатия и почечная недостаточность (рис.35). Вот почему гипертензию называют "тихим

Рисунок 35 Патогенез осложнений, вызванных артериальной гипертензией. ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка.



убийцей". Физикальные данные также отсутствуют на ранних стадиях гипертонии, а заметные изменения обычно обнаруживаются только в поздних тяжелых случаях. Они могут включать гипертоническую ретинопатию (т. е. сужение артериол при фундускопическом исследовании) и, в более тяжелых случаях, кровоизлияния и экссудаты в сетчатке, а также отек головки зрительного нерва (папиллема). Длительное нагнетание крови при повышенном периферическом сопротивлении вызывает гипертрофию левого желудочка, которую можно выявить с помощью эхокардиографии, и увеличение сердца, которое можно определить при физикальном обследовании. Важно выслушивать стетоскопом почки, так как при почечной гипертонии (см. дальнейшее обсуждение) сужение почечных артерий может вызывать гематомы. Эти выслушивания обычно продолжаются в течение всего сердечного цикла. Рекомендуется определить реакцию артериального давления на подъем из положения сидя в положение стоя. Повышение артериального давления при вставании иногда происходит при эссенциальной

гипертензии, предположительно из-за гиперактивного симпатического ответа на вертикальное положение. Это повышение обычно отсутствует при других формах гипертензии. У большинства людей с эссенциальной гипертензией (60 %) активность ренина плазмы нормальная, а у 10 % - высокая. Однако у 30 % активность ренина плазмы низкая. У некоторых из этих пациентов секреция ренина может быть снижена за счет увеличения объема крови, но у других причина остается невыясненной, и эссенциальная гипертензия с низким уровнем ренина еще не отделена от остальной эссенциальной гипертензии как самостоятельное явление.

У многих пациентов с гипертонией заболевание протекает доброкачественно и прогрессирует медленно, у других - быстро. Актуальные данные показывают, что в среднем нелеченная гипертензия сокращает продолжительность жизни на 10-20 лет. Ускоряется развитие атеросклероза, что в свою очередь приводит к ишемической болезни сердца со стенокардией и инфарктами миокарда, тромботическим инсультам и кровоизлияниям в мозг, а также к почечной недостаточности. Еще одним осложнением тяжелой гипертонии является гипертоническая энцефалопатия, при которой наблюдаются спутанность сознания, нарушение сознания и судороги. Это состояние, требующее энергичного лечения, вероятно, обусловлено спазмом артериол и отеком головного мозга.

При всех формах гипертонии, независимо от причины, состояние может внезапно ускориться и перейти в злокачественную фазу. При злокачественной гипертензии происходит распространенный фибриноидный некроз меди с интимальным фиброзом в артериолах, что приводит к их сужению и прогрессирующей тяжелой ретинопатии, сердечной и почечной недостаточности. Если не лечить, злокачественная гипертензия обычно приводит к летальному исходу в течение 1 года.

ЛЕЧЕНИЕ

Обсуждение лечения заболевания выходит за рамки данной книги. Однако следует отметить, что при всех формах гипертонии современное лечение в-адренергическими блокаторами, ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы, ингибиторами Ca^{2+} -каналов и диуретиками снижает артериальное давление, обычно до нормального уровня. Кроме того, эти методы лечения позволяют отсрочить или предотвратить осложнения и увеличить продолжительность жизни. Однако они не являются лечебными и должны продолжаться неограниченное время. Таким образом, эссенциальная гипертензия похожа на сахарный диабет: Ее можно контролировать, но нельзя вылечить. Если удастся выявить причину гипертонии, ее лечение может привести к излечению. Следовательно, важно выявлять такие случаи.

Этиология

А. Коарктация аорты

Врожденное сужение аорты обычно происходит дистальнее начала левой подключичной артерии. Периферическое сопротивление повышается выше сужения. Поэтому артериальное давление повышено в руках, голове и груди, но понижено в ногах. Однако, поскольку сужение находится проксимальнее почечных артерий, в большинстве случаев коарктации повышается секреция ренина в результате снижения артериального давления в почечных артериях. Это приводит к повышению артериального давления во всем организме. Устранение сужения путем резекции суженного сегмента аорты обычно приводит к излечению заболевания.

В. Чувствительность к соли

Благодаря селективному инбридингу Далю удалось вывести два штамма крыс: чувствительных к соли, у которых наблюдалось повышение кровяного давления при кормлении диетой с высоким содержанием соли, и устойчивых к соли, у которых этого не происходило. Генетические механизмы, ответственные за эти различия между штаммами, в настоящее время

изучаются. Возможно, существует аналогичное разделение людей на чувствительных к соли и солерезистентных, хотя, очевидно, границы между группами менее четкие. Как показано в табл.4, около 30 % белых людей с нормальной функцией почек и нормальным артериальным давлением чувствительны к соли по сравнению с 55 % белых людей с эссенциальной гипертензией. По неизвестным причинам больший процент чернокожих

Таблица 13 Чувствительность к соли у людей.

| | Процент индивидуумов | |
|-------------------------------|----------------------|-------------|
| | Нормальные | Гипертоники |
| Белые | | |
| Чувствительные к соли 1 30 55 | 30 | 55 |
| Солеустойчивые 70 45 | 70 | 45 |
| Черные | | |
| Чувствительные к соли 1 32 73 | 32 | 73 |
| Солеустойчивый 68 27 | 68 | 27 |

Предоставлено Weinberg МН. Данные из Luft FC et al. Чувствительность к соли и резистентность артериального давления. Hypertension. 1991;

гипертоников чувствителен к соли. Эти цифры имеют очевидное значение для рекомендаций по потреблению соли при гипертензии.

Следует подчеркнуть, что приведенные цифры относятся к людям с нормальной функцией почек и нормальной (или пониженной) секрецией минералокортикоидных гормонов. Когда функция почек снижена, секреция минералокортикоидов повышена или эффекты минералокортикоидов усилены, происходит аномальная задержка соли и воды, и на этой основе возникает гипертензия (см. дальнейшее обсуждение).

Хотя генетические механизмы, ответственные за различия в чувствительности к соли, до сих пор неизвестны, недавние исследования пролили новый свет на наше понимание гипертензии, опосредованной солью. Оказывается, соль активирует три пути, которые могут приводить к сокращению гладких мышц сосудов: 1) соль стимулирует подгруппу G-белков (G_i), которые отвечают за активацию киназы легкой цепи миозина, которая фосфорилирует миозин для начала сокращения; 2) соль стимулирует путь Rho/

Rho киназы, который ингибирует фосфатазу легкой цепи миозина для предотвращения расслабления гладкой мышцы; 3) кратковременное увеличение потребления соли стимулирует высвобождение эндогенного убаина (действие которого на сосудистую гладкую мускулатуру параллельно действию сердечного гликозида) для ингибирования $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазы с последующим снижением активности $\text{Na}^+\text{-Ca}^+$ обменника, что в конечном итоге повышает уровень внутриклеточного кальция и увеличивает тонус гладких мышц. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что индивидуальные различия в этих сигнальных путях действительно могут способствовать развитию гипертонии, связанной с употреблением соли.

Наконец, исследования на животных указывают на новые возможные механизмы солечувствительной гипертонии, включая альдостерон-независимую активацию минералокортикоидных рецепторов, а также симпатически опосредованную активацию реабсорбции натрия в дистальных почечных канальцах.

