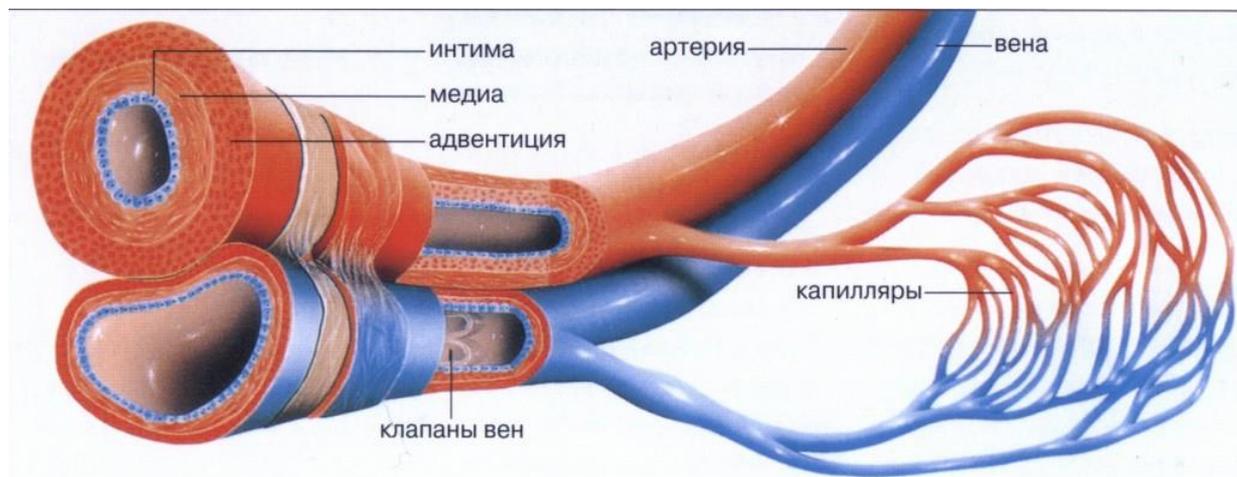


**ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ
РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО
ТОНУСА. СЕРДЕЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.**

Нервная и гуморальная регуляция сердечно-сосудистой системы

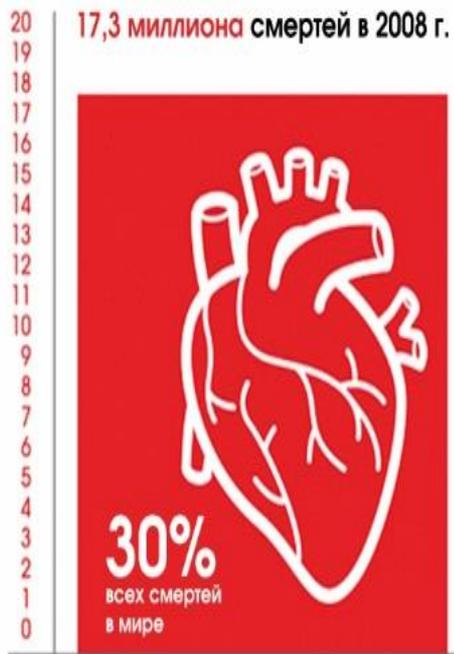


Стенки кровеносных сосудов состоят из трех слоев.
Особенно важную функцию выполняют эти слои артерий.



СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В МИРЕ



Сердечно-сосудистые заболевания



8 600 000

женщин ежегодно умирают от ССЗ

1/3

всех случаев смерти среди слабого пола

ССЗ подвержены не только мужчины, но и женщины, и дети



23 МИЛЛИОНА
людей умрет от ССЗ
к 2030 г.



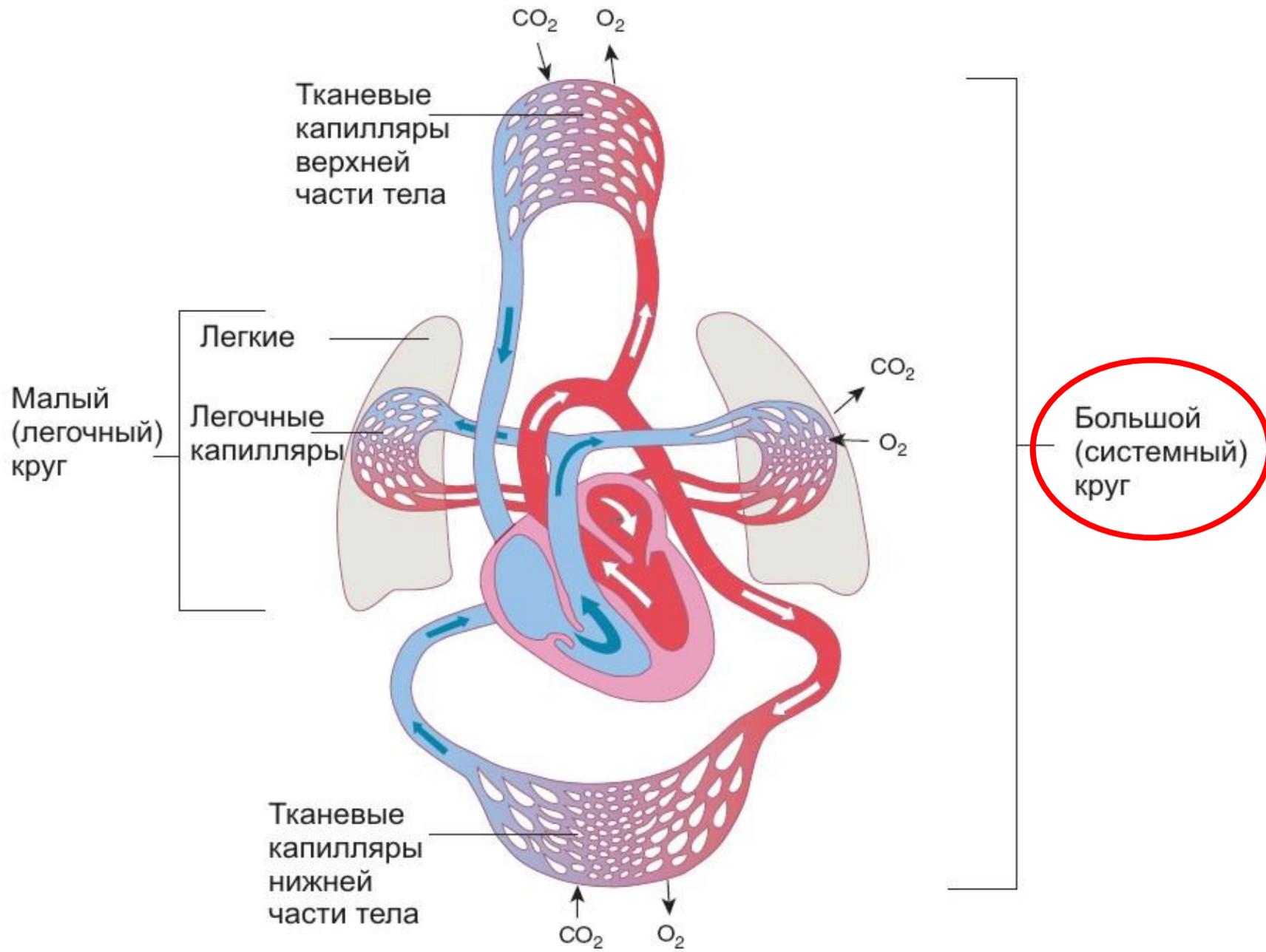
Компоненты сердечно-сосудистой системы и их функции

- *Сердце* – насос
- *Сосуды* – система распределяющих и собирающих трубок
- *Капилляры* – тонкостенные сосуды, обеспечивающие обмен между кровью и тканями

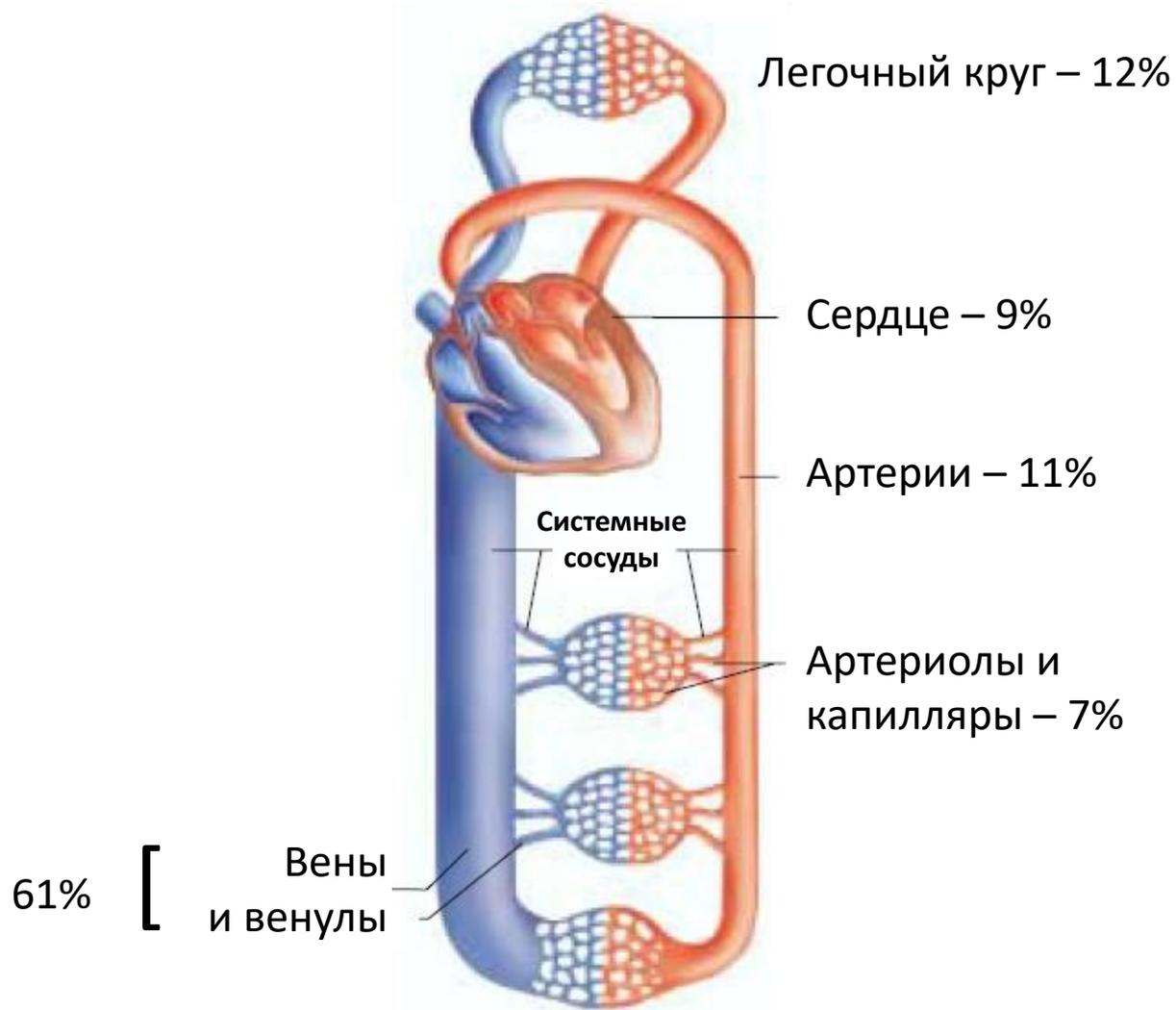
Основные закономерности гемодинамики

Гемодинамика

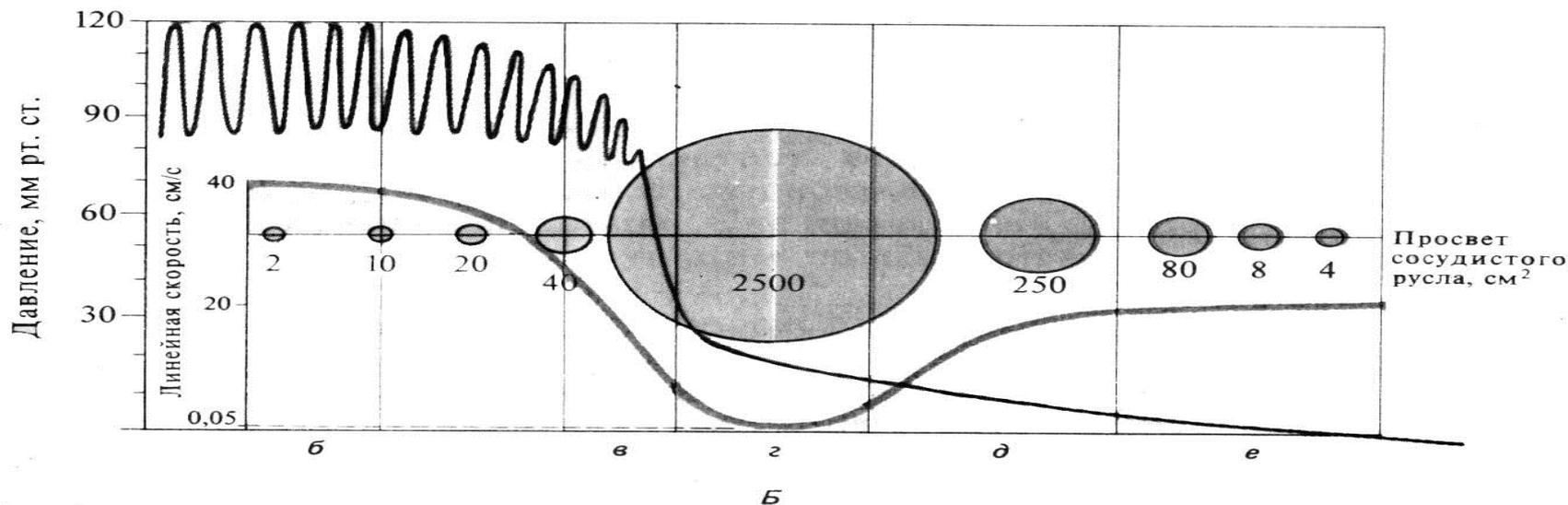
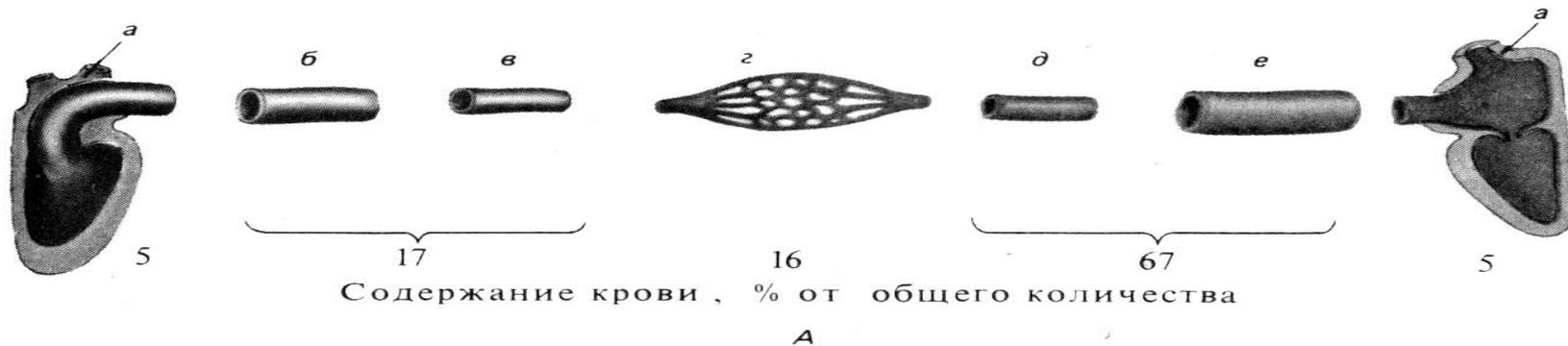
- **Гемодинамика** – раздел биофизики и физиологии, изучающий движение крови по сосудам
- Два круга кровообращения
 - Большой круг – **системная гемодинамика**
 - Малый круг – **легочная гемодинамика**



