

# **ПОРОКИ СЕРДЦА**

## **Современные представления с биологических, физиологических и хирургических позиций**

*Статья представляет собой вторую часть публикации под общим названием «Пороки сердца» (см.: Патология кровообращения и кардиохирургия. 1998. №1. С.18–21). Первая часть была посвящена врожденным порокам сердца. В ней были приведены статистические данные, а также некоторые исторические сведения, касающиеся ВПС. Во второй части столь же детально рассматриваются приобретенные пороки сердца.*

## **Приобретенные пороки. Основные механизмы адаптации**

**Е.Е.Литасова, Ю.А.Власов, А.М.Караськов**

**Новосибирский научно-исследовательский институт  
патологии кровообращения им. акад. Е.Н.Мешалкина**

### **Причина приобретенных пороков сердца**

Приобретенные пороки сердца (ППС) формируются под влиянием различных факторов риска биологической природы, поражающих структуры и ткани сформированного сердца. ППС в своей первооснове являются отдаленными последствиями ранее перенесенной условно-патогенной инфекции (поражение полностью сформированного организма стрептококком типа А). И в этом случае механизм формирования порока молекулярно-клеточный, приводящий в конечном счете к аутоиммунному заболеванию.

Каждый человек, за редким исключением, начиная с пубертатного возраста, хотя бы один раз перенес инфекционное поражение стрептококками типа А, но только у очень малого количества этих лиц исходом перенесенной инфекции в отдаленном периоде оказывается аутоиммунный процесс, приводящий к формированию ППС. Такая избирательность может быть объяснена только антигенными различиями популяции людей и связанными с этим особенностями функционирования иммунной системы организма.

Из этого проистекает цель — выявить антигенные признаки человека, указывающие на предрасположенность к возникновению ППС после перенесенной стрептококковой типа А инфекции.

Аутоиммунное поражение клапанных структур сердца в случае начала формирования ППС характеризуется своими особенностями: биологическими — изолированное поражение митрального клапана в подавляющем большинстве встречается у женщин, аортального клапана — у мужчин. Если поражается несколько клапанов, то первым подвергается аутоиммунной агрессии митральный клапан, вторым — аортальный и лишь затем трикуспидальный. О ревматическом поражении клапана легочной артерии точных сведений нет.

Изменение клапана (утолщение, многослойный рост эндокарда на клапанах, утрата эластичности), измененный характер как обтекания кровью поверхности деформированных клапанов, так и увеличивающееся сопротивление суженного левого атриовентрикулярного отверстия заметно меняют гемодинамические характеристики перехода крови из левого предсердия в левый желудочек.

Как только реологические характеристики потока крови, обтекающей деформированные клапаны, превысят критические величины, возникнут условия для нарушения целостности эндокарда и развития вторичных процессов на разрушенных эндотелиоцитах — формирование тромба, фиксация бактериальных тел, возникновение центра кристаллизации аппатита, т.е. начало кальциноза. Не исключается, что первично может происходить фиксация бактериаль-

ных тел к неповрежденным эндокардиоцитам митрального клапана с последующим замуровыванием их антителами, фибрином, эндокардиоцитами и возникновением на этом месте очага кристаллизации аппатита.

Заключая этот раздел, необходимо отметить, что наблюдаемое в клинике естественное развитие ППС от момента первого поражения стрептококком типа А в детском и подростковом возрасте до полного формирования порока у взрослого человека разделяют 10–15 или более лет. Это обстоятельство нуждается в тщательном исследовании.

## **Проблема взаимоотношения микро- и макроорганизма при ППС**

Проблема биоценологических нарушений возникла как результат нашего опыта клинко-лабораторных исследований у кардиохирургических больных, который показал рост инфицированности кардиоангинальных структур, что осложняет, а порой и определяет клиническое течение основного заболевания и его исход.

Это подтверждалось интраоперационными методами исследования: метод отпечатков, посева операционных проб, гемокультуры, а также выявлением процесса колонизации естественных биотопов и ангиокардинальных структур условно-патогенными микроорганизмами: в 50% — у детей с ВПС, в 53% — у взрослых с ППС и в 15% — при ИБС. Доминирующая микрофлора представлена гемолитическим стафилококком (до 30%), среди других патогенов встречаются грамм(+), грамм(-) палочковая флора, различные микроаэрофиллы, L-формы и грибы. Большинство выделенных штаммов стафилококков обладает множественной лекарственной устойчивостью, в связи с чем лечение больных крайне затруднено.