С. Аномалии почек

За наблюдением Голдблатта о том, что сужение почечных артерий повышает артериальное давление у экспериментальных животных, быстро последовала демонстрация того же самого явления у людей. Однако последовало разочарование, когда выяснилось, что почечная гипертония, вызванная сужением одной или обеих почечных артерий, составляет лишь очень небольшой процент случаев клинической гипертонии. Сужение может быть вызвано атеросклерозом, фиброэластическим разрастанием стенки почечной артерии или внешним давлением на сосуд. Первоначальное сужение снижает давление в почечной артериоле, что приводит к увеличению секреции ренина. Однако во многих случаях для поддержания гипертонии хронически действует какой-то другой механизм. Природа этого другого механизма неизвестна.

Обструкция мочеточника может вызывать гипертензию у животных и, вероятно, у человека, увеличивая почечное интерстициальное давление и тем самым уменьшая градиент давления в ренин-секретирующих юкстагломерулярных клетках.

Острый и хронический гломерулонефрит и другие формы диффузных заболеваний почек могут вызывать гипертензию, когда потеря способности выводить соли достаточно сильна, чтобы Na^+ и вода задерживались, а объем крови увеличивался.

D. Гормональные расстройства

Значительное число аномалий надпочечников вызывает гипертонию. В основном это состояния, при которых минералокортикоиды выделяются в избытке, но избыточная секреция кортизола также вызывает гипертонию, как и избыточная секреция катехоламинов опухолью медуллы надпочечников.

Одним из особых факторов, способствующих развитию гипертонии у женщин, является эстроген. Секреция ангиотензиногена из печени находится под эндокринным контролем и уникальным образом стимулируется эстрогенами. Следовательно, она повышается у женщин, принимающих противозачаточные таблетки, содержащие большое количество эстрогенов. Когда циркулирующий ангиотензиноген увеличивается, образуется больше ангиотензина II, и кровяное давление повышается. Нормальной компенсацией этой реакции является снижение секреции ренина, поскольку ангиотензин II воздействует непосредственно на юкстагломерулярные клетки, снижая секрецию ренина. Однако у некоторых женщин компенсация оказывается неполной, и эстрогены вызывают значительное повышение артериального давления. У некоторых женщин с таким сочетанием имеется эссенциальная гипертензия, которая провоцируется эстрогенами, но у других гипертензия излечивается прекращением приема эстрогенов.

Учитывая тот факт, что задержка Na^+ в результате избытка алокортикоидов вызывает гипертонию, может показаться удивительным, что

натриуретический гормон также является предполагаемой причиной гипертонии. ANP и другие натрийуретические пептиды сердечного происхождения вызывают потерю натрия с мочой и, как правило, снижают давление в крови. Однако, кроме того, в кровообращении присутствует дигиталисоподобное натрийуретическое вещество. Его источником, по видимому, являются надпочечники, хотя также утверждается, что он выделяется гипо-таламусом. Это вещество, которое может быть уабаином природного происхождения, ингибирует $\text{Na}^+\text{-K}^+$ АТФазу. Это приводит к потере Na^+ с мочой, но Ca^{2+} накапливается в клетках из-за снижения градиента Na^+ через клеточную мембрану. Увеличение внутриклеточного Ca^{2+} вызывает сокращение гладкой мускулатуры сосудов. Как следствие, повышается артериальное давление. Однако физиологическое и патофизиологическое значение этого натрийуретического гормона остается невыясненным, и его гиперсекреция пока не может считаться доказанной причиной клинической гипертензии.

Е. Неврологические расстройства

Нервная система играет ключевую роль в поддержании артериального давления у нормальных людей (см. предыдущее обсуждение). Клонидин и другие препараты снижают артериальное давление, воздействуя на мозг для уменьшения симпатического выброса, а некоторые из наиболее эффективных методов лечения хронической гипертензии действуют периферически, уменьшая влияние вазомоторного симпатического выброса на кровеносные сосуды и сердце. Эти и другие наблюдения позволяют предположить, что клиническая гипертензия может быть вызвана нарушениями в ЦНС. Прерывание афферентного входа от барорецепторов в ЦНС у экспериментальных животных вызывает повышение артериального давления. Однако акцент делается на изменчивости артериального давления у таких животных, а не на постоянном повышении среднего артериального давления. Есть некоторые доказательства того, что хроническое давление на

ростральный вентролатеральный продолговатый мозг (рис.39), вызванное незначительными анатомическими аномалиями, может вызывать гипертензию у людей. Однако эти данные противоречивы, и пока нельзя утверждать, что это установленная причина гипертонии.

F. Оксид азота

Интригующим наблюдением на экспериментальных животных является то, что введение препаратов, ингибирующих выработку NO, повышает артериальное давление. Более того, у нокаутных мышей, у которых генетически нарушена экспрессия эндотелиальной формы NOS, наблюдается устойчивое повышение артериального давления. Эти наблюдения позволяют предположить, что существует хронический эффект NO, снижающий артериальное давление, и дают основания полагать, что ингибирование выработки или действия NO может быть причиной гипертонии у человека.

G. Облегчение обмена Na^+ - H^+

Примерно у 50 % пациентов с эссенциальной гипертензией усиливается функция вездесущего рН-регулирующего Na^+ - H^+ -обменника в клеточных мембранах. Имеются данные, что это связано с полиморфизмом в гене одной из в-субъединиц G-белка, который облегчает функцию G-белка. Однако общее значение этой аномалии еще предстоит выяснить.

H. Связь с инсулинорезистентностью

Частота встречаемости инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, гиперлипидемии и ожирения у пациентов с эссенциальной гипертензией и их нормотензивных родственников выше, чем в общей популяции или у пациентов с гипертензией, вызванной известными причинами. Это сочетание нарушений иногда называют метаболическим синдромом (ранее синдром X). Существует предположение, что инсулинорезистентность вызывает повышенную секрецию инсулина, а возникающая гиперинсулинемия стимулирует симпатическую нервную систему, вызывая гипертонию. Однако корреляция не доказывает причину и следствие, и у пациентов с

инсулинсекретирующими опухолями поджелудочной железы (инсулиномами) не наблюдается повышенной частоты гипертонии. Более того, у собак и нормальных людей длительные инфузии инсулина оказывают скорее незначительное сосудорасширяющее, чем сосудосуживающее действие, а в тщательном исследовании пациентов с ожирением и эссенциальной гипертензией длительная инфузия инсулина вызвала небольшое снижение, а не повышение артериального давления. Таким образом, хотя причина инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, ожирения и гиперлипидемии при гипертонии остается невыясненной, представляется маловероятным, что повышенная инсулинорезистентность является основной причиной эссенциальной гипертонии.

Контрольные вопросы:

- 1. Опишите пять результатов физикального обследования при длительной или тяжелой гипертензии.*
- 2. Назовите 10 известных причин гипертонии и способ, с помощью которого каждая из них может быть идентифицирована как причина гипертонии у пациента.*
- 3. Какое влияние на артериальное давление оказывает нарушение гена эндотелиальной клеточной формы NOS у мышей?*

Тест 4

- 1. Для «гипертонического» сердца характерными эхокг признаками являются:**
 - А. гипертрофия стенки правого желудочка, дилатация правого предсердия
 - В. гипертрофия стенки левого желудочка, дилатация левого предсердия
 - С. дилатация левого предсердия
 - Д. дилатация правого предсердия
- 2. При гипертоническом кризе с признаками острой левожелудочковой недостаточности наиболее рационально применение:**
 - А. пропранолола

- В. нитроглицерина (в/в)
- С. веропамила
- Д. дибазола

Препараты выбора при лечении нефрогенной артериальной гипертензии:

- А. бета-адреноблокаторы
- В. диуретики
- С. ингибиторы АПФ
- Д. блокаторы кальциевых каналов

Ситуационная задача 11

56-летний чернокожий мужчина пришел в клинику на рутинный медосмотр. Он не посещал врача в течение 10 лет. При поступлении у него отмечается артериальное давление 160/90 мм рт. ст.