Распределение крови в сосудистой системе

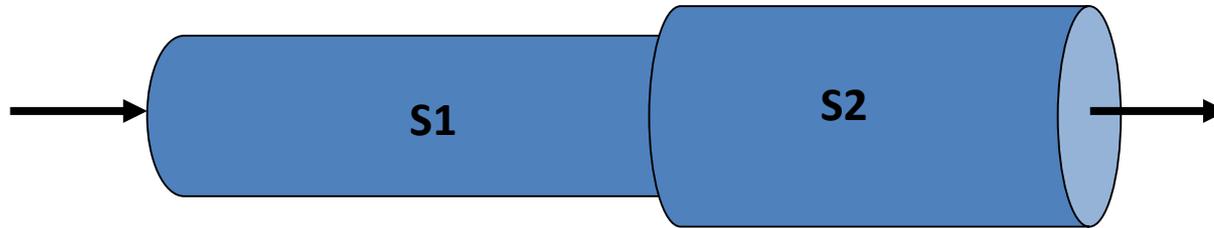


СТРУКТУРА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ФУНКЦИИ ЕЁ ОТДЕЛЬНЫХ ЧАСТЕЙ



Показатели гемодинамики в различных отделах сосудистого русла. А - распределение крови; Б - уровень кровяного давления, суммарный просвет и линейная скорость кровотока: а - сердце, б, в, - резистивные сосуды(б-артерии, в - артериолы), г - капилляры, д, е - емкостные сосуды(д - вены, е - вены).

Основные закономерности гемодинамики



$$Q = V \cdot S$$

V – линейная скорость кровотока (скорость движения частиц крови относительно стенки сосуда, [м/с])

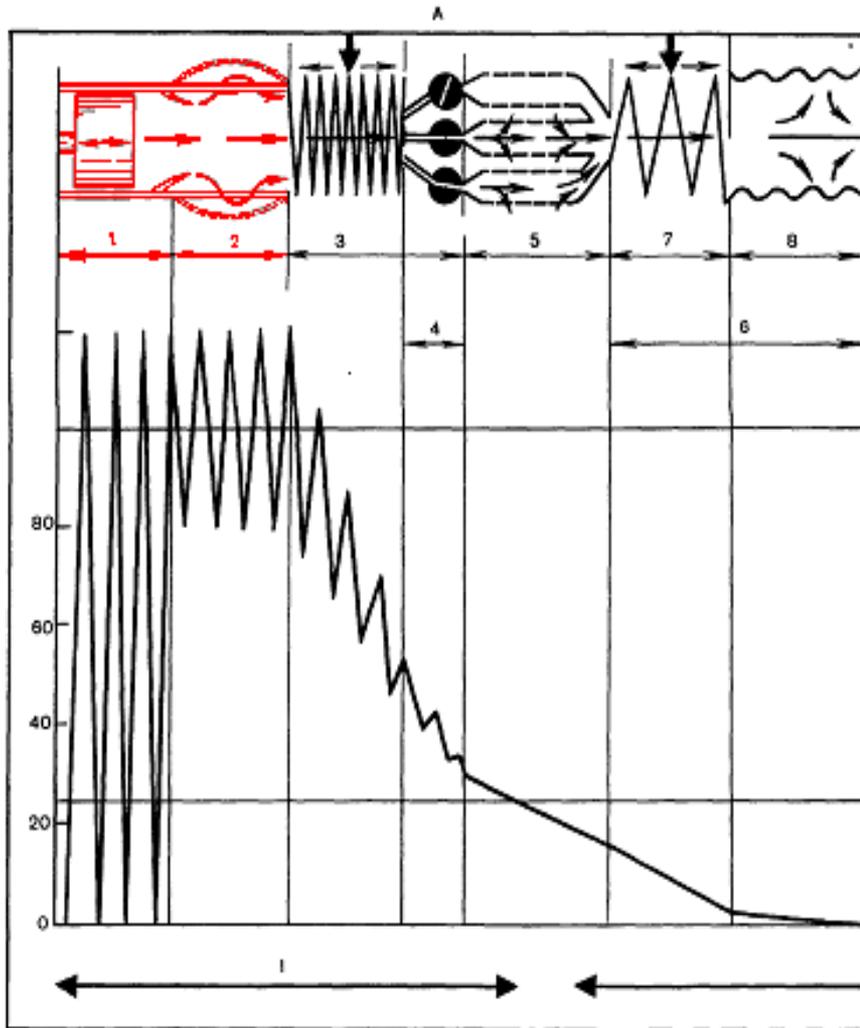
S – площадь поперечного сечения отдела сосудистого русла

$$Q = \text{const} \rightarrow V \cdot S = \text{const}$$

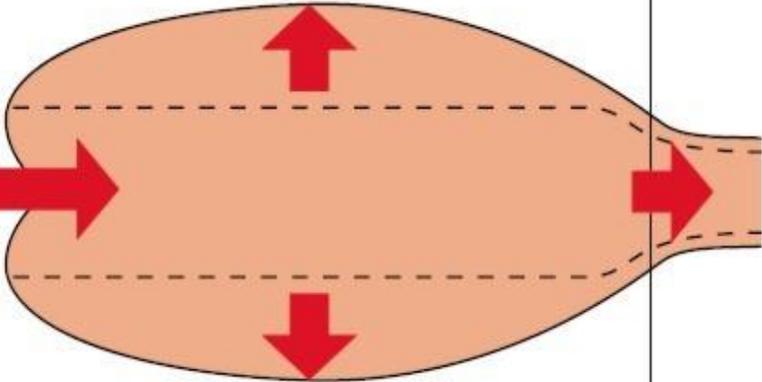
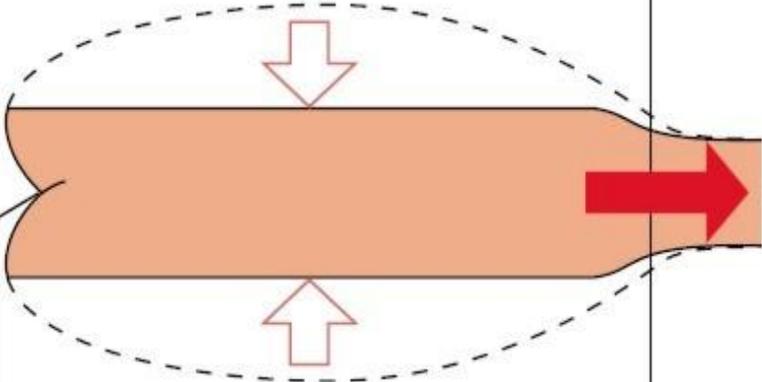
Максимальная линейная скорость кровотока больше там, где площадь поперечного сечения минимальна, и наоборот

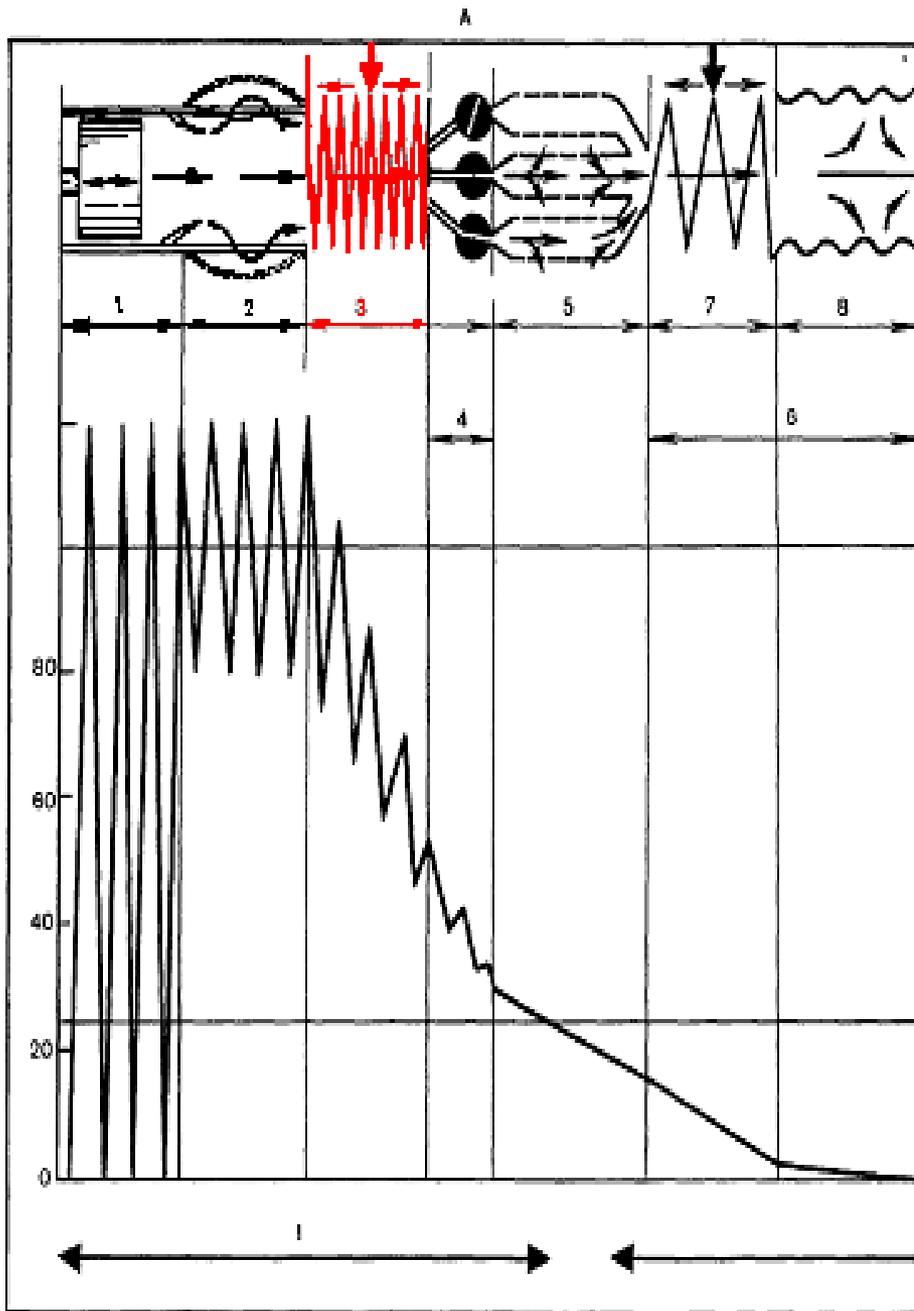
Классификация сосудов

Биофизическая классификация сосудов, предложенная Бьером Фолковым :



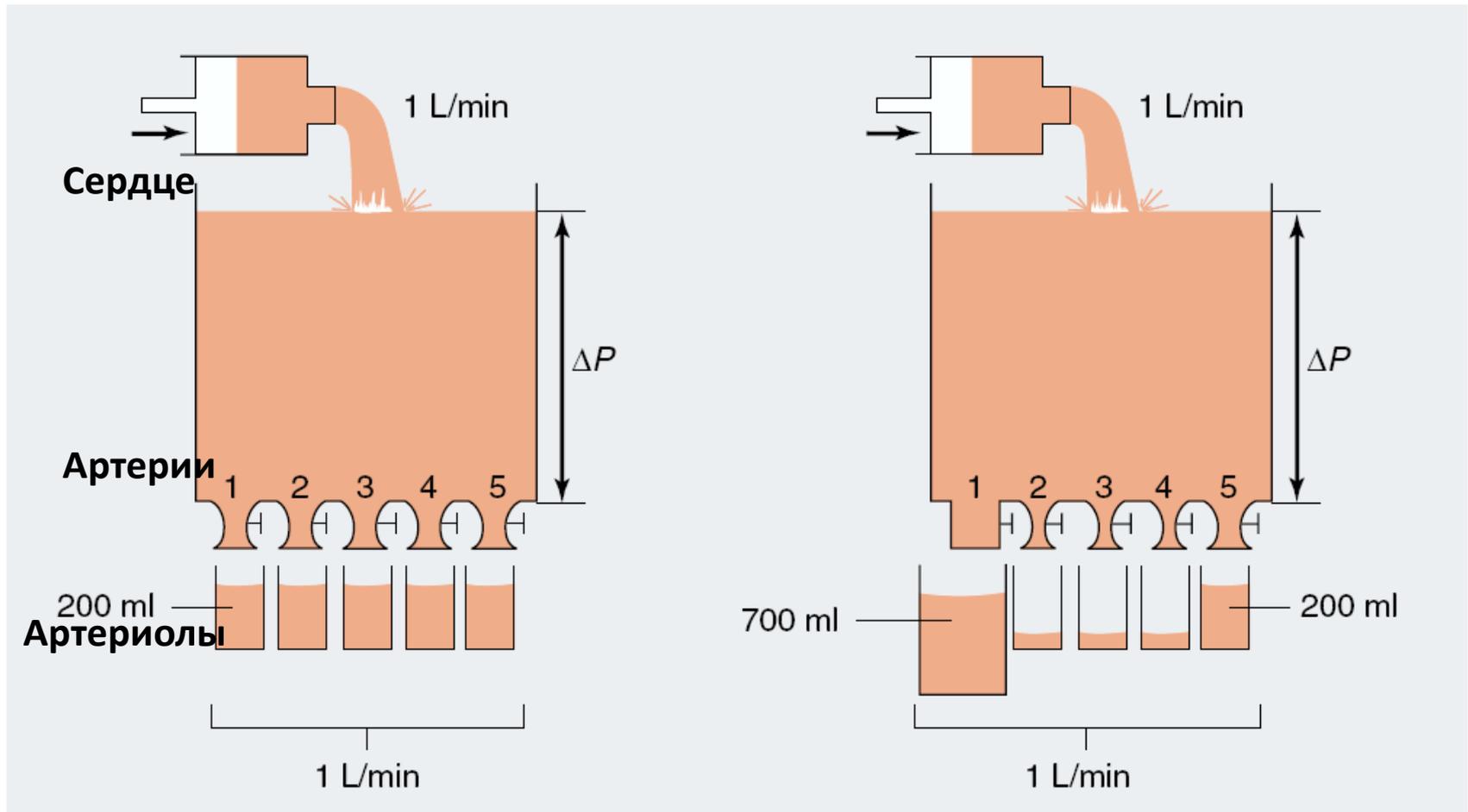
1. Магистральные или упруго – растяжимые сосуды – сосуды, которые превращают ритмичный выброс крови в них из сердца в равномерный кровоток, т.е. эти сосуды обладают компрессионным эффектом (аорта с ее отделами, легочная артерия).