Параллельно с бактериологическими исследованиями велось электронно-микроскопическое изучение биопсийного материала, полученного во время операций, выявившее многочисленные факты колонизации микробами эндокарда, клапанных структур оперированных больных [4]. При растровой микроскопии на поверхности и в толще клапана у больных пороками сердца выявляется различная патогенная микрофлора: кокки, палочки, ковровый рост кокковой флоры, рост на пластинках кальцификатов и грибковая флора. В ряде случаев микрофлора имеет гликокалипсовую оболочку, которая делает эти микробы неактивными.

Нашими работами установлено, что рост гнойно-септических осложнений, вызванных условно патогенной флорой, обусловлен иммунным дефицитом и распространенным дисбиозом. На этой основе сформулированы новые методические подходы на всех этапах обследования и лечения больных.

Инфекцией, инициирующей последовательность реакций иммунной системы организма хозяи-

только в начальном периоде, за много лет до морфологического формирования порока. Когда порок сформирован и в ответ на существование порока возникли изменения гемодинамики (компенсаторная гиперфункция сердца) и всей сосудистой системы (вся цепь связанных с нею изменений в других функциональных системах), организм больного начинает колонизировать вторичная условно-патогенная флора самой разной природы. Вторичная колонизация завершается во многих случаях развитием бактериального эндокардита.

Механизм колонизации условно-патогенной флорой организма больного требует внимательного изучения: проникновение микроорганизма за мощный естественный иммунный барьер больного облегчается текущим аутоиммунным процессом.

В заключение мы считаем необходимым отметить, что в периоды активации иммунной системы под влиянием повторного поражения стрептококком типа А либо под влиянием увеличения выше пороговых значений количества аутоантигенов возможно возникновение ситуации, когда контроль иммунной системы ослабевает и внутренняя среда организма оказывается незащищенной от проникновения в нее условно-патогенной флоры. В этом выражается механизм присоединения бактериального эндокардита.

## **Биологическая история приобретенных пороков сердца**

Значение приобретенных пороков сердца в биологии человека не столь очевидно. Можно допустить, что поражение створчатых клапанов сердца человека стрептококком типа А оказывается возможным уже в предпубертатный и пубертатный периоды между 5–9 и 10–14 годами, и эта дата не претерпела заметного изменения за последние тысячелетия биологической и социальной истории человека как вида. Возможно, что штаммы стрептококка типа А за последние столетия под влиянием лекарственных средств и антисептики видоизменились, но трудно ожидать документального подтверждения изменения патогенеза ППС, который развивается по естественному сценарию, возникшему постепенно в процессе эволюции на протяжении сотен миллионов лет. Это дает основание считать, что наблюдаемый у современного человека процесс формирования ППС мало чем отличается от формирования ППС у человека древнекаменного века.

Первую атаку стрептококка типа А от финальной стадии развития порока отделяет не один и не два года, в иных случаях этот интервал вмещает целое десятилетие и даже больше. Будем считать, что в первобытной популяции, не защищенной от внешних факторов ничем, кроме естественных защитных сил организма, приобретенных в процессе филогенеза человека как вида, поражение сердечных клапанов стрептококком типа А происходит в пубертатном возрасте, когда достигается половая зрелость. Воз-

ным периодом — рождением и воспитанием потомства — и накладывает естественные ограничения на репродуктивную способность больных с ППС в популяции первобытного человека, но не препятствует этой важнейшей биологической функции.

Вероятно и другое объяснение возникновения ППС в популяции современного человека. Первобытный человек в прямом противоборстве со стихиями дикой природы подвергался столь мощному физическому и биологическому давлению с ее стороны, что заложенные эволюцией в организм человека функциональные ресурсы в очень существенной степени расходовались между 20–35 годами, приводя к наступлению старения и последующей быстрой элиминации популяционной когорты. При таком кратком жизненном цикле и полномасштабной агрессии природных факторов на незащищенный организм человека причины смерти, как и сама патология, мало соответствуют современным.

Но их можно реконструировать, отталкиваясь от предположения, что глубинные биологические свойства и законы не претерпели существенного изменения, т.е. биологический тип кроманьонского человека сохранился до наших дней, и, следовательно, сохранились основные важнейшие биологические параметры жизненного цикла древнего человека в жизненном цикле современного.