Вопросы:

- А. Есть ли у этого человека гипертензия? Почему?
- В. Какие физикальные данные могут быть обнаружены, если у него длительное время была гипертензия?
- С. Каковы некоторые важные осложнения гипертензии?
- Д. Каковы некоторые причины гипертензии?

5. ШОК

Термин "шок" используется для обозначения различных состояний, включая реакцию на прохождение электрического тока через тело; состояние, которое наступает сразу после перерыва спинного мозга; ошеломленную реакцию на плохие новости. В современном контексте оно обозначает нарушение системы кровообращения, при котором происходит недостаточная перфузия тканей из-за относительно или абсолютно недостаточного сердечного выброса.

Таблица 14 Типы шока с примерами состояний или заболеваний, которые могут вызвать каждый тип.

| |
|---|
| <i>Гиповолемический шок (снижение объема крови)</i> |
| Кровотечение |
| Травма |
| Хирургия |
| Ожоги |
| Потеря жидкости, связанная с рвотой или диареей |
| <i>Распираторный шок (выраженная вазодилатация; также называется вазогенным или низкорезистентным шоком)</i> |
| Обморок (нейрогенный шок) |
| Анафилаксия |
| Сепсис (также вызывает гиповолемию из-за повышенной проницаемости капилляров с потерей жидкости в ткани) |
| <i>Кардиогенный шок (недостаточный объем выброса больного сердца)</i> |
| Инфаркт миокарда |
| Сердечная недостаточность |
| Аритмии |
| <i>Обструктивный шок (препятствие кровотоку)</i> |
| Напряженный пневмоторакс |
| Тромбоэмболия легочной артерии |
| Опухоль сердца |
| Тампонада перикарда |

Причины делятся на четыре группы: недостаточный объем крови для заполнения сосудистой системы (гиповолемический шок); увеличение размеров сосудистой системы в результате вазодилатации при нормальном объеме крови (распределительный, вазогенный или низкоомный шок); недостаточная производительность сердца в результате аномалий миокарда (кардиогенный шок); недостаточный сердечный выброс в результате

обструкции кровотока в легких или сердце (обструктивный шок). Примеры состояний или заболеваний, которые могут вызывать каждый тип, приведены в таблице 14.

5.1. Гиповолемический шок

Гиповолемический шок характеризуется гипотонией; учащенным, нитевидным пульсом; холодной, бледной, липкой кожей; сильной жаждой; учащенным дыханием; беспокойством или, наоборот, оцепенением. Объем мочи заметно снижен. Однако ни один из этих признаков не является неизменным. Гиповолемический шок принято подразделять на категории в зависимости от причины. Использование таких терминов, как геморрагический шок, травматический шок, хирургический шок и ожоговый шок, имеет определенное значение, поскольку, хотя между этими различными формами шока есть сходство, существуют важные особенности, присущие только каждой из них.

Таблица 15 Компенсаторные реакции, активируемые гиповолемией.

| |
|--|
| Сужение сосудов |
| Тахикардия |
| Веноконстрикция |
| Тахипноэ Усиление грудного кровообращения |
| Беспокойство Усиленная работа скелетных мышц (в некоторых случаях) |
| Усиленное перемещение интерстициальной жидкости в капилляры |
| Повышенная секреция вазопрессина |
| Повышенная секреция глюкокортикоидов |
| Повышенная секреция ренина и альдостерона |
| Повышенная секреция эритропоэтина |
| Увеличение синтеза белка в плазме крови |

При гиповолемическом и других формах шока недостаточная перфузия тканей приводит к усилению анаэробного гликолиза с образованием большого количества молочной кислоты. В тяжелых случаях уровень лактата в крови повышается с нормального значения около 1 ммоль/л до 9 ммоль/л и более. Возникающий молочнокислый ацидоз угнетает миокард, снижает реактивность периферических сосудов на катехоламины и может быть достаточно тяжелым, чтобы вызвать кому.

Для защиты объема внеклеточной жидкости вступают в действие многочисленные компенсаторные реакции (табл. 15). Большое количество развившихся реакций указывает на важность поддержания объема крови для выживания.

Снижение пульсового давления или среднего артериального давления уменьшает количество импульсов, поступающих в мозг от артериальных барорецепторов, что приводит к усилению вазомоторной разрядки. Возникающая при этом вазоконстрикция носит генерализованный характер, затрагивая только сосуды мозга и сердца. Коронарные сосуды расширяются из-за повышенного метаболизма миокарда, вторичного по отношению к увеличению частоты сердечных сокращений. Вазоконстрикция кожи объясняет похолодание и бледность, а вазоконстрикция почек - прекращение почечной функции.

Непосредственным ответом сердца на гиповолемию является тахикардия. При более значительной потере объема тахикардия может смениться брадикардией, тогда как при очень тяжелой гиповолемии тахикардия появляется вновь. Брадикардия может быть вызвана раскрытием вагально-опосредованного депрессорного рефлекса, возможно, связанного с ограничением кровопотери.

Сужение сосудов в почках снижает гломерулярную фильтрацию. Это уменьшает потерю воды, но достигает момента, когда в крови накапливаются азотистые продукты метаболизма (преренальная азотемия). Если гипотония длится долго, может произойти тяжелое повреждение почечных канальцев, приводящее к острому повреждению почек.

Падение артериального давления и снижение O₂ несущей способности крови, вызванное потерей эритроцитов, приводит к стимуляции хеморецепторов сонной артерии и аорты. Это не только стимулирует дыхание, но и увеличивает выброс вазоконстрикторов. При тяжелой гиповолемии давление настолько низкое, что барорецепторы сонных артерий и аорты

больше не выделяют никаких веществ. Это происходит, когда среднее артериальное давление составляет около 70 мм рт. ст. В этих условиях, если прекратить афферентный выброс от хеморецепторов через каротидный синус и блуждающие нервы, происходит парадоксальное дальнейшее падение артериального давления, а не его повышение.

Гиповолемия вызывает заметное повышение уровня циркулирующих гормонов-прессоров - ангиотензина II, эпинефрина, норэпинефрина и вазопрессина. Секреция АКТГ также повышается, а ангиотензин II и АКТГ вызывают резкое увеличение секреции альдостерона. Возникающая при этом задержка Na^+ и воды способствует увеличению объема крови.

Формы гиповолемического шока

Геморрагический шок, вероятно, является наиболее тщательно изученной формой шока, поскольку его легко получить на экспериментальных животных. При умеренном кровоизлиянии (5-15 мл/кг массы тела) пульсовое давление снижается, но среднее артериальное давление может оставаться нормальным. При более тяжелом кровоизлиянии артериальное давление всегда падает.

После кровоизлияния потерянный в крови плазменный белок постепенно восполняется за счет печеночного синтеза, и концентрация белков плазмы возвращается к норме через 3-4 дня. Повышение уровня циркулирующего эритропоэтина увеличивает образование эритроцитов, но для восстановления их количества до нормы требуется 4-8 недель.

Травматический шок развивается при сильном повреждении мышц и костей. Такой шок наблюдается у раненых в бою и жертв автомобильных аварий. Кровотечение в поврежденных областях является основной причиной такого шока. Количество крови, которое может быть потеряно в месте повреждения, которое кажется относительно незначительным, поразительно; например, мышцы бедра могут вместить 1 л экстравазированной крови при увеличении диаметра бедра всего на 1 см.