Выброс из сердца	Амортизирующие артерии	Выброс в сосуды
<p data-bbox="401 575 575 618">Систола</p>		
	<p data-bbox="687 1310 1054 1410">Клапан аорты или легочной артерии</p>	

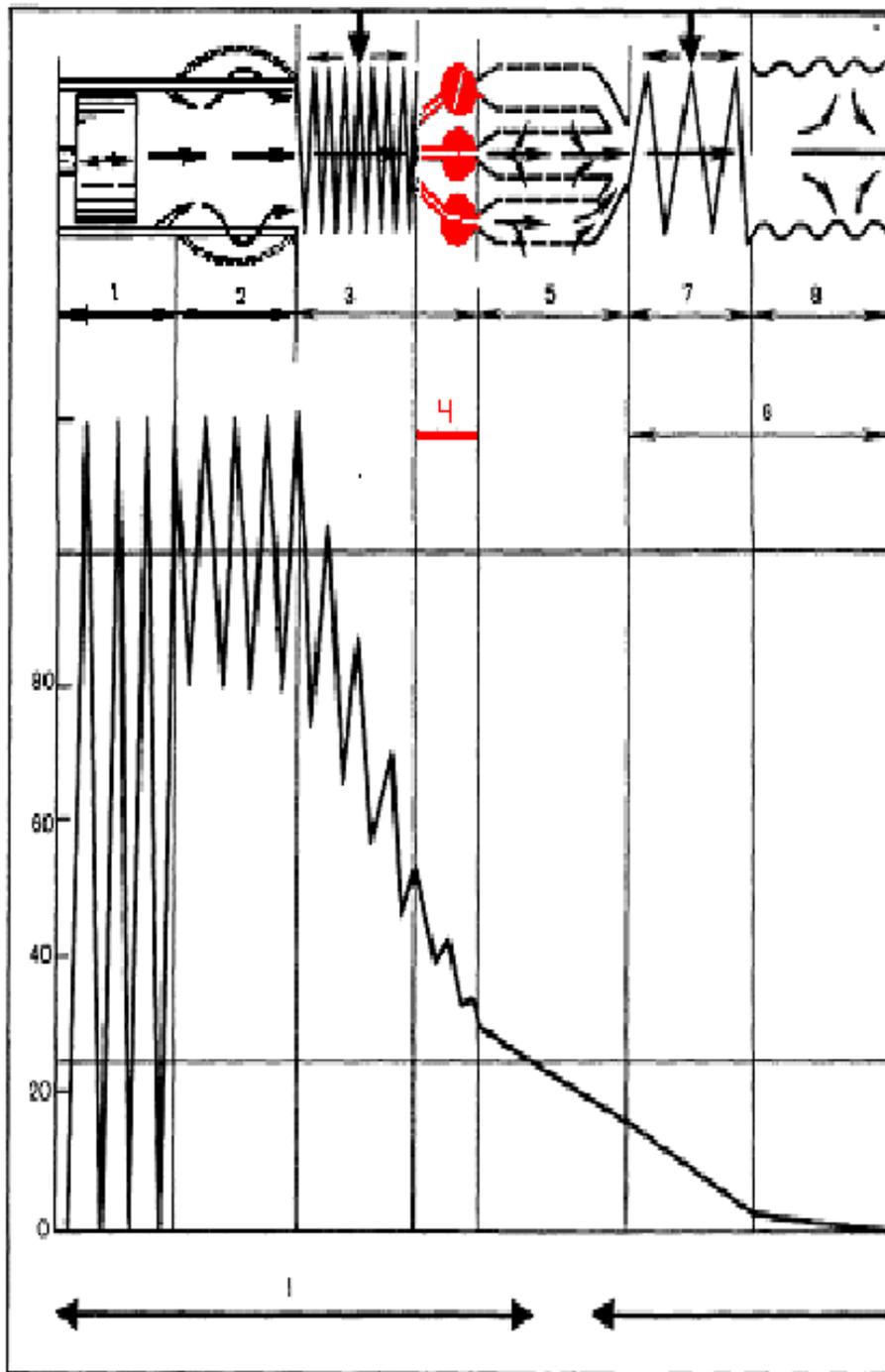


**2. Резистивные
сосуды или сосуды
сопротивления с
прекапиллярным и
посткапиллярным
отделами, которые
вместе создают
общее сопротивление
кровотоку в сосудах
органа (артериолы и
венулы).**

Функция резистивных сосудов

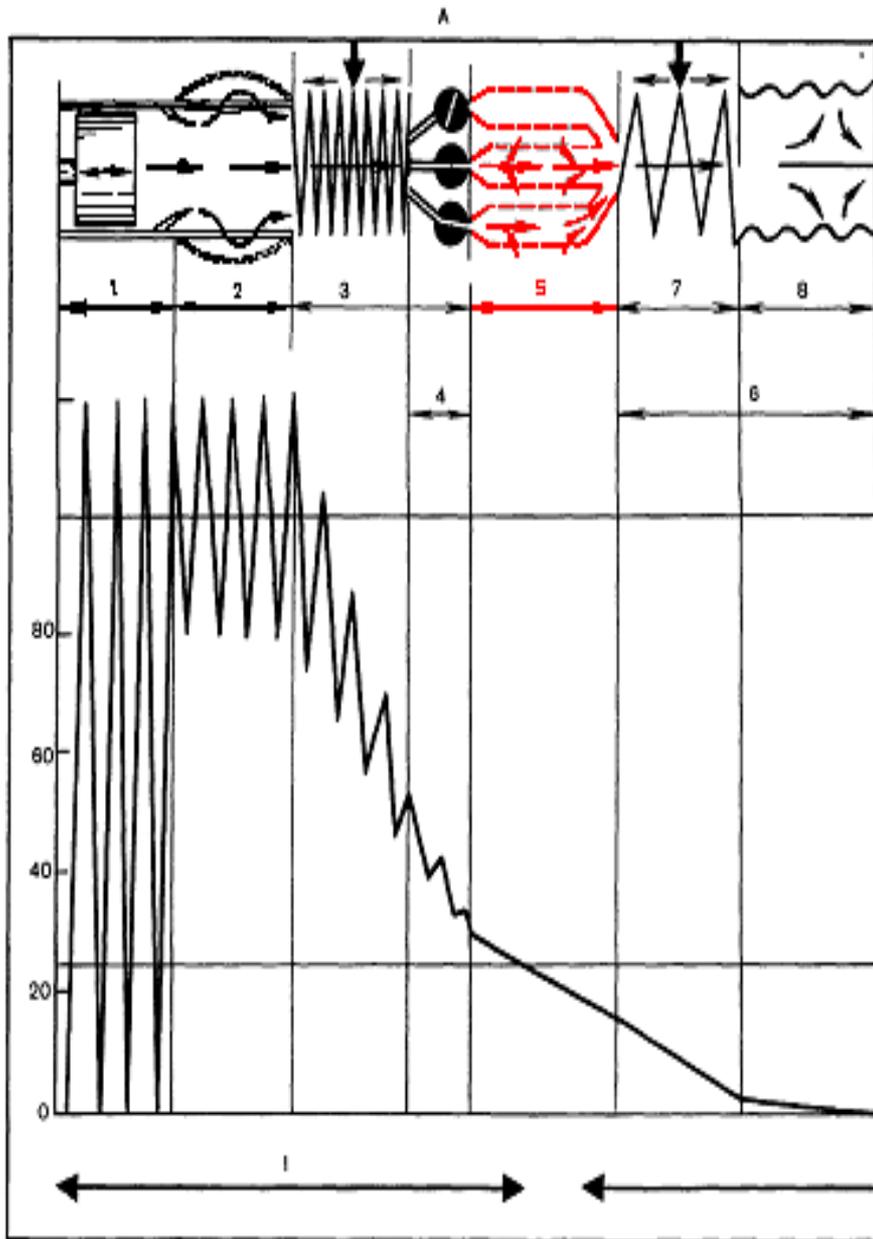


Расширение одних артериол компенсируется сужением других → ОПСС, общая объемная скорость и давление в резервуаре остаются const



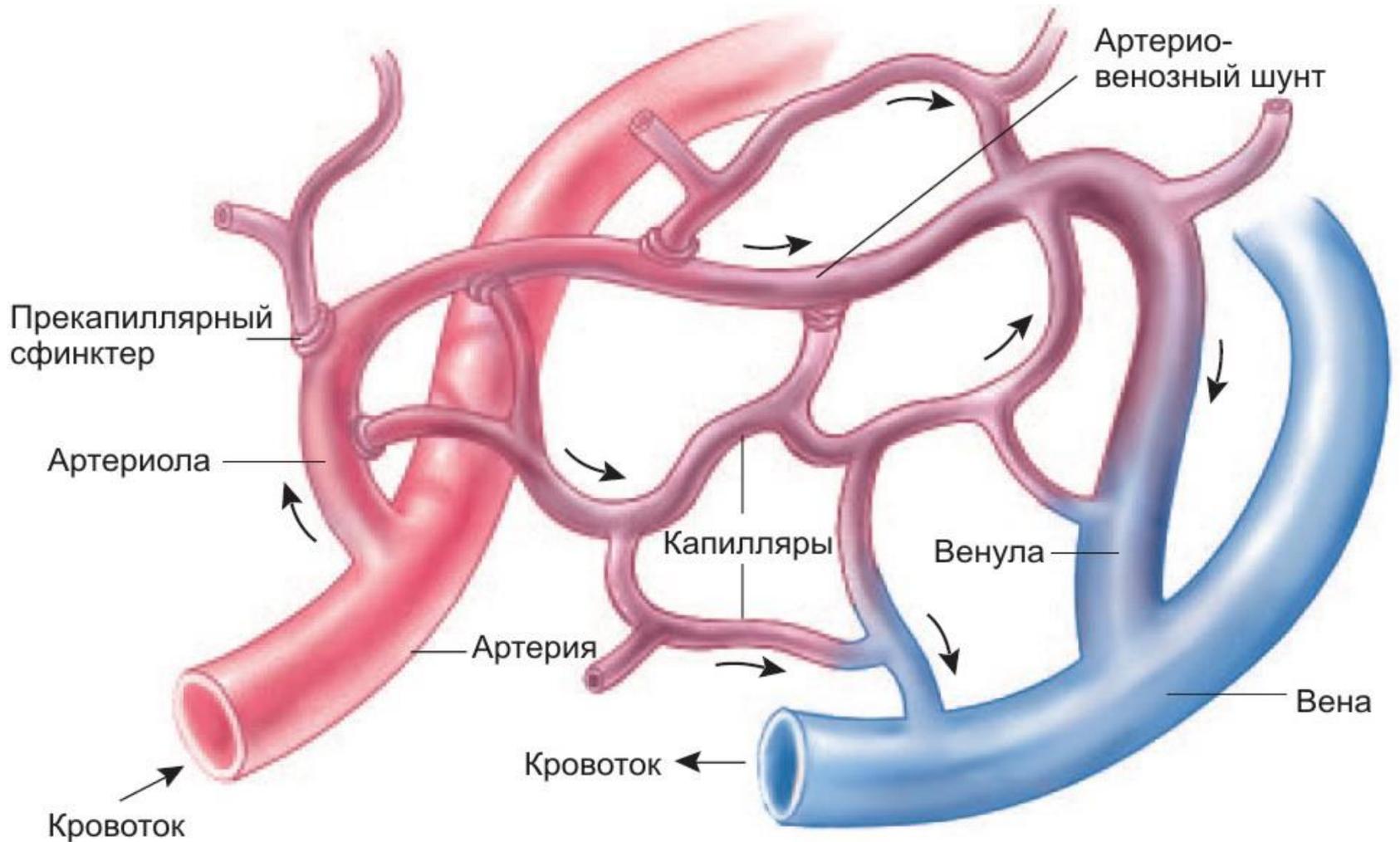
3. Прекапиллярные сфинктеры –

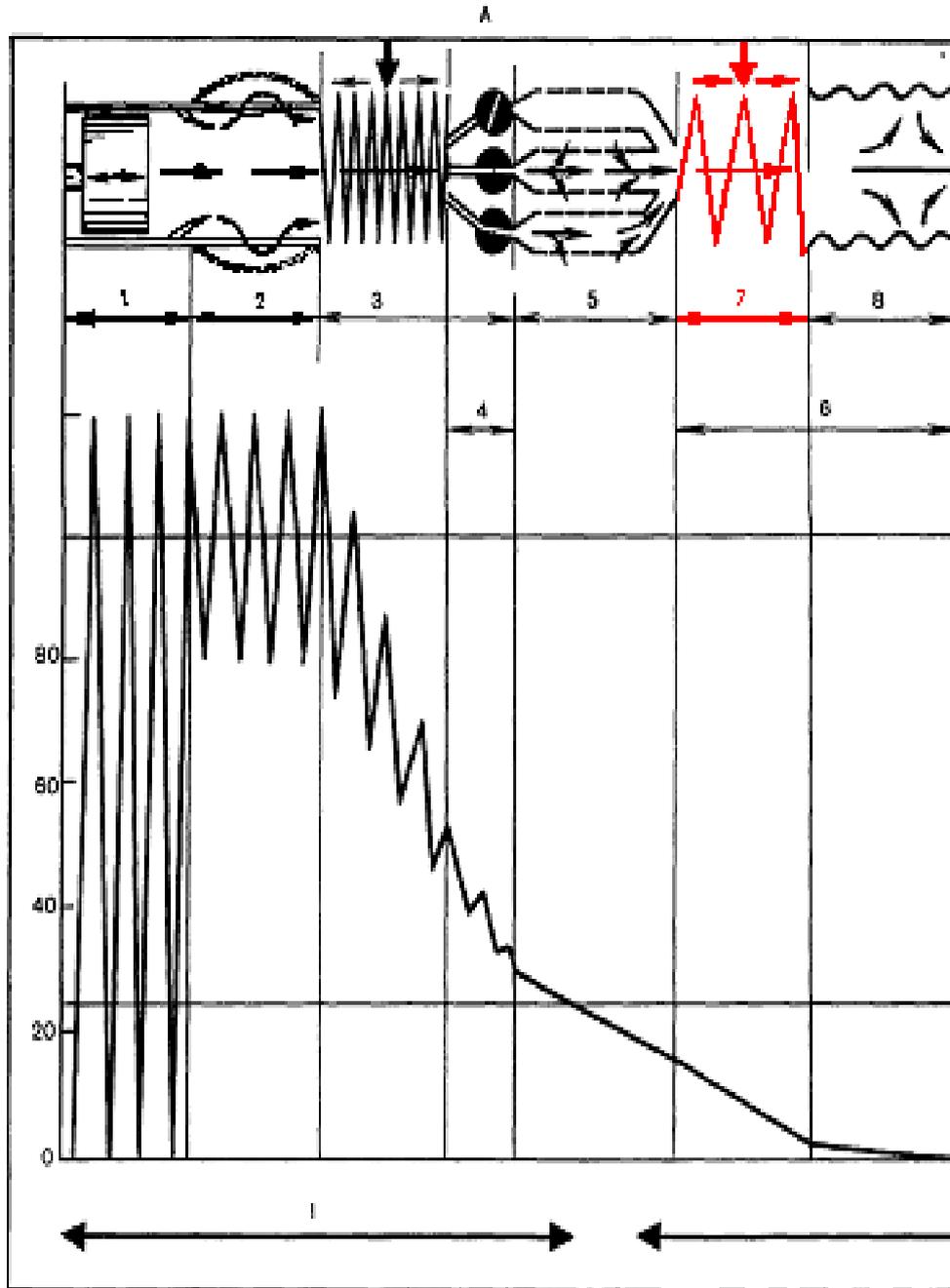
Специализированный отдел мельчайших артериальных сосудов, который так же участвует в создании общего сопротивления кровотоку, а сокращения гладко-мышечных клеток сфинктеров может приводить к перекрытию просвета мелких сосудов. Эти сосуды регулируют обмен кровотока в капиллярном русле.