Знание этих параметров дает возможность наложить развитие болезней современного человека на жизненный цикл первобытного и тем самым с очень большой долей уверенности понять, какие последствия могло вызвать то или иное заболевание в популяции первобытных людей и, более того, могла ли такая патология иметь место.

В жизненном цикле современного человека есть две ключевые даты — возраст минимального уровня смертности в популяционной когорте в 11–14 лет и возраст начала стабилизации смертности или заметного уменьшения нарастания смертности к 20–23 годам. Вторая дата совпадает с величиной модальной продолжительности жизни человека древнекаменного века (по антропологическим данным) [10, 11] и по современным демографическим оценкам популяции больных с ВПС [2, 9] с модальной продолжительностью жизни больных.

Совпадение этого параметра для популяции древнекаменного человека и популяции больных с ВПС дает веские основания для следующих выводов.

1) Сила неблагоприятного влияния нарушенного пороком сердца кровообращения, газообмена и терморегуляции сопоставима по силе прямого воздействия стихий дикой природы на ничем не защищенного человека.

2) ВПС не давал преимуществ, но препятствовал репродуктивной функции и воспитанию потомства.

3) Инфекционное поражение организма условно-патогенной флорой (стрептококком типа А) могло возникнуть только на рубеже ослабления врожденной иммунной резистентности и конституционного иммунитета и начала формирования собственной

приобретенной иммунной резистентности. Если этот рубеж локализован в пубертатном периоде жизненного цикла, то тогда становится объяснимым участие древних людей, пораженных стрептококковой инфекцией, в репродуктивном процессе — древний человек успевал выполнить основную биологическую миссию раньше, чем сформировавшийся ППС делал это невозможным.

Итак, можно сделать важный вывод — с рассмотренных позиций само начало формирования и ненаследуемых ВПС и ППС в принципе может быть предупреждено системой профилактических мер для ВПС на ранних этапах эмбриогенеза, для ППС — в первые два десятилетия жизни.

Для организма древнего человека порок сердца был существенным физиологическим фактором, осложнявшим ему существование, но он не оказывал влияния на дату начала детородного периода; рождения ребенка и его воспитания, так как для этого хватало его естественного адаптационного потенциала.

Для современного человека порок сердца при всех этих же физиологических ограничениях создает дополнительные, связанные с необходимостью осуществлять социально полезную трудовую деятельность. Самостоятельно, опираясь на естественный физиологический адаптационный потенциал, организм больного пороком сердца преодолеть эти ограничения уже не может, так как эта деятельность должна осуществляться больным человеком в те годы, когда уже завершается его естественный жизненный цикл, т.е. после 20-летнего возраста.

Вмешательство современной медицины способно преодолеть это противоречие путем хирургического устранения порока сердца.

В основе мощного адаптационного биологического и физиологического резерва организма больного пороком сердца лежат следующие феномены: перенастраивание белкового синтеза в условиях гиперфункции (на клеточном уровне), существование норм-реакций, направленных на компенсацию нарушений аномалий функции сердца (локальный органический уровень), координирование функции всей сердечно-сосудистой системы (компенсация и паракомпенсация), а также функции всех органов и систем в условиях ограничения пороком деятельности сердца (адаптация).

## Механизм компенсации

Современные морфологические исследования показали, что кардиомиоциты человека в отличие от других млекопитающих животных содержат ядра высокой степени пloidности. Это дополняется большим процентом кардиомиоцитов, имеющих два и более ядер высокой степени пloidности (см. таблицу). У больных с пороками сердца компенсаторная гипертрофия миокарда сопровождается еще большим увеличением степени пloidности ядер и увеличением числа многоядерных клеток.

Молекулярно-биологические исследования показали, что интенсивная функция миокарда (гиперфункция), обусловленная пороком сердца, оказыва-

ет влияние не просто на увеличение количества работающих миофибрилл и их интенсивное производство, а приводит к синтезу так называемых «тяжелых» цепей актомиозина, т.е. происходит смена генетической программы синтеза исходной «стандартной» формы актомиозина на резервную аллельную форму, адекватную высокой рабочей нагрузке сердца [13].

Смена одних форм рабочих структур волокон актомиозина на другие, увеличение их числа в кардиомиоците, увеличение числа кардиомиоцитов в миокарде и обеспечение регуляции этих процессов со стороны центральных органов — нервной системы, гормональной системы, иммунной системы вместе со многими другими составляют содержание феномена компенсаторного изменения функции миокарда, т.е. собственно феномена миокардиальной компенсации.