Разрушение скелетных мышц является серьезной дополнительной проблемой, когда шок сопровождается обширным размождением мышц (краш-синдром). Когда давление на ткани ослабевает и они снова перфузируются кровью, образуются свободные радикалы, которые вызывают дальнейшее разрушение тканей (реперфузионно-индуцированное повреждение). Повышенный уровень Ca^{2+} в поврежденных клетках может достигать токсических значений. В кровь поступает большое количество K^+ . Миоглобин и другие продукты из реперфузированных тканей могут накапливаться в почках, гломерулярная фильтрация которых уже снижена гипотонией, и канальцы могут закупориваться, вызывая анурию. Хирургический шок обусловлен сочетанием в различных пропорциях наружного кровотечения, кровотечения в поврежденные ткани и обезвоживания.

При ожоговом шоке происходит потеря плазмы с ожоговых поверхностей, гематокрит повышается, а не понижается, что приводит к тяжелой гемоконцентрации. Кроме того, происходят сложные метаболические изменения. По этим причинам, а также из-за проблем с легким инфицированием обожженных участков и повреждением почек, смертность при ожогах третьей степени более 75 % тела приближается к 100 %.

5.2. Распределительный шок

При распределительном шоке присутствует большинство симптомов и признаков, описанных ранее. Однако из-за расширения сосудов кожа становится теплой, а не холодной и липкой. Анафилактический шок - хороший пример дистрибутивного шока. В этом состоянии ускоренная аллергическая реакция вызывает выброс большого количества гистамина, что приводит к выраженной вазодилатации. Давление крови падает, потому что размер сосудистой системы превышает количество крови в ней, хотя объем крови в норме.

Второй тип распределительного шока - нейрогенный шок, при котором внезапная потеря симпатической вегетативной активности (как это бывает при травмах головы и спинного мозга) приводит к вазодилатации и скоплению крови в венах. В результате уменьшения венозного возврата снижается сердечный выброс, что часто приводит к обмороку, или синкопе, - внезапной кратковременной потере сознания. Более доброкачественная и гораздо более распространенная форма - постуральное обморочное состояние, которое возникает при подъеме из положения сидя или лежа. Это часто встречается у пациентов, принимающих препараты, блокирующие симпатический выброс или его влияние на кровеносные сосуды. Падение в горизонтальное положение восстанавливает приток крови к мозгу, и сознание приходит в норму. Давление на каротидный синус, оказываемое, например, тугим воротником, может вызвать брадикардию и гипотонию, достаточные для обморока (синкопе каротидного синуса). Обмороки, вызванные различными видами деятельности, получили соответствующие названия, такие как обморок при мочеиспускании, обморок при кашле, обморок при деглютинации и обморок при усилиях.

Синкопальная состояния- вызванная нейрогенным шоком, обычно бывает доброкачественной. Однако ее необходимо отличать от синкопальных состояниями, вызванных другими причинами, и поэтому она заслуживает изучения.

Другой формой распределительного шока является септический шок. В настоящее время оно является наиболее частой причиной смерти в отделениях интенсивной терапии в США. Это сложное состояние, включающее в себя элементы гиповолемического шока, обусловленного потерей плазмы в ткани ("третье пространство"), и кардиогенного шока, обусловленного токсинами, угнетающими миокард. Он связан с избыточной продукцией NO, и терапия препаратами, разрушающими NO, может быть полезной.

Синдром стрептококкового токсического шока - особенно тяжелая форма септического шока, при которой стрептококки группы А поражают глубокие ткани; белок М на поверхности этих бактерий обладает антифагоцитарным действием. Он также попадает в кровоток, где агрегирует с фибриногеном.

5.3. Кардиогенный шок

Около 25% синкопальных приступов имеют кардиологическое происхождение и обусловлены либо преходящей обструкцией кровотока через сердца, либо внезапным снижением сердечного выброса, вызванным различными сердечными аритмиями. Кроме того, обморок является основным симптомом у 7% пациентов с инфарктом миокарда.

Кардиогенный шок возникает, когда насосная функция сердца нарушается настолько, что приток крови к тканям перестает удовлетворять метаболические потребности в состоянии покоя; чаще всего это происходит из-за обширного инфаркта левого желудочка. Частота развития шока у пациентов с инфарктом миокарда составляет около 10 %, а смертность - 60-90 %.

Однако кардиогенный шок может быть вызван и другими заболеваниями (сердечной недостаточностью, аритмиями), которые резко нарушают нормальную функцию желудочков. Симптомы - это симптомы гиповолемического шока плюс застой легких и внутренних органов, возникающий из-за неспособности сердца вывести всю возвращающуюся к нему венозную кровь. Поэтому такое состояние иногда называют "застойным шоком".

5.4. Обструктивный шок

Картина застойного шока наблюдается и при обструктивном шоке. Причиной являются массивная легочная эмболия, напряженный пневмоторакс с перегибом больших вен и кровоизлияние в перикард при внешнем давлении на сердце (тампонада сердца). При двух последних

состояниях для предотвращения смерти необходима срочная операция. При тампонаде сердца возникает парадоксальный пульс (*Pulsus paradoxus*). В норме артериальное давление падает примерно на 5 мм рт. ст. во время вдоха. При *pulsus paradoxus* эта реакция преувеличена, и давление падает на 10 мм рт. ст. или более в результате повышения давления жидкости в перикардальной сумке на наружную поверхность сердца. Однако *pulsus paradoxus* также возникает при затрудненном дыхании при тяжелой астме, эмфиземе и обструкции верхних дыхательных путей.

5.5. Рефрактерный шок

Некоторые пациенты с гиповолемией или септическим шоком умирают вскоре после начала заболевания, а другие выздоравливают, поскольку компенсаторные механизмы постепенно восстанавливают нормальное кровообращение. У промежуточной группы пациентов шок сохраняется в течение нескольких часов и постепенно прогрессирует. В конце концов он достигает состояния, при котором уже нет никакой реакции на вазопрессорные препараты и при котором, даже если объем крови возвращается к норме, сердечный выброс остается сниженным. Это состояние известно как рефрактерный шок. Раньше это состояние называлось рефрактерным шоком, и пациенты все еще умирали, несмотря на энергичное лечение. Однако по мере углубления понимания патофизиологических механизмов и совершенствования лечения удается спасти все больше пациентов. Поэтому термин "рефрактерный шок" кажется более подходящим.

Различные факторы, по-видимому, делают шок рефрактерным. Прекапиллярные сфинктеры сужаются в течение нескольких часов, но затем расслабляются, в то время как посткапиллярные венулы остаются суженными. Поэтому кровь поступает в капилляры и остается там. Различные механизмы положительной обратной связи способствуют возникновению рефрактерного состояния. Например, церебральная ишемия угнетает вазомоторный и сердечный выброс, вызывая падение артериального давления и усугубляя шок.

Это, в свою очередь, вызывает дальнейшее снижение мозгового кровотока. Кроме того, при тяжелом шоке снижается миокардиальный кровоток. Миокардиальная недостаточность делает насосное действие сердца менее эффективным, а значит, усугубляет шок и еще больше снижает миокардиальный кровоток.