4. Обменные сосуды или истинные капилляры,
где кровь контактирует с тканью благодаря огромной поверхности капиллярного ложа. Функция обменных сосудов – обмен питательными веществами и кислородом между кровью и тканями.

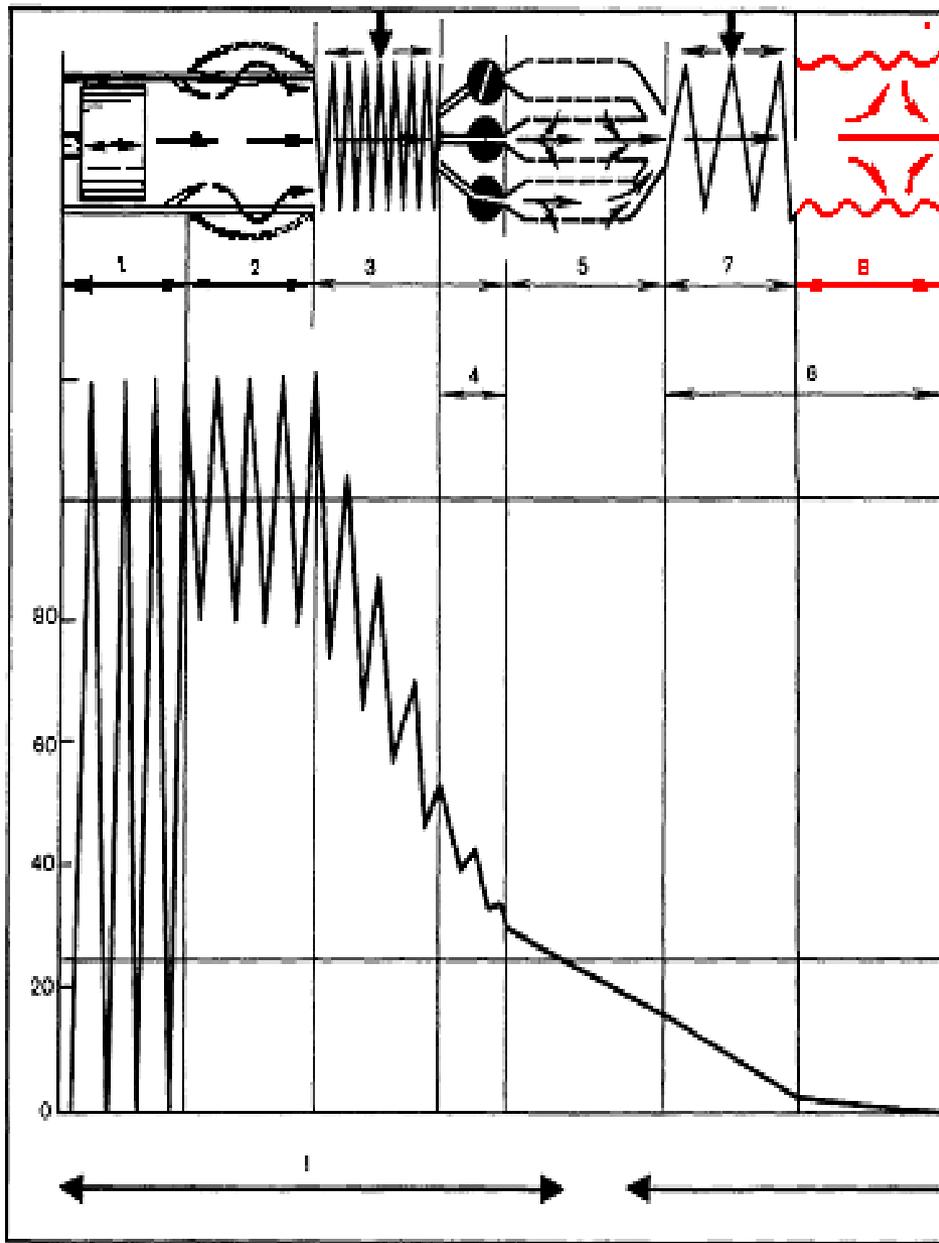
Микроциркуляторное русло



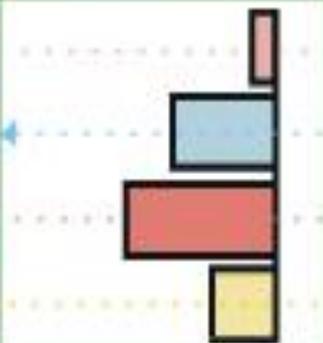
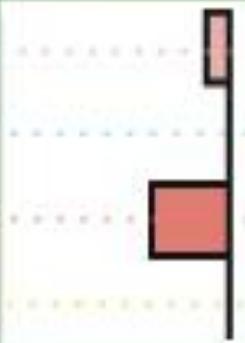
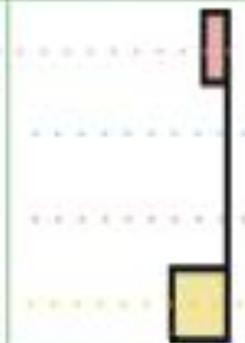
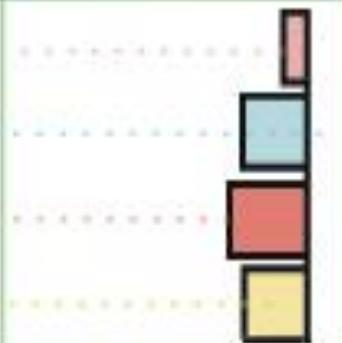
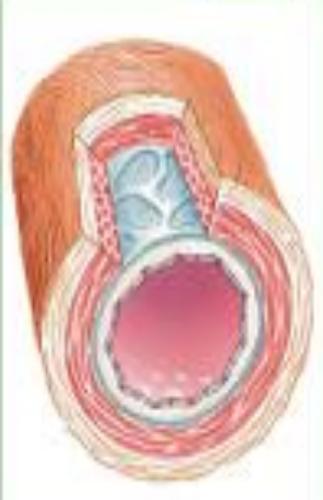
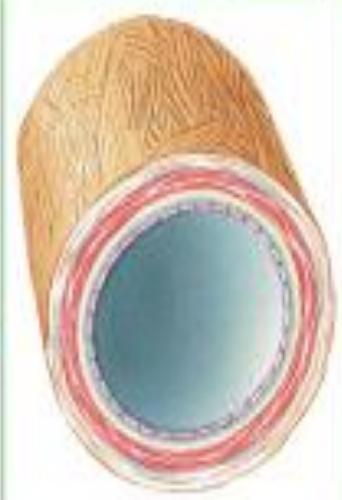


**5. Шунтирующие
сосуды (артерио-
венозные
анастомозы) –
осуществляется
связь между
мелкими
артериями и
венами в обход
капиллярного
ложа.**

A

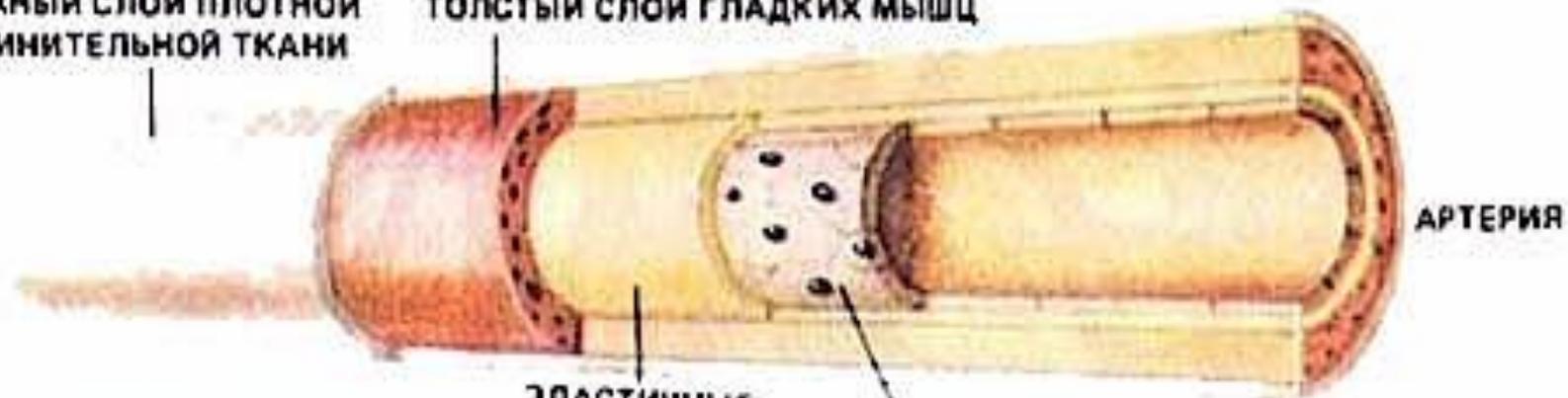


6. Емкостные сосуды или сосуды объема, в которых изменение просвета не оказывает существенного влияния на общее сопротивление, вызывают весьма существенные изменения распределения крови и величины притока ее к сердцу. Предназначены для поддержания объема крови в сосуде.

Сосуды		Артерия	Артериола	Капилляр	Венула	Вена
Диаметр, мм		25÷4	$30 \cdot 10^{-3}$	$8 \cdot 10^{-3}$	$20 \cdot 10^{-3}$	5÷30
Толщина стенки, мм		2÷1	$20 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-3}$	0,5÷1,5
Оболочка	Эндотелий					
	Эластическая я					
	Мышечная					
	Фиброзная					
Схема кровеносного сосуда						

НАРУЖНЫЙ СЛОЙ ПЛОТНОЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ТОЛСТЫЙ СЛОЙ ГЛАДКИХ МЫШЦ

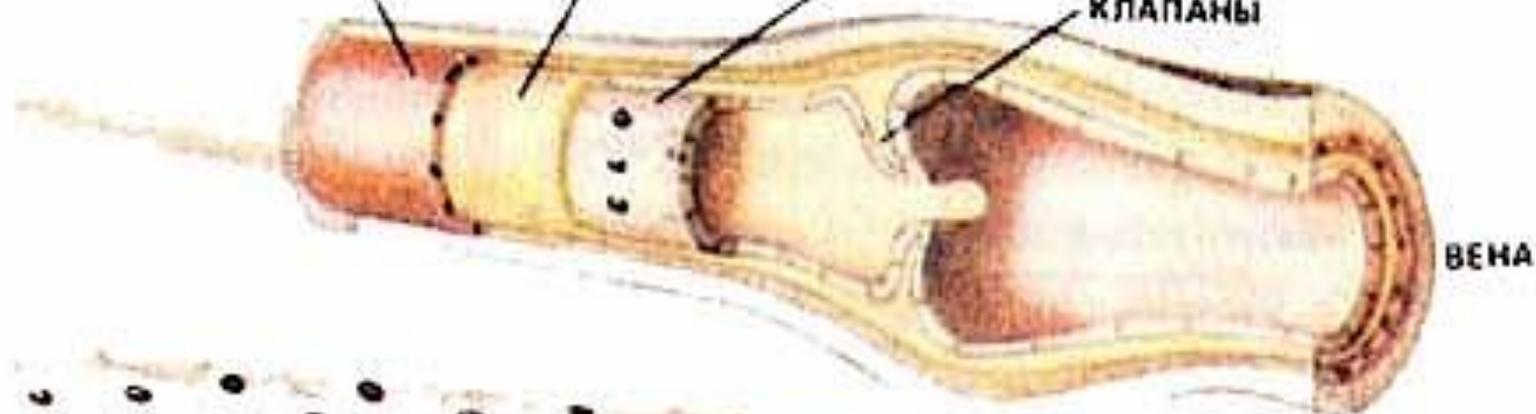


ТОНКИЙ СЛОЙ ГЛАДКИХ МЫШЦ

ЭЛАСТИЧНЫЕ
ВОЛОКНА

ВНУТРЕННИЙ СЛОЙ КЛЕТОК

КЛАПАНЫ



ОДИН СЛОЙ КЛЕТОК

КАПИЛЛЯР



ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ – ЭТО ДАВЛЕНИЕ, КОТОРОЕ ОКАЗЫВАЕТ КРОВЬ НА ВПЕРЕДИЛЕЖАЩУЮ ПОРЦИЮ КРОВИ И СТЕНКУ СОСУДА:

- Артериальное
- Капиллярное
- Венозное

ДВИЖУЩАЯ СИЛА КРОВОТОКА –
ГРАДИЕНТ ДАВЛЕНИЯ

Факторы, формирующие кровяное давление

Закон Ома: $Q = \frac{P_1 - P_2}{R}$

$P_1 = 100$ мм рт.ст. $P_2 = 0$ мм рт.ст.

$$\underline{P = Q \times R}$$

$Q = \text{МОК} = \text{СО} \times \text{ЧСС}$

Q - величина постоянная в соответствии с законом непрерывной струи

$$R = \frac{8l \eta}{\pi r^4}$$

V - линейная скорость меняется по ходу кровеносного русла

$$V = \frac{Q}{\pi r^2}$$

Основные параметры системной гемодинамики

1. Кровяное давление (артериальное, венозное, капиллярное).
2. Скорость кровотока (линейная, объемная, время полного кругооборота).
3. Тонус сосудов.

Факторы, определяющие артериальное кровяное давление:

- 1. Работа сердца (систолический и минутный объемы крови).**
- 2. Периферическое сопротивление сосудов.**

Систолический объем крови (СОК) – это количество крови, выбрасываемое сердцем за одну систолу (равняется 60-70 мл).

Минутный объем крови (МОК) – это это количество крови, выбрасываемое сердцем за одну минуту (равняется 4,5 – 5 л)

Регуляция системного артериального давления.