Собственно феномен миокардиальной компенсации достаточно полно исчерпывается событиями, совершающимися в рабочей части миокарда — в морфологически и геометрически упорядоченной совокупности кардиомиоцитов.

## Механизм паракомпенсации

Было бы наивным упрощением рассматривать миокардиальную компенсацию изолированно как от сосудистого русла, так и состояния функции других органов и управляющих систем — нервной, гормональной, иммунной и т.д. Миокард всегда работает в неразрывном тандеме с сосудистым руслом, создающим для него нагрузку, величина которой определяется совокупной функциональной активностью всех органов и систем, а также зависимой от нее величиной кровотока, т.е. распределением сердечного выброса по сосудистым бассейнам.

Активное состояние разных органов и систем зависит:

- 1) от сложившегося в онтогенезе суточного стереотипа взаимодействия органов и систем;
- 2) от постоянного его локального нарушения в течение суток центральной нервной системой;
- 3) от регулярной готовности к ежедневной физической нагрузке различной интенсивности.

Эти три слагаемых определяют суточный ход изменения артериального давления в аорте и легочной артерии и его локальные изменения в большую

или меньшую сторону, которые и представляют интегральную независимую нагрузку давлением (сопротивлением) для сердца, которое, будучи автоматом, всегда работает на его преодоление в каждом сердечном цикле, т.е. отслеживает противостоящее ему сопротивление сосудистого русла.

## Стадийное развитие порока сердца

До тех пор пока не было исследовано кровообращение у больных в разные сроки после операции, доминировало устоявшееся представление о компенсации порока сердца, которое исходило из предположения о его способности практически к неограниченной компенсации и обратному развитию.

Клинические исследования показали, что в организме больного после хирургического устранения порока сердца остается не только функциональный, но и структурный след процесса компенсации, который сам по себе после операции не устраняется.

Стало ясно, что с самого начала процесса компенсации порока сердца в организме больного параллельно возникают физиологические изменения, дополняющие основной процесс компенсации, реализуемые в артериальных бассейнах большого и малого круга кровообращения. Это дополнение компенсаторному процессу в начале делает компенсацию эффективной, но на его формирование расходуются пластические и энергетические ресурсы организма больного, которые и без того ограничены фактом существования порока сердца [5, 7].

Отсюда вытекает стадийный, последовательный характер развития порока сердца. Когда компенсация порока только начинается, требуются минимальные параллельные изменения в артериальных бассейнах сосудистого русла. Они носят преходящий функциональный характер. Но так как компенсация — процесс постоянный, имеющий тенденцию только к росту, то и появляющиеся параллельные изменения в артериальных бассейнах сосудистого русла также увеличиваются в масштабах и приобретают не только функциональные изменения, но и морфологическую структурную основу.

Анализ материала, полученного от больных [4], выявил динамику структурной перестройки сосудов: от гипертрофии меди до гиперэластола и фиброэластола интимы, склероза интимы сосуда.

Была выявлена взаимосвязь этих изменений с компенсаторной гипертрофией миокарда и прогрессирующим в нем миофиброзом. Кроме изменений коронарных артерий были обнаружены изменения в периферических артериях конечностей, близкие по характеру указанным выше [12]. Морфологические исследования внутриорганных сосудов большого круга кровообращения при КоАо показали, что наибольшие изменения происходят в сосудах

**Величина плоидности кардиомиоцитов  
(число наборов хромосом) у больных пороками сердца\***

| Масса ЛЖ, г | Средняя<br>плоидность<br>клетки | Масса ПЖ, г | Средняя<br>плоидность<br>клетки |
|-------------|---------------------------------|-------------|---------------------------------|
| 100         | 6,4                             | 200         | 13,2                            |
| 150         | 7                               | 240         | 21                              |
| 170         | 5,9                             |             |                                 |
| 180         | 8,8                             |             |                                 |
| 210         | 5,7                             |             |                                 |
| 340         | 9,3                             |             |                                 |
| 340         | 23,2                            |             |                                 |

\* Таблица составлена по [1].

головного мозга, в сосудах сердца, почек и селезенки и в артериях конечностей.

С помощью растровой и трансмиссионной электронной микроскопии установлено, что в основе морфологических изменений в сосудах лежат повреждение эндотелиального монослоя, разрывы внутренней эластической мембраны, где происходит активация субинтимально расположенных гладкомышечных клеток с гипериндукцией эластина и коллагена [4].