Осложнением шока с очень высоким уровнем смертности является повреждение легких с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Причиной, по-видимому, является повреждение эндотелиальных клеток капилляров и повреждение альвеолярных эпителиальных клеток с высвобождением цитокинов

Контрольные вопросы:

- 1. Каковы четыре основные патофизиологические формы шока?*
- 2. Назовите три патофизиологических последствия молочнокислого ацидоза при шоке.*
- 3. Опишите пять специфических форм гиповолемического шока.*
- 4. Назовите три специфические формы распределительного шока и отличите их от гиповолемического шока.*
- 5. Назовите три фактора, которые делают шок рефрактерным.*

Тест 5

1. Основным лечебным мероприятием при выраженной гипотонии или клинической картине шока у больных с признаками инфаркта миокарда правого желудочка является:

- A. внутривенное введение жидкости (Реополиглюкин, 5% раствор глюкозы)
- B. внутривенное введение сердечных гликозидов
- C. назначение диуретиков
- D. назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

2. В основе патогенеза истинного кардиогенного шока при инфаркте миокарда лежит:

- A. артериальная гипотония
- B. гиповолемия
- C. резкое снижение сократительной функции левого желудочка
- D. стрессовая реакция на боль

3. Истинный кардиогенный шок при инфаркте миокарда:

- A. развивается всегда
- B. наблюдается только при аритмии
- C. развивается при микроинфаркте
- D. развивается при некрозе более 40% мышцы левого желудочка

Ситуационная задача 11

Молодая женщина доставлена в отделение скорой помощи после тяжелой автомобильной аварии. Она находится без сознания. Артериальное давление - 64/40 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений - 150 ударов в минуту. Она интубирована и вентилируется вручную. Травма головы не выявлена. Зрачки 2 мм, реактивные. Она отстраняется от боли. При обследовании сердца не выявлено ни шумов, ни галопов, ни пережатий. Легкие при аускультации чистые. Живот напряжен, кишечные шумы ослаблены. Наружные конечности холодные и липкие, пульс нитевидный. Несмотря на агрессивную реанимацию кровью и жидкостью, пациент умирает.

Вопросы:

- A. Каковы четыре основные патофизиологические причины шока? Какая из них была вероятна у данного пациента?
- B. Какой патогенетический механизм объясняет отсутствие реакции у этого пациента? Холодные, бледные конечности?
- C. Какие формы гиповолемического шока могли быть у этого пациента? Почему?

| | | | |
|-------------------------|------|------|------|
| Ответы на тест: Глава 1 | | | |
| Тест 1. | 1 В. | 2 С. | 3 С. |

| | | | |
|---------|------|------|------|
| Тест 2. | 1 А. | 2 D. | 3 В. |
| Тест 3. | 1 С. | 2 А. | 3 В. |
| Тест 4. | 1 С. | 2 D. | 3 В. |
| Тест 5. | 1 А. | 2 А. | 3 В. |
| Тест 6. | 1 D. | 2 А. | 3 D. |

| Ответы на тест: Глава 2 | | | |
|-------------------------|------|------|------|
| Тест 1. | 1 В. | 2 С. | 3 А. |
| Тест 2. | 1 D. | 2 В. | 3 D. |
| Тест 3. | 1 D. | 2 D. | 3 А. |
| Тест 4. | 1 В. | 2 В. | 3 D. |
| Тест 5. | 1 А. | 2 С. | 3 D. |

Ответы на ситуационных задач:

Ситуационная задача 1

А. Атриовентрикулярный (АВ) узел в норме образует единственную электрическую связь между предсердиями и желудочками. Однако вспомогательный АВ-узел встречается примерно у 1 из 1000 человек. Этот вспомогательный путь обычно состоит из нормальной ткани предсердий или желудочков. Поскольку часть желудочка "предварительно возбуждается" через вспомогательный путь, а не через АВ-узел, на поверхностной ЭКГ можно увидеть короткий интервал PR и относительно широкий QRS с нерезким восходящим импульсом, называемым дельта-волной.

В. Поскольку предсердия и желудочки соединены двумя параллельными связями, реэнтрантные тахикардии легко инициируются. Например, преждевременное сокращение предсердий может быть заблокировано в проводящих путях, но при этом передано в желудочки через АВ-узел. Если прошло достаточно времени, чтобы аксессуарный путь восстановил возбудимость, сердечный импульс может ретроградно пройти в предсердия по аксессуарному пути и инициировать реэнтральную тахикардию.

С. Во-первых, усиление автоматизма в результате более быстрой деполяризации в фазе 4 может вызвать учащенное сердцебиение. Во-вторых, если реполяризация задерживается (более длительный период плато), спонтанные деполяризации (вызванные реактивацией натриевых или кальциевых каналов) могут иногда происходить в фазе 3 или фазе 4

потенциала действия. Такие деполяризации называют "триггерной активностью", поскольку они зависят от наличия предшествующего потенциала действия. Если эти деполяризации достигают порогового значения, в некоторых патологических состояниях может возникнуть тахикардия.

Ситуационная задача 2

А. На электрокардиограмме: желудочковая экстрасистолия; признаки снижения сократительной способности миокарда.

На эхокардиограмме: расширение полостей желудочков, снижение сократительной способности миокарда.

В. Аритмический синдром, синдром кардиомегалии и прогрессирующей сердечной недостаточности

С. .Острый диффузный миокардит, среднетяжелое течение. Осл. Желудочковая экстрасистолия. НК II-А.

Ситуационная задача 3

А. Сердечная недостаточность может быть вызвана (1) несоответствующей нагрузкой на сердце, такой как перегрузка объемом или перегрузка давлением; (2) ограничением наполнения сердца; (3) потерей миоцитов; или (4) снижением сократительной способности миоцитов. У пациентки потеря миоцитов и снижение сократительной способности миоцитов вследствие инфаркта миокарда. У нее также может быть ограничение наполнения из-за нарушения расслабления миоцитов, если у нее продолжается ишемия.

В. При систолической дисфункции кривая изоволюмического систолического давления в зависимости от давления и объема смещается вниз. Это уменьшает ударный объем сердца с одновременным снижением сердечного выброса. Для поддержания сердечного выброса сердце может реагировать тремя компенсаторными механизмами: Во-первых, увеличение

притока крови к сердцу (преднагрузка) может привести к усилению сокращения саркомеров (зависимость Франка-Старлинга). Во-вторых, повышенный выброс катехоламинов может увеличить сердечный выброс за счет увеличения частоты сердечных сокращений и смещения систолической изоволюметрической кривой влево. Наконец, сердечная мышца может гипертрофироваться, а объем желудочков увеличиваться, что смещает диастолическую кривую вправо. Хотя каждый из этих компенсаторных механизмов может временно

поддерживать сердечный выброс, каждый из них ограничен в своих возможностях, и если основная причина систолической дисфункции не лечится, сердце в конечном итоге отказывает.

С. Одышка, вероятно, связана с повышением давления в легочных капиллярах относительно онкотического давления плазмы, что приводит к перемещению жидкости в интерстициальные пространства легких (отек легких). Интерстициальный отек, вероятно, стимулирует юкта-капиллярные J-рецепторы, что, в свою очередь, вызывает рефлекторное поверхностное и учащенное дыхание. Замещение воздуха в легких кровью или интерстициальной жидкостью может вызвать снижение жизненной емкости, ограничительную физиологию и задержку воздуха в результате закрытия мелких дыхательных путей. Работа дыхания увеличивается, когда пациент пытается расправить жесткие легкие, что может привести к усталости дыхательных мышц и ощущению одышки. Изменения в распределении вентиляции и перфузии приводят к относительной диспропорции вентиляции и перфузии с последующим увеличением альвеолярно-артериального градиента O₂, гипоксемией и увеличением мертвого пространства.