Механизмы быстрого реагирования: главная задача нервной (рефлекторной) регуляции – **быстрое повышение давления при физической нагрузке и стрессе.**

Происходят следующие изменения гемодинамики:

- **сужение артериол** во всех органах, кроме сердца, мозга, скелетных мышц, а также кожи (терморегуляция),
- **сужение вен** – уменьшение емкости сосудистой системы, увеличение венозного возврата и сердечного выброса,
- **стимуляция сердечной деятельности симпатическими нервами сердца.** (При этом возбуждение симпатических центров происходит с одновременным торможением парасимпатических центров). Эти механизмы могут увеличить системное АД в 2 раза за 5-10 секунд (!). (И наоборот, торможение симпатических центров может уменьшить системное АД в 2 раза за 10-40 секунд).

Регуляция системного артериального давления.

Механизмы медленного реагирования.

К ним относится способность почек регулировать объем жидкости в организме за счет выведения или задержки воды и солей (т.е. за счет концентрирования или разведения мочи).

В основе этого механизма лежат функционирование: корковых и юкстагломерулярных нефронов почек .

От объема жидкости в организме зависит объем циркулирующей крови, от ОЦК зависит венозный возврат к сердцу, от ВВ зависит работа сердца, а, следовательно, и системное АД.

Этот механизм очень надежный, но очень медленный. Его усиливают и ускоряют гормоны:

антидиуретический гормон (реабсорбция воды в почках, увеличение ОЦК),

альдостерон (реабсорбция натрия и воды в почках, увеличение ОЦК)

предсердный натрийуретический гормон ПНГ (выделение натрия и воды почками, уменьшение ОЦК).

Скорость кровотока

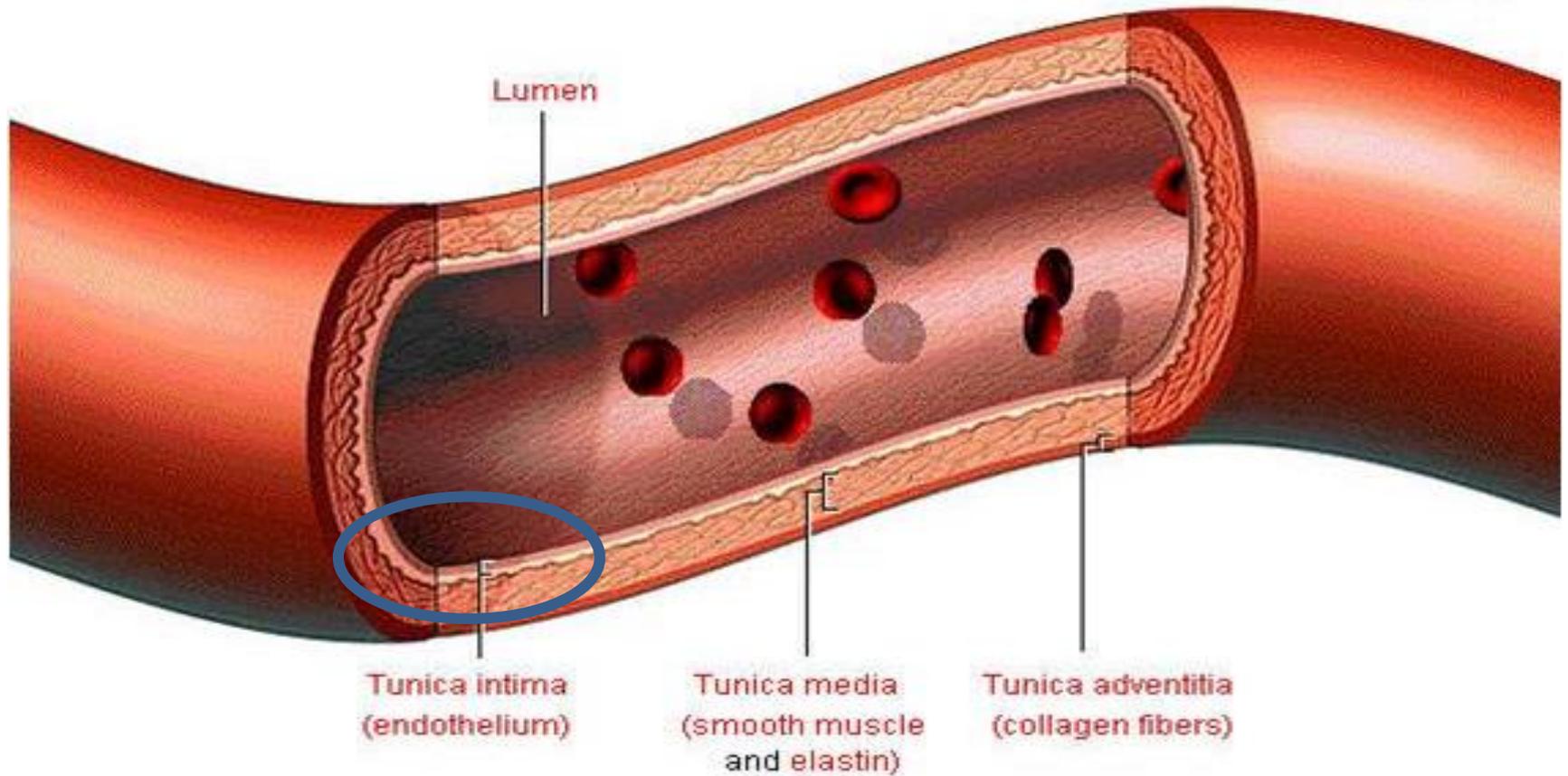
1. **Объемная скорость кровотока** – это количество крови, протекающее через поперечное сечение сосуда в единицу времени. Выражается в мл/с.
2. **Линейная скорость** – это расстояние, которое проходит частичка крови за единицу времени. Выражается в мм/с и зависит от суммарного просвета сосудов одного калибра.
 - в аорте – 30-50 см/с.
 - в полых венах – 20-25 см/с.
 - в капиллярах – 0,03-0,05 см/с.
3. **Время полного кругооборота крови** – это время, за которое частичка крови проходит большой и малый круги кровообращения. В норме = 23 с или 27 систол.

ТОНУС СОСУДОВ

Тонус – это напряжение гладкой мускулатуры стенки сосудов. Просвет сосуда зависит от его тонуса. При повышении тонуса сосуды суживаются и давление в них повышаются и наоборот.

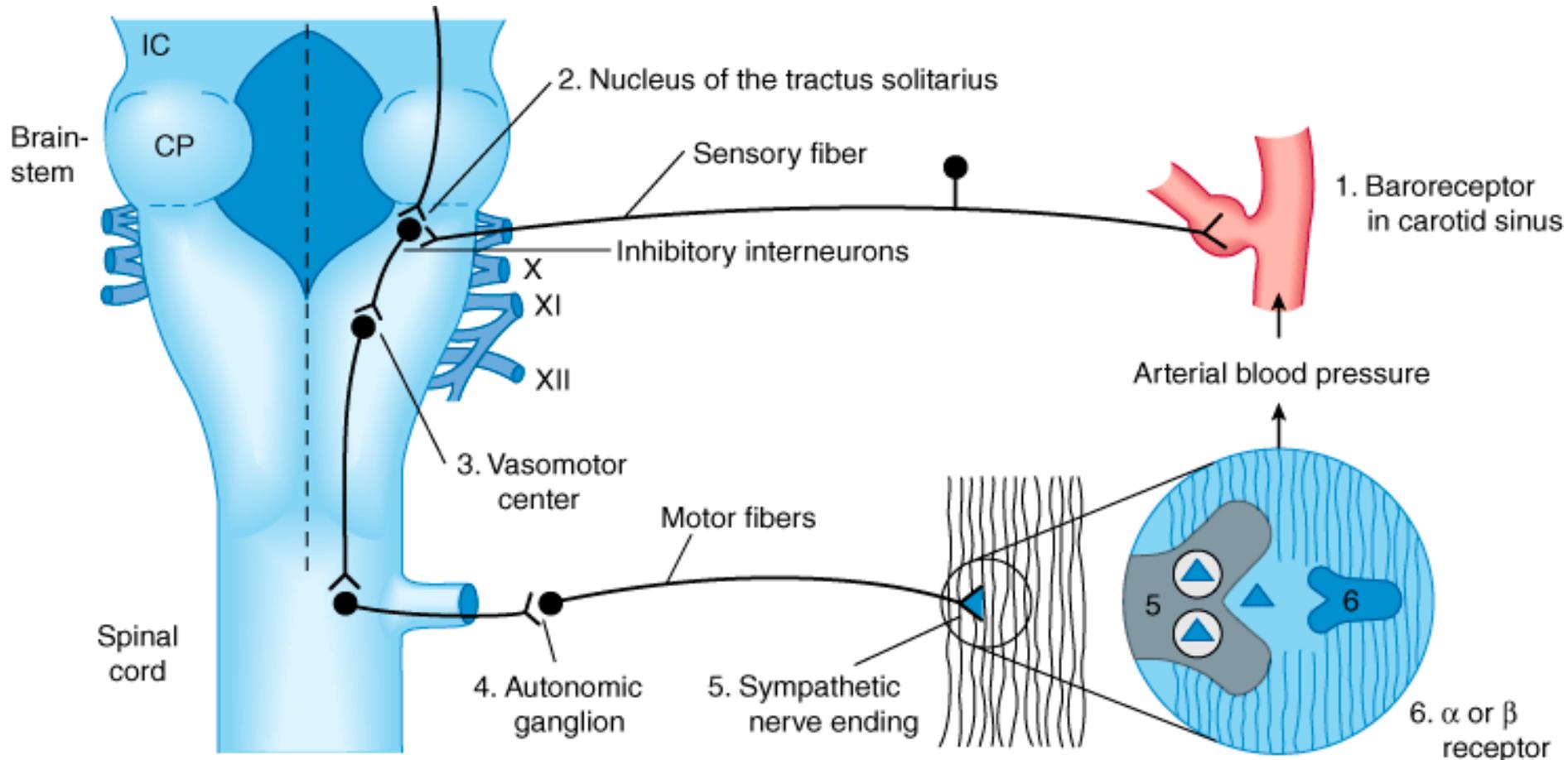
РЕГУЛЯЦИЯ ТОНУСА СОСУДОВ

Общий план строения сосудистой стенки



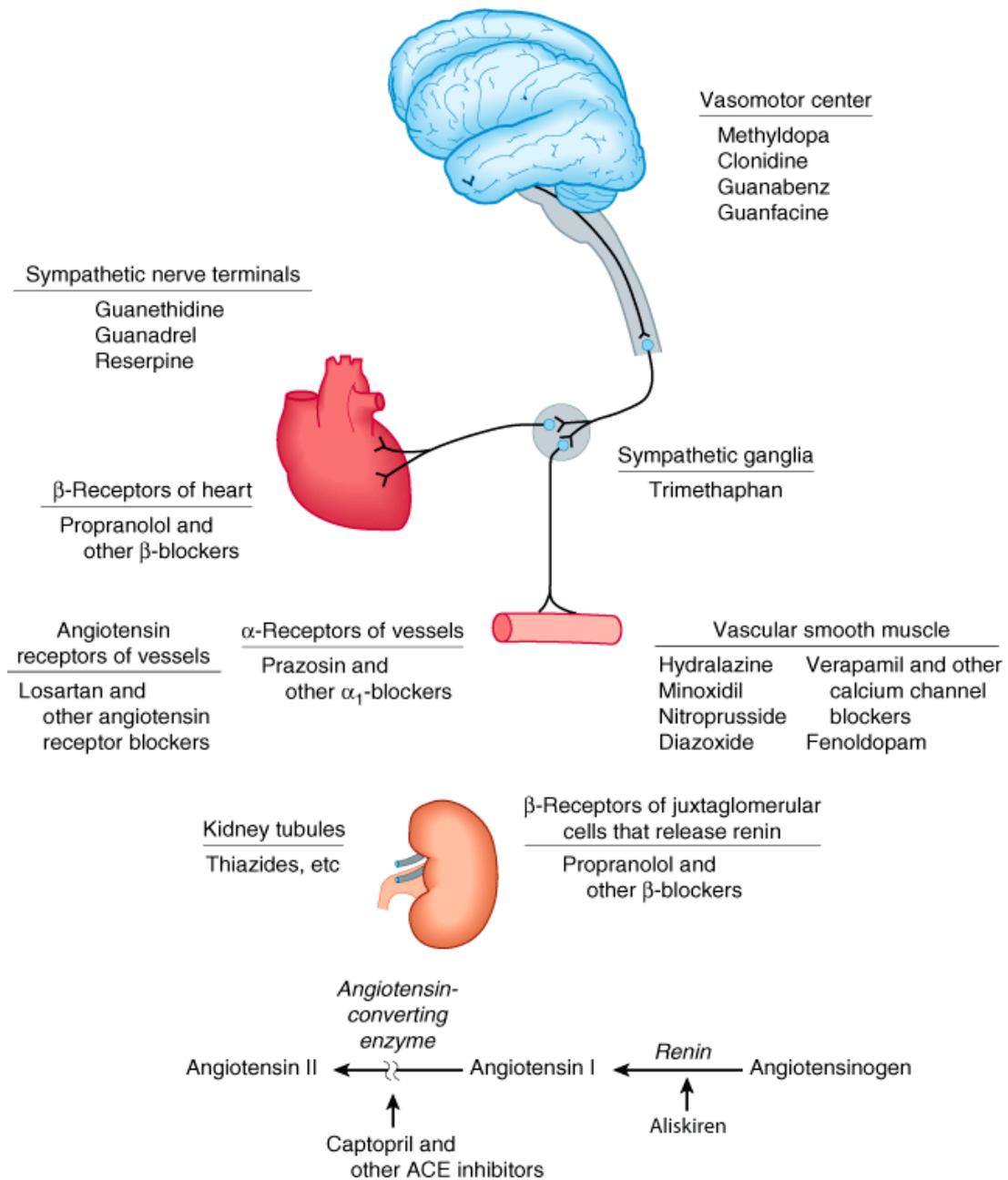
Эндотелий - интима сосудов.