Обнаруженные морфологические изменения аналогичны тем, которые встречаются и при коронаросклерозе, и при гипертонической болезни. Такие изменения не являются атеросклерозом, так как здесь не встречается липоидоз с отложением солей холестерина и извести.

Таким образом, клинический и теоретический анализ этих факторов послужил отправной точкой для ревизии сложившихся патофизиологических концепций патогенеза пороков сердца [6, 8].

Развитие новых концепций естественного течения порока сердца позволило установить, что в процессе его развития и последовательного перехода во времени из одной стадии в другую осуществляется перестройка всей системы кровообращения. Отмечено, что в поздних стадиях порока преобладают морфологические компоненты этих изменений. В послеоперационном периоде переадаптация у таких больных крайне затруднительна, а порою невозможна. В финале это является причиной либо тяжелого течения послеоперационного периода, либо гибели больного.

## Литература

1. Бродский В.Я., Арефьев А.М., Панова Н.В. и др. Плоидность кардиомиоцитов при гипертрофии миокарда человека//Бюл. эксперим. биологической медицины 1992. Т.63. №2. С.196–197.
2. Власов Ю.А. Онтогенез кровообращения человека. Новосибирск: Наука, 1985.
3. Гаврилов Л.А. Может ли человек жить дольше. М.: Мысль, 1985. С.124.
4. Литасова Е.Е. Основные направления научной и практической деятельности Новосибирского НИИ патологии кровообращения//Бюлл. СО РАМН. 1995. №4. С.7–15.
5. Мешалкин Е.Н., Власов Ю.А., Окунева Г.Н., Часовских Г.Г. Взаимодействие компенсаторных и паракompенсаторных процессов, как причина стадийного развития порока сердца//Бюл. СО РАМН. 1995. №4. С.21–31.
6. Мешалкин Е.Н., Литасова Е.Е., Власов Ю.А. и др. Проблемы кардиохирургии в связи с динамикой пороков сердца (развитием компенсации — паракompенсации) // Пороки сердца. Показания к хирургическому лечению и результаты хирургической реабилитации. Новосибирск, 1988. С.3–7.
7. Мешалкин Е.Н., Литасова Е.Е., Власов Ю.А. и др. Стадийность пороков сердца как отражение развития компенсации — паракompенсации//Вестн. АМН СССР. 1991. №7. С.50–54.
8. Мешалкин Е.Н., Литасова Е.Е., Власов Ю.А. и др. Стадийный характер перестройки кровообращения при пороках сердца//Хирургическая реабилитация больных в условиях гипотермической защиты с учетом динамики пороков сердца. Новосибирск, 1992. С.1–12.
9. Мешалкин Е.Н., Сидоров П.М., Шургая А.М. и др. Распространенность пороков сердца (по данным одномоментной медицинской переписи)//Сов. здравоохранение 1976. №3. С.10–16.
10. Россет Э. Продолжительность человеческой жизни. М.: Прогресс, 1991. 383с.
11. Урланис Б.Ц. Эволюция продолжительности жизни. М.: Статистика, 1978. 310с.
12. Часовских Г.Г., Лях А.М., Власов Ю.А. Структурные проявления паракompенсации в периферических артериях при пороках сердца//Компенсация и паракompенсация при пороках сердца. Новосибирск, 1985. С.19–22.
13. Chevalier B., Callens-El Amrani F., Heymes Ch., Swynghedauw B. Molecular Basis of Regression of Cardiac Hypertrophy//Amer. J. Cardiol. 1994. V.73. N10. P.10C–17C.
14. Nora J.J. Causes of Congenital Heart Diseases: Old and New Modes, Mechanisms, and Models//Amer. Heart J. 1993. V.125. N5(1). P.1409–1419.
15. Nora J.J. From Generational Studies to a Multilevel Genetic — Environmental Interaction//J. Amer. Coll. Cardiol. 1994. V.23. N6. P.1468–1471.
16. Patterson D.F. Congenital Heart Disease in the Dog//Annals New York Acad. Sci. 1965. V.127. N1. P.541–569.
17. Shepard T.H. Detection of Human Teratogenic Agents//J. Pediatrics. 1982. V.101. N5. P.810–815.
18. Taussing H. World Survey of the Common Cardiac Malformations: Developmental Error or Genetic Variant? // Amer. J. Cardiol. 1982. V.50. N3. P.544–559.