Ситуационная задача 4

А. Три наиболее распространенные причины аортального стеноза - это врожденные аномалии (одностворчатые, двустворчатые или сросшиеся

створки), ревматическая болезнь сердца и дегенеративные заболевания клапанов, возникающие в результате отложения кальция. Наиболее вероятной причиной у данного пациента является ревматическая болезнь сердца. Врожденный аортальный стеноз обычно проявляется в возрасте до 30 лет, в то время как дегенеративный аортальный стеноз чаще всего возникает у людей старше 70 лет. Кроме того, у этого пациента в анамнезе повторная стрептококковая ангина, что указывает на возможность ревматической болезни сердца.

В. Синкопе при аортальном стенозе обычно обусловлено снижением церебральной перфузии из-за фиксированной обструкции, но также может возникать из-за преходящих предсердных аритмий с потерей эффективного вклада предсердий в наполнение желудочков. Аритмии, возникающие из-за ткани желудочков, также чаще встречаются у пациентов с аортальным стенозом и могут приводить к обморокам.

С. Стенокардия может быть вызвана различными механизмами. Примерно у половины всех пациентов имеется сопутствующая серьезная ишемическая болезнь сердца, которая может привести к стенокардии. Даже при отсутствии ишемической болезни сердца стеноз аорты вызывает компенсаторную гипертрофию желудочков. Гипертрофия желудочков приводит к увеличению потребности в кислороде, а также к сдавливанию сосудов, проходящих через сердечную мышцу, что приводит к снижению поступления кислорода. В результате возникает относительная ишемия миоцитов. Наконец, в случае кальцифицированных аортальных клапанов кальциевые эмболы могут вызвать обструкцию коронарных артерий, хотя это случается редко.

Д. Восходящий толчок сонной артерии уменьшен (*pulsus parvus*) и запаздывает (*pulsus tardus*) из-за фиксированного препятствия для потока. Гипертрофия левого желудочка приводит к смещению верхушечного импульса в боковом направлении и его затягиванию. Повышенная зависимость от сокращения предсердий обуславливает выраженный S4. Поток

через ограниченное аортальное отверстие приводит к среднесистолическому шуму, а регургитирующий поток вызывает диастолический шум.

Ситуационная задача 5

Основной проблемой аортальной регургитации является объемная перегрузка левого желудочка во время диастолы. При аортальной регургитации кровь поступает в левый желудочек как из легочных вен, так и из аорты (через негерметичный аортальный клапан). Объем ударного объема левого желудочка может резко увеличиться, хотя эффективный ударный объем может измениться минимально, поскольку большая часть увеличенного ударного объема просачивается обратно в левый желудочек. Если регургитация развивается медленно, сердце реагирует на увеличение диастолического объема удлинением саркомеров (дилатация) и утолщением стенки (гипертрофия). Это может привести к увеличению сердца, которое смещается влево. Все эти изменения характерны для медленно прогрессирующей аортальной регургитации. Однако если заболевание развивается быстро, в течение нескольких дней, как, например, при разрушении аортального клапана в результате инфекционного эндокардита, эти компенсаторные механизмы не успевают развиться.

В. При аортальной регургитации пульсовое давление расширяется как за счет повышения систолического давления, так и за счет снижения диастолического давления. Систолическое давление повышается из-за увеличения ударного объема. Диастолическое давление снижается из-за регургитирующего потока обратно в левый желудочек и повышенной податливости магистральных сосудов. Эта большая разница между систолическим и диастолическим давлением легко ощущается на периферическом пульсе как резкое повышение, а затем снижение давления. Существует множество физических признаков, обусловленных этим явлением, включая так называемый пульс водяного молотка (пульс

Корригана), покачивание головой (знак де Мюссе), пульсацию язычка (знак Мюллера) и артериальную пульсацию ногтевых пластинок (пульс Квинке).

С. Диастолический шум с высоким тоном у левой нижней границы грудины обусловлен регургитацией потока через негерметичный аортальный клапан. Диастолический шум на верхушке, также известный как шум Остина-Флинта, вызван регургитационным потоком, воздействующим на переднюю створку митрального клапана, что приводит к функциональному митральному стенозу. Систолический шум у левой верхней границы грудины обусловлен увеличением ударного объема, проходящего через аортальный клапан во время систолы.

Д. На ранних стадиях аортальной регургитации сердечная недостаточность отсутствует, так как левый желудочек адаптируется к увеличенному объему за счет увеличения и утолщения. Однако в какой-то момент компенсаторные механизмы отказывают, и конечное диастолическое давление в левом желудочке повышается. Это повышение конечного диастолического давления передается по легочным венам в легкие, где из-за повышения гидростатического давления возникает отек легких. Скопление жидкости в альвеолах нарушает оксигенацию, что приводит к одышке. В легких случаях одышка может проявляться только при повышенных нагрузках или, в тяжелых случаях, в состоянии покоя. Например, повышенная потребность может возникнуть при нагрузке. Она также может возникать во время сна, когда в положении лежа интерстициальная жидкость из зависимых тканей вновь поступает в кровообращение, вызывая увеличение внутрисосудистого объема.

Ситуационная задача 6

А. Наиболее вероятный диагноз у этого пациента - ишемическая болезнь сердца, а именно стенокардия. Поскольку симптомы возникают только при нагрузке и остаются стабильными в течение нескольких месяцев, этот пациент может быть отнесен к категории пациентов со стабильной стенокардией. Если

бы боль возникала в покое, при все меньшей активности или более часто или длительно, несмотря на одинаковый уровень активности, то пациент был бы классифицирован как больной с нестабильной стенокардией.

В. Наиболее частой причиной ишемической болезни сердца является атеросклероз крупных эпикардиальных артерий, и это наиболее вероятная причина у данного пациента. Менее распространенной причиной является вазоспазм коронарных артерий, который чаще встречается у японцев. Вазоспастическая стенокардия чаще всего протекает без нагрузки. К редким причинам относятся эмболии и врожденные аномалии.

С. У этого пациента есть несколько факторов кардиологического риска, включая мужской пол, семейный анамнез заболевания коронарных артерий, гиперлипидемию, курение и гипертонию.

Ситуационная задача 7

А. Вероятный диагноз у этого пациента - перикардит.

В. Наиболее частой причиной перикардита является инфекция. Хотя бактерии, простейшие и грибки могут вызывать перикардит, вирусы являются наиболее распространенными преступниками, в частности вирусы Коксаки. Коксакивирусная инфекция является наиболее вероятной причиной у данного пациента, учитывая его молодой возраст, отсутствие основных заболеваний и вирусный протек. Перикардит также возникает после травмы (например, инфаркта миокарда, торакотомии, травмы грудной клетки или лучевой терапии). Менее распространенные причины включают коллагено-сосудистые заболевания (красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит), новообразования и почечную недостаточность.

С. Боль в груди, вероятно, обусловлена воспалением перикарда. Плевритический характер боли в груди может быть обусловлен воспалением прилегающей плевры.

D. Выслушиваемый при осмотре сердца звук характерен для трения перикарда, что является патогномичным для перикардита. Считается, что он вызван трением между висцеральной и париетальной поверхностями перикарда. Три компонента обусловлены быстрыми движениями камер сердца. Систолический компонент связан с сокращением желудочков и выслушивается чаще всего. Существуют два диастолических компонента: один в ранней диастоле, обусловленный быстрым наполнением желудочков, и один в поздней диастоле, вызванный втягиванием предсердий. Два диастолических компонента часто сливаются, поэтому чаще всего выслушивается двухкомпонентный руб.