Нервная регуляция АД



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

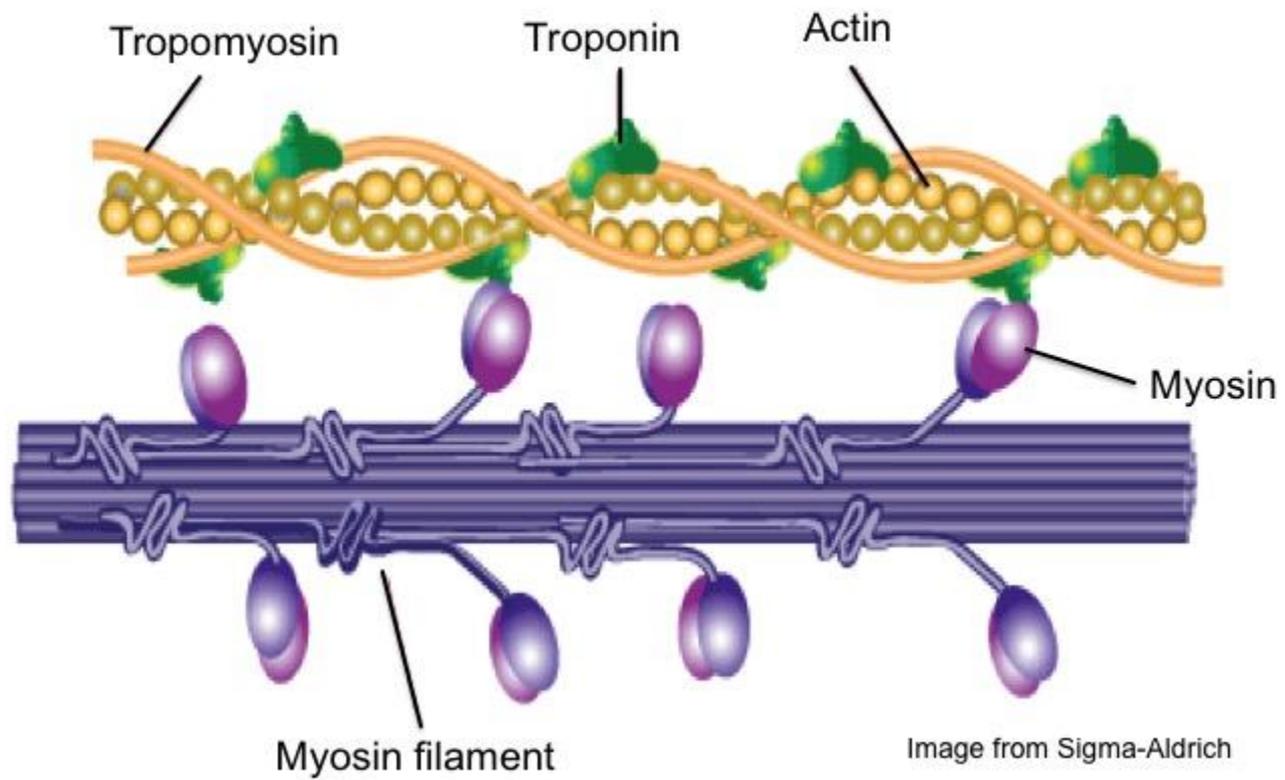


Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

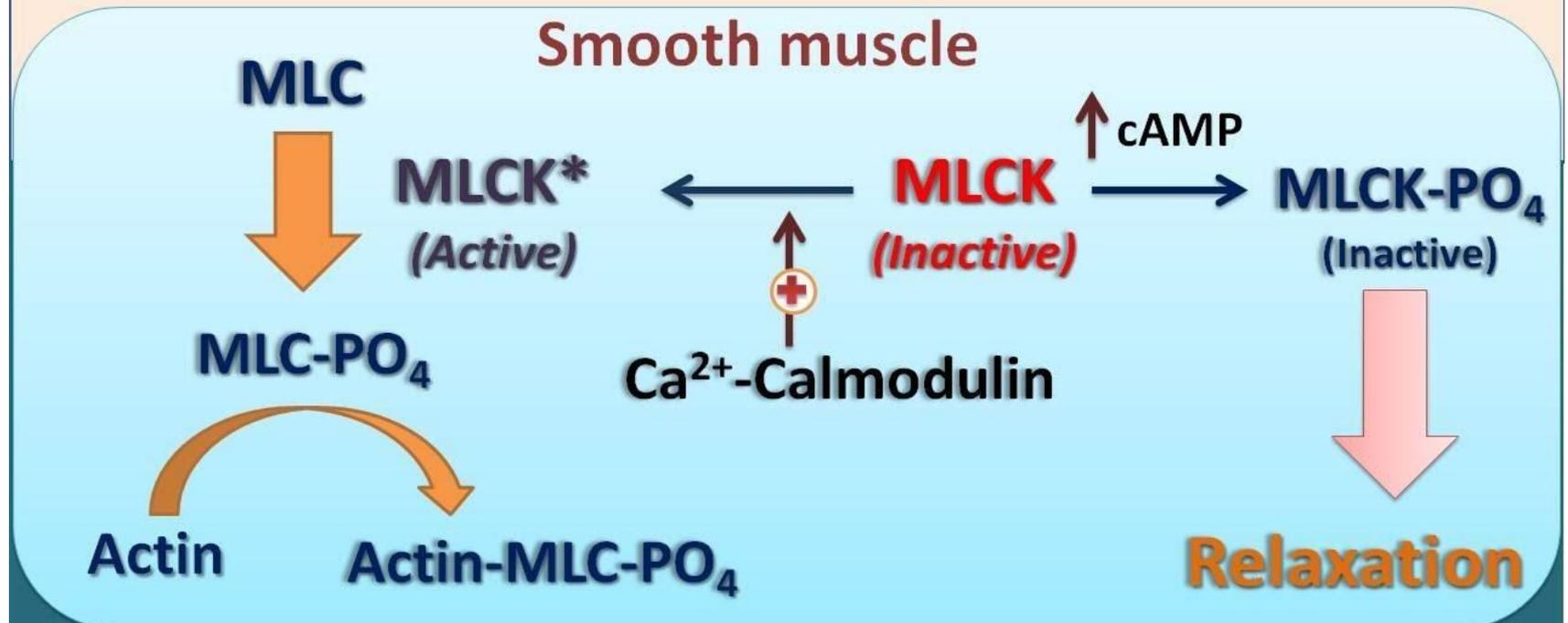
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

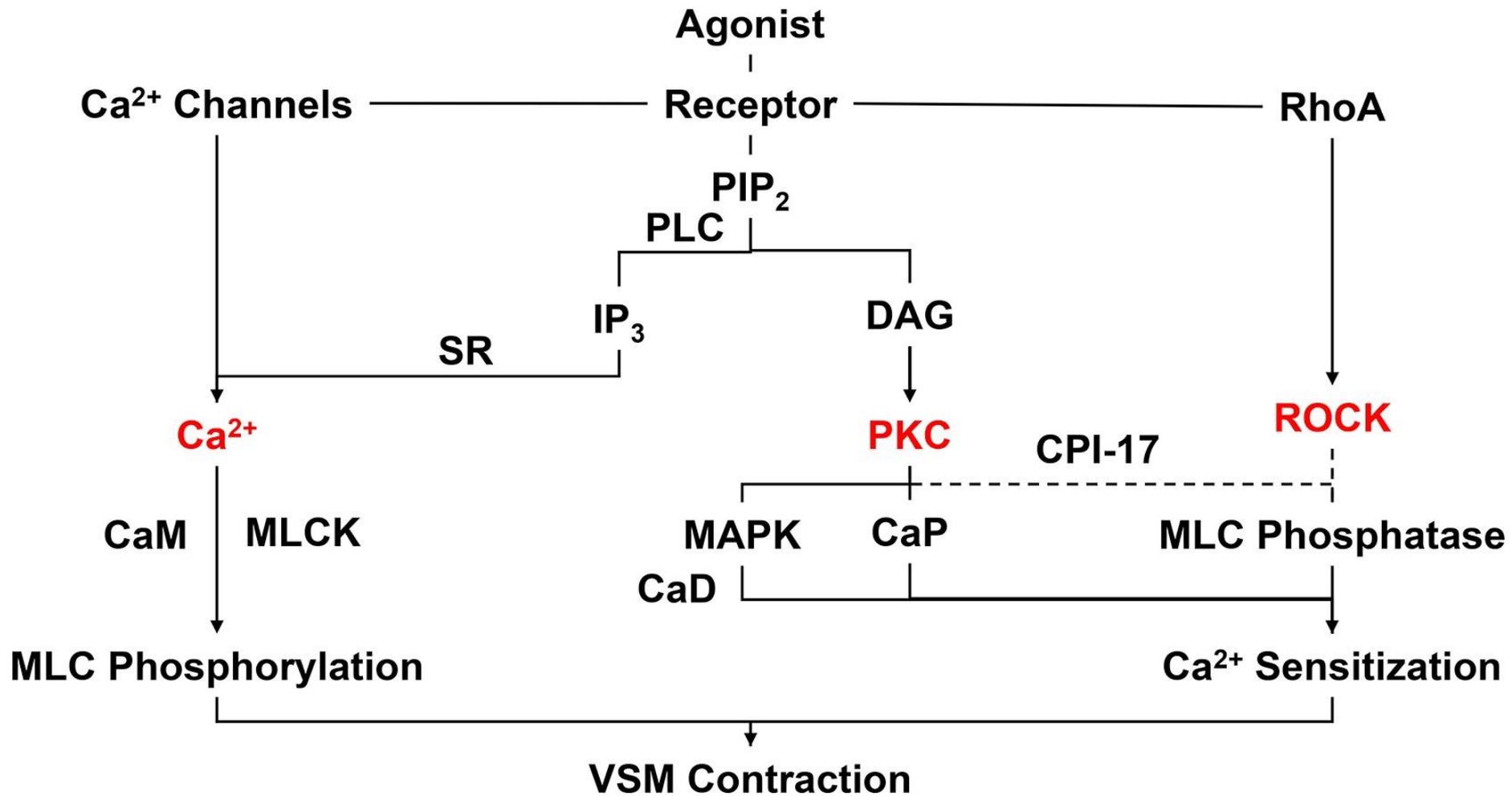
Нервные механизмы регуляции сосудистого тонуса

- **Вегетативные нервы – иннервация гладкой мускулатуры сосудов:**
 - Большинство сосудов - только симпатическая иннервация
 - Симпатические нервы → норадреналин → α -АР → **вазоконстрикция**
 - Сосуды скелетных мышц, печени, коронарные, легочные, брюшной полости
 - α -АР → **вазоконстрикция**
 - β -АР → **вазодилатация**
 - Сосуды-исключения (двойная иннервация):
головной мозг, железы, кавернозные тела гениталий
 - симпатические нервы → НА → α -АР → **вазоконстрикция**
 - парасимпатические нервы → АХ → **вазодилатация**



Dual role of cAMP





Evolving mechanisms of vascular smooth muscle contraction highlight key targets in vascular disease

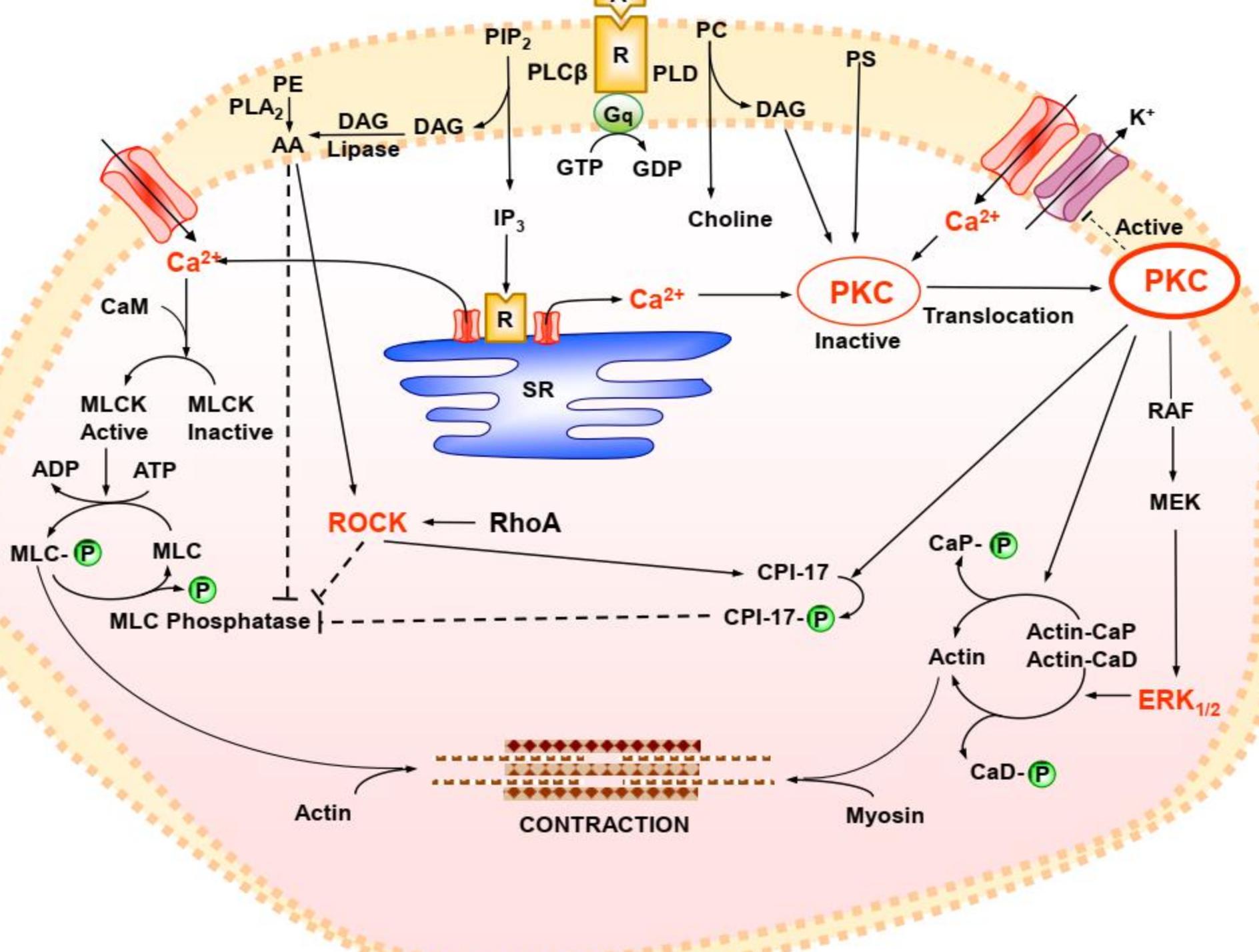
Author: Zhongwei Liu, Raouf A. Khalil

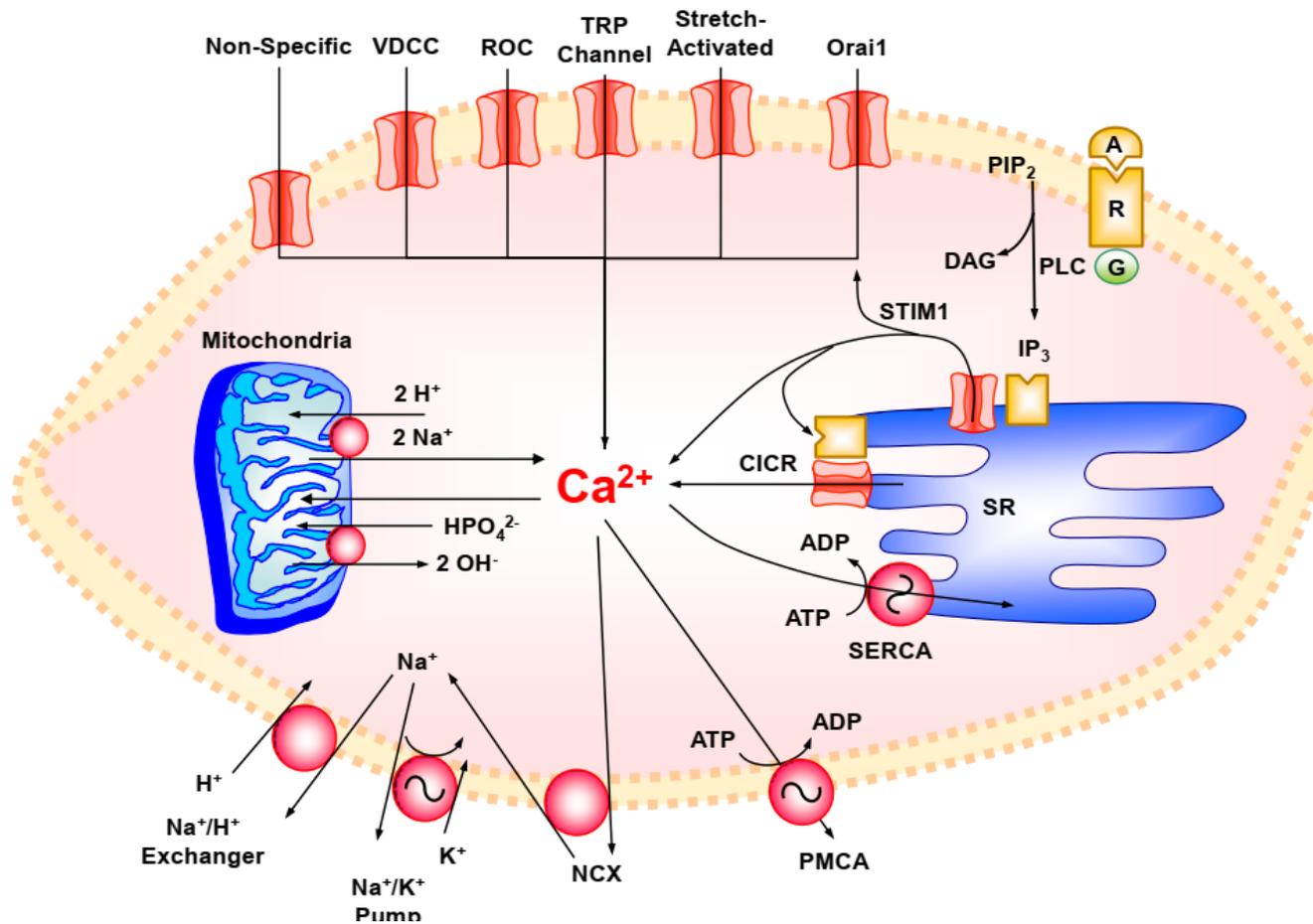
Publication: Biochemical Pharmacology

Publisher: Elsevier

Date: July 2018

© 2018 Elsevier Inc. All rights reserved.