Ситуационная задача 8

A. Вероятный диагноз у этого пациента - перикардит.

B. Наиболее частой причиной перикардита является инфекция. Хотя бактерии, простейшие и грибки могут вызывать перикардит, вирусы

являются наиболее распространенными преступниками, в частности вирусы Коксаки. Коксакивирусная инфекция является наиболее вероятной причиной у данного пациента, учитывая его молодой возраст, отсутствие основных заболеваний и вирусный протек. Перикардит также возникает после травмы (например, инфаркта миокарда, торакотомии, травмы грудной клетки или лучевой терапии). Менее распространенные причины включают коллагено-сосудистые заболевания (красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит), новообразования и почечную недостаточность.

C. Боль в груди, вероятно, обусловлена воспалением перикарда. Плевритический характер боли в груди может быть обусловлен воспалением прилежащей плевры.

Ситуационная задача 9

А. Три классических признака тампонады перикарда называются триадой Бека, по имени хирурга, описавшего их в 1935 году: (1) гипотония, (2) повышенное яремное венозное давление и (3) приглушенные сердечные шумы. Кроме того, у пациента может наблюдаться снижение системного давления при вдохе (парадоксальный пульс).

В. Перикард обычно заполнен небольшим количеством жидкости (30-50 мл) с внутриперикардальным давлением, которое обычно примерно такое же, как и внутриплевральное давление. При внезапном добавлении жидкости перикардальное давление может повышаться, иногда до уровня давления в правом предсердии и правом желудочке. Трансмуральное давление в желудочке снижается, и камера разрушается, препятствуя адекватному наполнению сердца за счет системного венозного возврата. Четыре камеры сердца занимают относительно фиксированный объем в перикардальной сумке, и гемодинамическая оценка выявляет равенство диастолического давления в желудочках и легочной артерии с давлением в правом и левом предсердиях, причем все они находятся примерно на уровне внутриперикардального давления.

С. Систолическое артериальное давление обычно снижается на 10-12 мм рт. ст. при вдохе. Выраженное инспираторное снижение систолического артериального давления (>20 мм рт. ст.) является важным физикальным признаком при диагностике тампонады сердца, но также может наблюдаться при тяжелых легочных заболеваниях и, реже, при констриктивном перикардите. Заметное инспираторное снижение ударного объема левого желудочка происходит из-за уменьшения конечного диастолического объема левого желудочка. При вдохе увеличенный возврат крови усиливает наполнение правого желудочка, что приводит к прогибанию межжелудочковой перегородки влево и уменьшению конечного диастолического объема левого желудочка (обратный эффект Бернгейма).

Также во время вдоха уменьшается поток в левое предсердие из легочных вен, что еще больше снижает преднагрузку левого желудочка.

Ситуационная задача 10

А. У этого пациента, вероятно, стенокардия и перемежающаяся хромота, обусловленные атеросклерозом.

В. Начальным событием в развитии атеросклероза является проникновение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в субэндотелиальную область. Эндотелий подвергается напряжению сдвига, т. е. тенденции к растяжению или деформации под действием текущей крови. Это наиболее заметно в местах разветвления артерий, и именно там липиды накапливаются в наибольшей степени. ЛПНП окисляются или изменяются другими способами и активируют различные компоненты врожденной иммунной системы, включая макрофаги, естественные антитела и врожденные эффекторные белки, такие как С-реактивный белок и комплемент. Окисленные ЛПНП попадают в макрофаги, образуя пенистые клетки. Пенистые клетки образуют жировые полосы.

С. Эта пациентка находится в постменопаузе, курит, имеет высокое кровяное давление и страдает диабетом. Эстроген увеличивает выведение холестерина печенью, и прогрессирование атеросклероза у женщин в пременопаузе происходит менее быстро, чем у мужчин. С другой стороны, большие дозы эстрогена увеличивают частоту образования тромбов, и даже малые дозы вызывают небольшое повышение свертываемости крови. Кроме того, в ряде исследований лечение эстрогенами женщин в постменопаузе не предотвратило повторных сердечных приступов. Причина расхождений между эпидемиологическими и экспериментальными данными в настоящее время не выяснена. К вредным последствиям курения относят повреждение эндотелия, вызванное гипоксией, вызываемой окисью углерода. Также могут быть задействованы и другие факторы.

Ситуационная задача 11

А. Четыре основных патофизиологических типа шока - гиповолемический, распределительный, кардиогенный и обструктивный. Учитывая возраст пациента, наличие в анамнезе тяжелой травмы и физикальные данные, наиболее вероятным типом в данном случае является гиповолемический шок.

В. При гиповолемическом шоке уменьшение объема крови приводит к недостаточной перфузии тканей. Это приводит к усилению анаэробного гликолиза и выработке молочной кислоты. Молочная кислота угнетает миокард, снижает чувствительность периферических сосудов к катехоламинам и может вызвать кому. Снижение среднего артериального давления уменьшает срабатывание артериальных барорецепторов, что приводит к усилению вазомоторного выброса. Это вызывает генерализованную вазоконстрикцию. Сужение сосудов кожи вызывает похолодание и бледность.

С. Существует пять причин гиповолемического шока: кровоизлияние, травма, операция, ожоги и потеря жидкости в результате рвоты или диареи. Этот пациент попал в автомобильную аварию, что привело к травматическому шоку. Причиной стала кровопотеря в брюшную полость, о чем свидетельствует физикальное обследование.

Литературы:

1. Gary D. Hammer. Stephen J. McPhee Pathophysiology of diseases: An Introduction to clinical medicine 2020 Chapter 10-11. 255-318
2. Kusumoto FM. Cardiovascular Pathophysiology. Hayes Barton Press, 2004.
3. Badhwar N et al. Arrhythmias in the coronary care unit. *J Intensive Care Med.* 2012 Sep-Oct;27(5):267-89. [PMID: 21747124]
4. Curtis AB et al. Arrhythmias in women. *Clin Cardiol.* 2012 Mar; 35(3):166-71. [PMID: 22389121]
5. Katritsis DG et al. Nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Nov 13;60(20):1993-2004. [PMID: 23083773] Kumar P et al. Bradyarrhythmias in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2012 Nov;28(4):703-15. [PMID: 23101579]
6. Link MS. Clinical practice. Evaluation and initial treatment of supra-ventricular tachycardia. *N Engl J Med.* 2012 Oct 11;367(15): 1438-48. [PMID: 23050527]
7. Whinnett ZI et al. Diagnosis and management of supraventricular tachycardia. *BMJ.* 2012 Dec 11;345:e7769. [PMID: 23233691]
8. Campbell RT et al. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM- preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 11; 60(23):2349-56. [PMID: 23141494]
9. Chatterjee K. Pathophysiology of systolic and diastolic heart failure. *Med Clin North Am.* 2012 Sep;96(5):891-9. [PMID: 22980053]
10. Dell'Italia LJ. Anatomy and physiology of the right ventricle. *Cardiol Clin.* 2012 May;30(2):167-87. [PMID: 22548810]

11. Frohlich ED et al. Pressure overload. *Heart Fail Clin*. 2012 Jan;8(1): 21-32. [PMID: 22108724]
12. Fukuta H et al. The cardiac cycle and a physiologic basis of left ventricular contraction, ejection, relaxation, and filling. *Heart Fail Clin* 2008 Jan;4(1):1-11. [PMID: 18313620]
13. Kemp CD et al. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol*. 2012 Sep-Oct;21(5):365-71. [PMID: 22227365]
14. Koitabashi N et al. Reverse remodeling in heart failure—mechanisms and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2011 Dec 6;9(3): 147-57. [PMID: 22143079]
15. Lanier GM et al. An update on diastolic dysfunction. *Cardiol Rev*. 2012 Sep-Oct;20(5):230-6. [PMID: 22418249]
16. Maron BJ et al. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013 Jan 19;381(9862):242-55. [PMID: 22874472]
17. Rathi S et al. The epidemiology and pathophysiology of heart failure. *Med Clin North Am*. 2012 Sep;96(5):881-90. [PMID: 22980052]
18. Shah AM et al. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet*. 2011 Aug 20;378(9792):704-12. [PMID: 21856484]
19. Ahmed MI et al. Mitral regurgitation. *Curr Probl Cardiol*. 2009 Mar;34(3):93-136. [PMID: 19232244]
20. Dweck MR et al. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Nov 6;60(19):1854-63. [PMID: 23062541]
21. Guy TS et al. Mitral valve prolapse. *Annu Rev Med*. 2012;63:277-92. [PMID: 22248324]
22. Hamirani YS et al. Acute aortic regurgitation. *Circulation*. 2012 Aug 28;126(9):1121-6. [PMID: 22927474]

23. Marijon E et al. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012 Mar 10;379(9819):953-64. [PMID: 22405798]
24. Mokadam NA et al. Management of acute regurgitation in left-sided cardiac valves. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(1):9-19. [PMID: 21423463]
25. Silbiger JJ. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus. *Am Heart J*. 2012 Aug;164(2): 163-76. [PMID: 22877801]
26. Abbate R et al. Thrombosis and acute coronary syndrome. *Thromb Res*. 2012 Mar;129(3):235-40. [PMID: 22281070]
27. Crea F et al. Pathogenesis of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 8;61(1):1-11. [PMID: 23158526]
28. Jugdutt BI. Ischemia/infarction. *Heart Fail Clin*. 2012 Jan;8(1):43-51. [PMID: 22108726]
29. Parker MW et al. Assessment and management of atherosclerosis in the athletic patient. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012 Mar-Apr;54(5): 416-22. [PMID: 22386292]
30. Swirski FK et al. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science*. 2013 Jan 11;339(6116): 161-6. [PMID: 23307733]
31. Tousoulis D et al. Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. *Curr Pharm Des*. 2011 Dec;17(37):4089-110. [PMID: 22204371]
32. Weber C et al. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 2011 Nov 7;17(11):1410-22. [PMID: 22064431]
33. Ariyarajah V et al. Acute pericarditis: diagnostic cues and common electrocardiographic manifestations. *Cardiol Rev*. 2007 Jan-Feb;15(1):24-30. [PMID: 17172880]
34. Dudzinski DM et al. Pericardial diseases. *Curr Probl Cardiol*. 2012 Mar;37(3):75-118. [PMID: 22289657]
35. Jiamsripong P et al. Spectrum of pericardial disease: part II. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009 Sep;7(9):1159-69. [PMID: 19764867]
36. Mookadam F et al. Spectrum of pericardial disease: part I. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009 Sep;7(9):1149-57. [PMID: 19764866]

37. Baylis C. Nitric oxide synthase derangements and hypertension in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 Jan;21(1):1-6. [PMID: 22048724]
38. Meyers KE et al. Endothelin antagonists in hypertension and kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013 May;28(5):711-20. [PMID: 23070275]
39. Bandeali S et al. High-density lipoprotein and atherosclerosis: the role of antioxidant activity. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Apr;14(2):101- [PMID: 22441969]
40. Ntaios G et al. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013 Apr;227(2):216-21. [PMID: 23332774]
41. Ohkita M et al. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases. *J Pharmacol Sci*. 2012 Aug 18;119(4):302-13. [PMID: 22863667]
42. Rosenfeld ME. Inflammation and atherosclerosis: direct versus indirect mechanisms. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Apr;13(2):154-60. [PMID: 23357128]
43. Tousoulis D et al. Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. *Curr Pharm Des*. 2011 Dec;17(37):4089-110. [PMID: 22204371]
44. Tsoumani ME et al. Platelet-mediated inflammation in cardiovascular disease. Potential role of platelet-endothelium interactions. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012 Sep;10(5):539-49. [PMID: 22338568]
45. Wang JC et al. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circ Res*. 2012 Jul 6;111(2):245-59. [PMID: 22773427]
46. Zernecke A et al. Improving the treatment of atherosclerosis by linking anti-inflammatory and lipid modulating strategies. *Heart*. 2012 Nov;98(21):1600-6. [PMID: 23086996]
47. Chrysant SG et al. Effectiveness of lowering blood pressure to prevent stroke versus to prevent coronary events. *Am J Cardiol*. 2010 Sep 15;106(6):825-9. [PMID: 20816123]
48. Cohen DL et al. Hypertension and kidney disease: what do the data really show? *Curr Hypertens Rep*. 2012 Oct;14(5):462-7. [PMID: 22814743]

49. De Leo M et al. Subclinical Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;26(4):497-505. [PMID: 22863391]
50. Hamlyn JM et al. Endogenous ouabain: a link between sodium intake and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011 Feb;13(1):14-20. [PMID: 20972650]
51. Ito Y et al. Subclinical primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;26(4):485-95. [PMID: 22863390]
52. Mannelli M et al. Subclinical pheochromocytoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;26(4):507-15. [PMID: 22863392]
53. Santos PC et al. Renin-angiotensin system, hypertension, and chronic kidney disease: pharmacogenetic implications. *J Pharmacol Sci.* 2012;120(2):77-88. [PMID: 23079502]
54. Shimosawa T et al. The kidney and hypertension: pathogenesis of salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2012 Oct;14(5):468-72. [PMID: 22752520]
55. Van Buren PN et al. The pathogenesis and management of hypertension in diabetic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2013 Jan;97(1):31-51. [PMID: 23290728]
56. Buerke M et al. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of infarction-related cardiogenic shock. *Herz.* 2011 Mar;36(2):73-83. [PMID: 21424345]
57. Cole JN et al. Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat Rev Microbiol.* 2011 Sep 16;9(10):724-36. [PMID: 21921933]
58. De Bisschop MB et al. Anaphylaxis. *Curr Opin Crit Care.* 2012 Aug;18(4):308-17. [PMID: 22732436]
59. De Kock I et al. Sepsis and septic shock: pathophysiological and cardiovascular background as basis for therapy. *Acta Clin Belg.* 2010 Sep-Oct;65(5):323-9. [PMID: 21128559]
60. Huet O et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis. *Front Biosci.* 2011 Jan 1;16:1986-95. [PMID: 21196278]
61. Jozwiak M et al. Management of myocardial dysfunction in severe sepsis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Apr;32(2):206-14. [PMID: 21506057]

- 62.Khan BQ et al. Pathophysiology of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011 Aug;11(4):319-25. [PMID: 21659865]
- 63.Lappin E et al. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2009 May;9(5):281-90. [PMID: 19393958]
- 64.Levinson AT et al. Reducing mortality in severe sepsis and septic shock. *Semin Respir Crit Care Med.* 2011 Apr;32(2):195-205. [PMID: 21506056]
- 65.Levy MM et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an inter-national guideline-based performance improvement program tar-geting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010 Feb;36(2):222-31. [PMID: 20069275]
- 66.Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in inci-dence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jun;10(6):701-6. [PMID: 22734959]
- 67.Moranville MP et al. Evaluation and management of shock states: hypovolemic, distributive, and cardiogenic shock. *J Pharm Pract.* 2011 Feb;24(1):44-60. [PMID: 21507874]
- 68.Nduka OO et al. The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin.* 2009 Oct;25(4):677-702. [PMID: 19892247]