Прессорная зона



Нервные механизмы

Симпатический тонус ↑

Нервные механизмы



Симпатический тонус ↓

Парасимпатические влияния (слюнные железы, гениталии)

Растяжение

Эффект Бейлиса

СУЖЕНИЕ

РАСШИРЕНИЕ

Местные факторы

P_{O_2} ↑

Эндотелин-1 ↑ (ET_A)

$PGF_{2\alpha}$,
тромбоксан

АДГ (V_1),
адреналин,
ангиотензин II

Гуморальные факторы

Местные факторы

P_{O_2} ↓

Аденозин, P_{CO_2} ↑,
 H^+ , K^+

NO ↑

PGE_2 , PGI_2 ↑

EDHF

Брадикинин,
каллидин

Адреналин (β_2)

Гуморальные факторы

Ацетилхолин (M),
АТФ,
гистамин (H_1),
эндотелин-1 (ET_B)

Основные факторы гуморальной регуляции сосудистого тонуса, опосредующие свое действие через изменение секреторной функции эндотелия

Катехоламины (адреналин и норадреналин)

Ангиотезин-рениновая система

Семейство эндотелинов

АТФ, АДФ

Гистамин

Брадикинин

Тромбин

Вазопрессин

Вазоактивный интестинальный пептид

Кольцитонин генсвязывающий пептид

Натрийуретический пептид

Оксид азота?

Системные гуморальные факторы, изменяющие тонус сосудов

- **Ангиотензин II** (РААС) – самый сильный вазопрессор
- **Катехоламины** мозгового вещества надпочечников – аналог активации симпатических нервов
- **Вазопрессин** (гипоталамус → нейрогипофиз) – оказывает вазопрессорное действие только в высоких концентрациях

Местные механизмы регуляции сосудистого тонуса

ЭНДОТЕЛИЙ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ СИНТЕЗИРУЕТ И ВЫДЕЛЯЕТ СУЖИВАЮЩИЕ И РАСШИРЯЮЩИЕ ВАЗОАКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ:

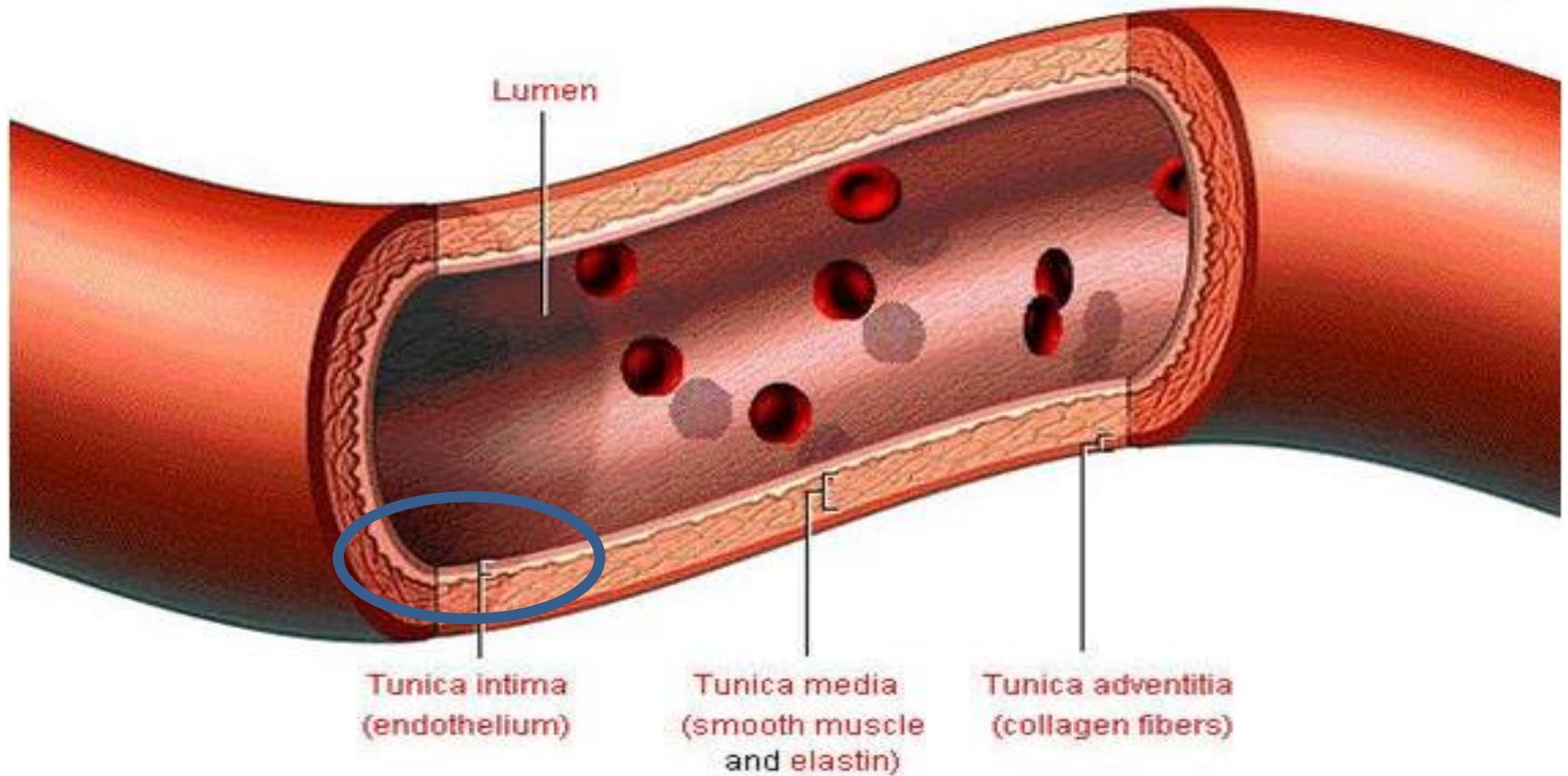
Вазоконстрикторы:

- простагландины
- тромбоксаны
- лейкотриены
- гидроксидэйкозаноиды
- **Эндотелин-1**

Вазодилататоры:

- простагландины
- лейкотриены
- эпоксиэйкозаноиды
- эндоканнабиноиды
- выделяемый эндотелием гиперполяризующий фактор
- **эндотелий-зависимый расширяющий фактор (оксид азота)**

Общий план строения сосудистой стенки



Эндотелий - интима сосудов.

Основные функции эндотелия сосудов.

- Регуляция величины сосудистого тонуса и сосудистого сопротивления
- Регуляция текучести крови
- Регуляция ангиогенеза
- Реализация процесса воспаления

Основные функции эндотелия реализуются:

1. Сдвигом секреторной функции эндотелия в сторону сосудорасширительных факторов (90% приходится на оксид азота)

2. ингибированием



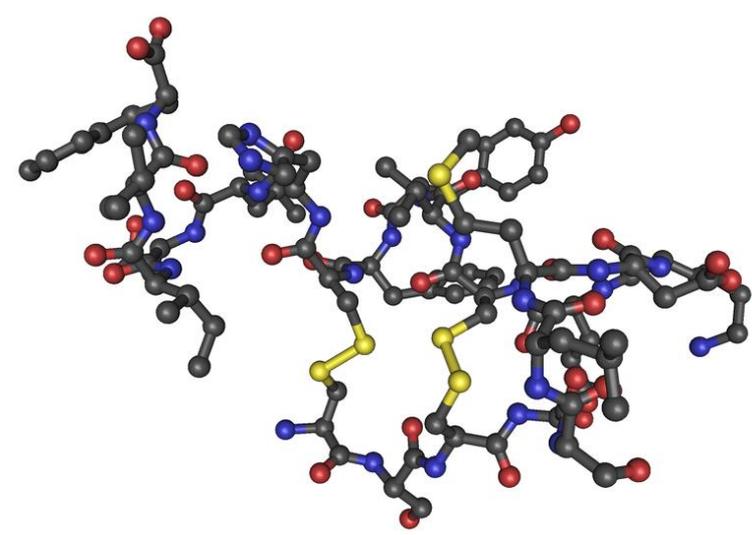
При дисфункции эндотелия наблюдается:

- 1) Сдвиг секреторной функции эндотелия в сторону сосудосуживающих факторов

- 2) Усиление:
 - агрегации тромбоцитов
 - адгезии белых клеток крови
 - пролиферации клеток гладких мышц
 - Что приводит к уменьшению сосудистого просвета, тромбообразованию, появлению очага воспаления и гипертрофии сосудистой стенки.

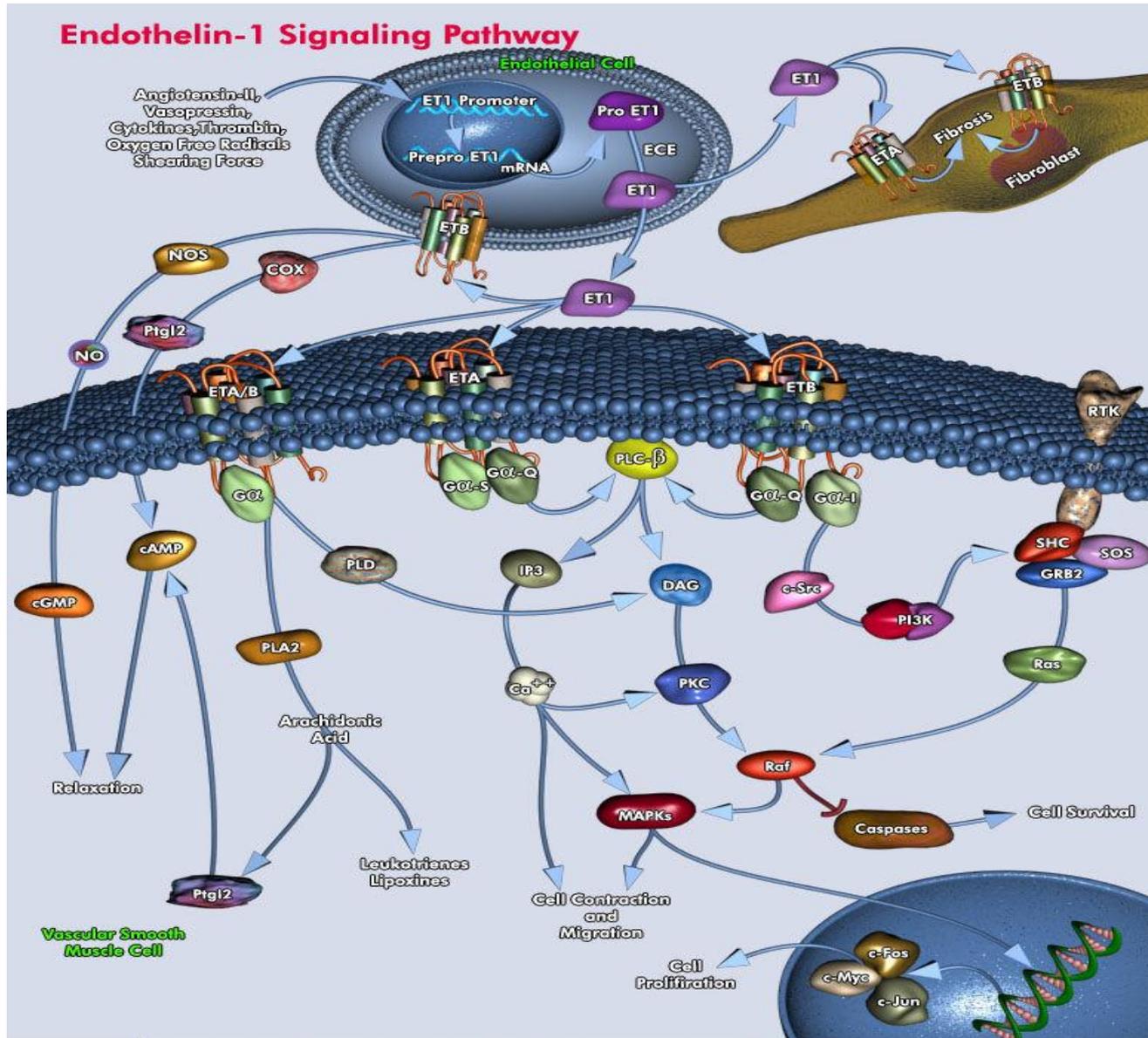
Эндотелин 1

сосудосуживающий пептид
из 21 аминокислоты



- Эндотелин является самым мощным из известных сосудосуживающих агентов. Он в 10 раз более активен, чем ангиотензин II.
- Эндотелий секретирует большой эндотелин (проэндотелин) (38 аминокислотных остатков). Под влиянием эндотелинпревращающего фермента, находящегося внутри и на поверхности эндотелия, из большого эндотелина образуются три изомера эндотелинов.
- Эндотелины - бициклические полипептиды, состоящие из 21 аминокислотного остатка с двумя бисульфидными связями. Имеется большое сходство между структурой эндотелинов и некоторыми нейротоксическими пептидами.

Эндотелин-1



- Синтез эндотелинов усиливают тромбин (активизирующий эндотелинпревращающий фермент) и тромбоциты.
- Эндотелины, в свою очередь, вызывают адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Эффекты эндотелинов

- Наиболее активен изомер - эндотелин-1. Он образуется не только в эндотелии, но и в гладких мышцах сосудов, нейронах, глие, мезенхиальных клетках почек, печени и других органах.
- Полупериод жизни - 10-20 мин., в плазме крови - 4-7 мин. Легкие удаляют до 90% эндотелинов.
- Эндотелин-1 причастен к ряду патологических процессов (инфаркту миокарда, нарушению ритма сердца, легочной и системной гипертензии, атеросклерозу и др.).

**Основной механизм действия эндотелинов
заключается в высвобождении кальция, что
вызывает:**

- 1) стимуляцию всех фаз гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба;
- 2) сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и уменьшению их диаметра -вазоконстрикции.

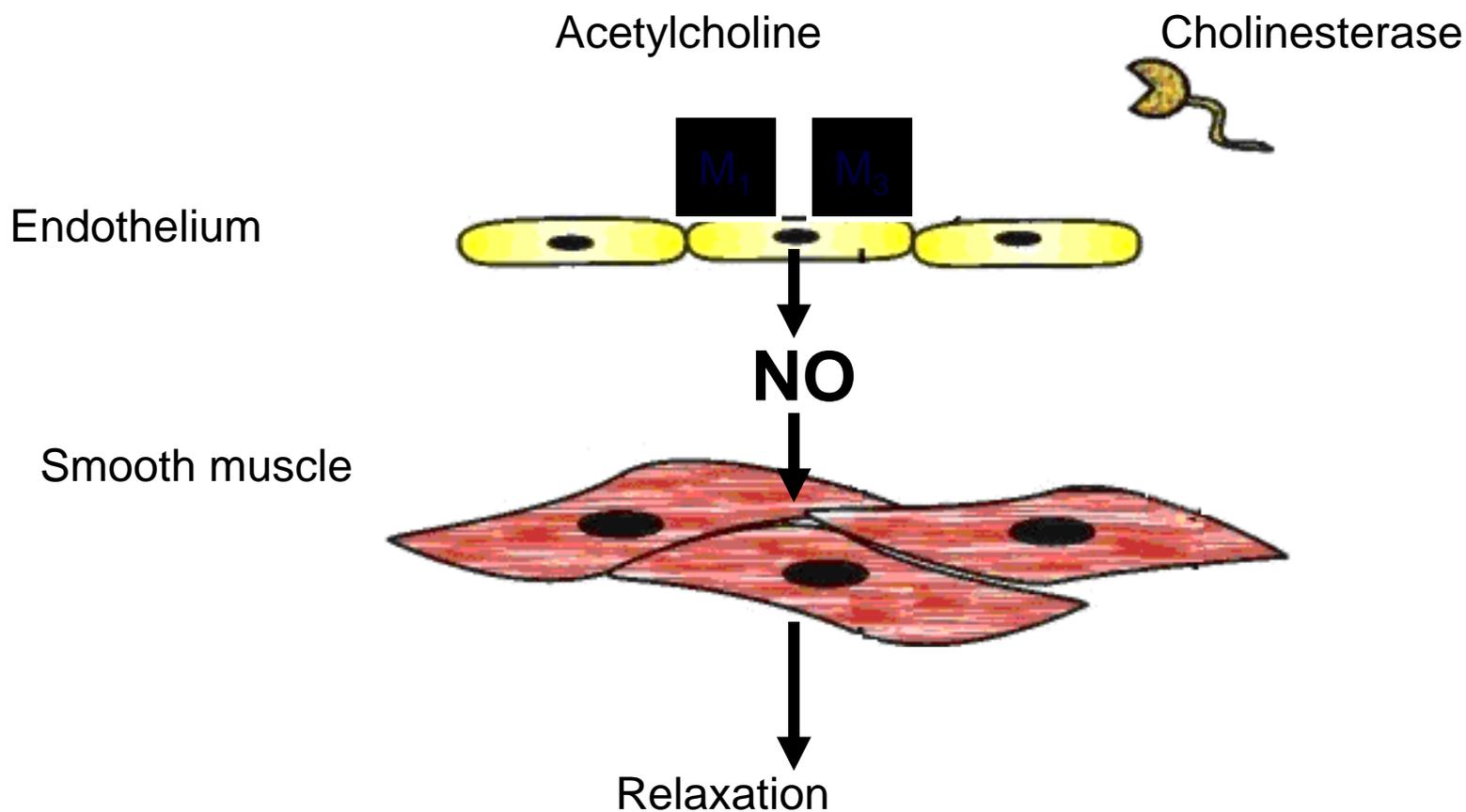
Существует 3 изоформы пептида, которые отличаются по спектру экспрессирующих их тканей, и 2 рецептора пептида ET **A** и ET **B**

- ETA рецептор находится в гладкомышечной ткани и при связывании с ним эндотелина вызывает сужение сосудов и задержку натрия, что повышает кровяное давление.
- ETB рецептор находится на клетках эндотелия. Связывание эндотелина с ETB - увеличивает вывод натрия и диурез (мочевыведение), а также приводит к повышению синтеза NO (или англ. endothelium-derived relaxing factor), обладающего сосудорасширяющими свойствами. Всё это снижает кровяное давление.

Конечный эффект эндотелина зависит от его концентрации

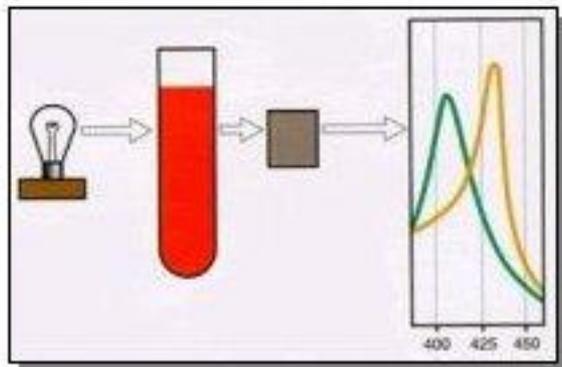
- При низкой концентрации больше проявляется его сосудорасширяющий эффект благодаря связыванию с **ЕТВ** рецепторами на эндотелии. Однако, при более высокой концентрации он начинает связываться с **ЕТА** рецепторами на гладкомышечных клетках и проявляет свою основную активность, вызывая значительное сужение сосудов.
- В норме существует баланс между сосудосуживающими (эндотелин, кальцитонин и др.) и сосудорасширяющими (NO, простаглицлин и др.) агентами. Такой баланс поддерживает и регулирует кровяное давление.

Эндотелиум-зависимая вазодилатация

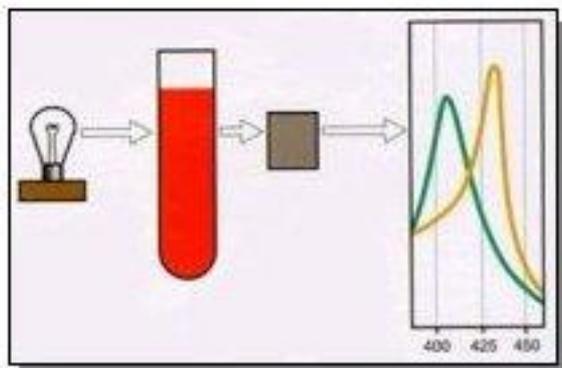


EDRF produced and released from artery and vein is nitric oxide

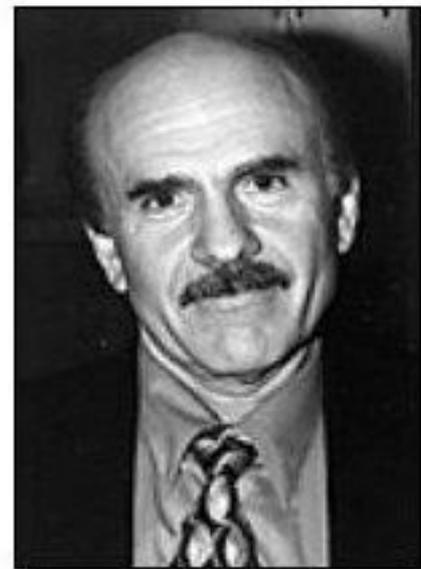
IGNARRO et al. *Proc Natl Acad Sci* 84:9265-9269, 1987



Hemoglobin (yellow) exposed to endothelial cells that were stimulated to produce EDRF (green)



Hemoglobin (yellow) directly exposed to NO (green)
The shift of absorption curves is identical, hence EDRF is NO



Эндотелий зависимая вазодилатация

Потенцируется:

– *estrogens*

- Женщины в предменопаузе ↓ риск сердечно-сосудистых заболеваний
- в менопаузе их риск сравнивается с мужским

– *insulin*

↑ доставка глюкозы к тканям

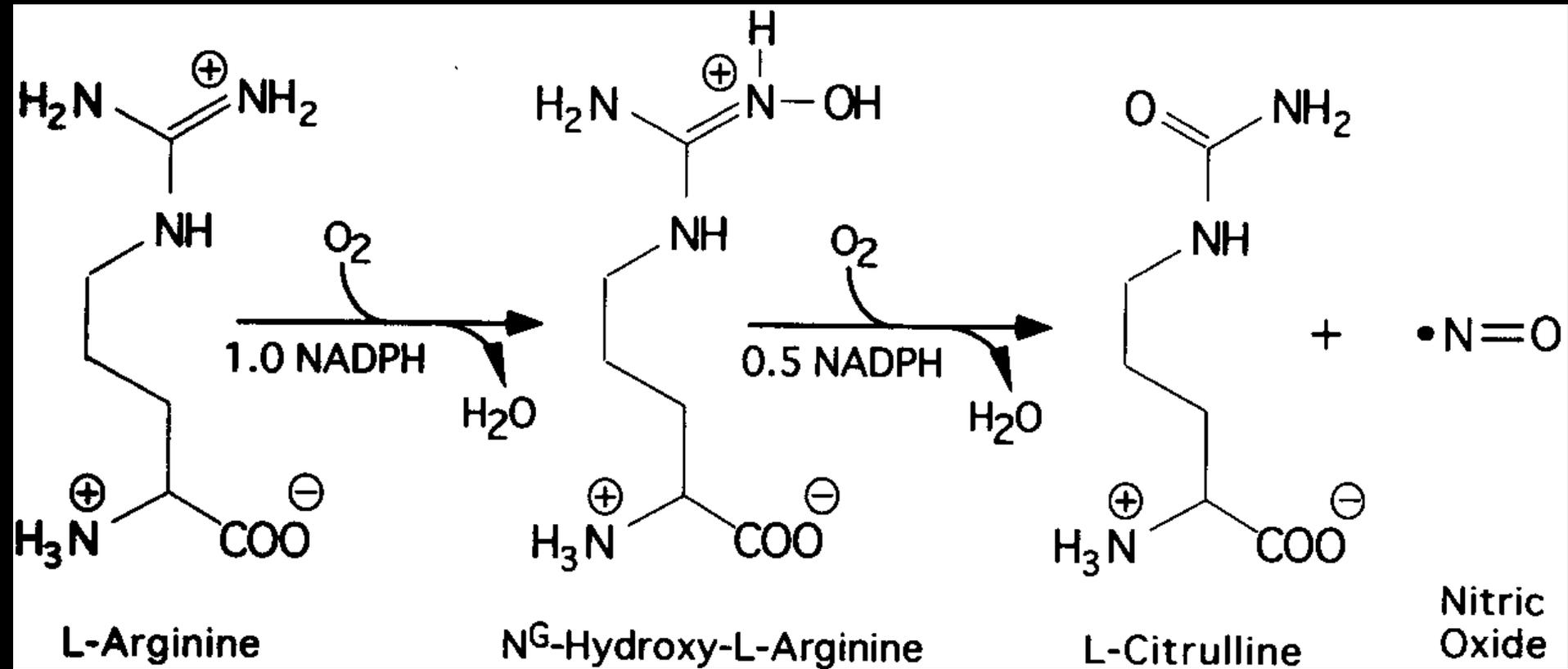
Т.к. повышается кровоток

Биосинтез NO

- NO - не долгоживущий радикал, образуется из аргинина под действием молекулярного кислорода:



- Стереоспецифичность
- Реакция катализируется одним ферментом, **NO synthase** (NOS)



NO synthases

- 3 изоформы: I, II, III
 - Все содержат гем в активном центре
 - Активны в виде гомодимеров
 - кофакторы:
 - NADPH
 - 6(R)-5,6,7,8-tetrahydrobiopterine
 - FAD
 - FMN
 - calmodulin

NO-синтазы



1. В эндотелии, нейронах, тромбоцитах, почке
2. Постоянно присутствует в цитоплазме клетки

1. В макрофагах, нейтрофилах, гепатоцитах, фибробластах
2. Синтезируется при индукции бактериальными антигенами и цитокинами

NOS I

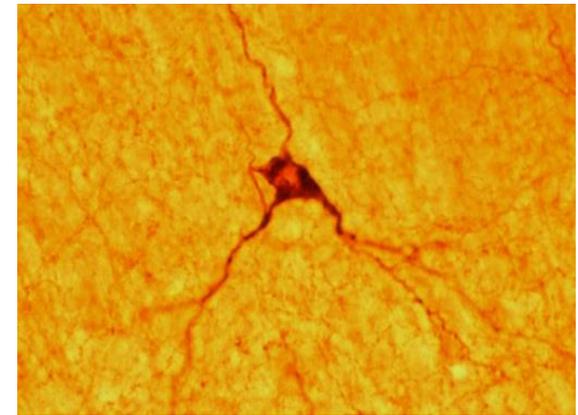
- **nNOS** (neuronal) ~160 kDa

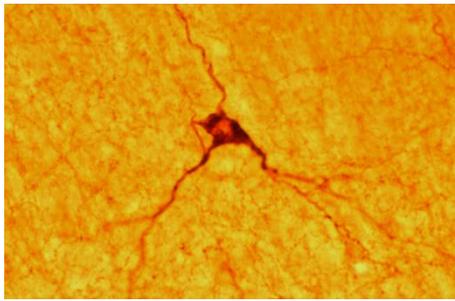
Синтезируется:

- центральными и периферическими нейронами
- эпителиальными и гладкомышечными клетками сосудов
- скелетными мышцами

Регуляция:

- Ca^{2+} + (связывание с кальмодулином)
- сер / Тир фосфорилирования
- NO (мех. Обр.отрицательной связи)



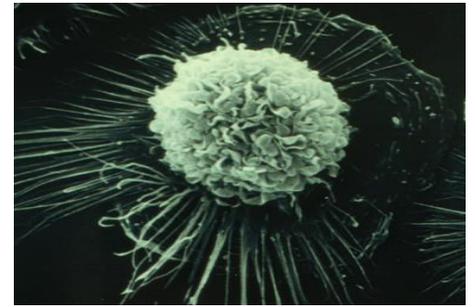


NOS I

Главные функции:

- neurotransmission
- neuromodulation

NOS II



- **iNOS** (inducible) ~130 kDa

Не нужно Ca^{2+} + (NOS II связывается с кальмодулином без Ca^{2+})

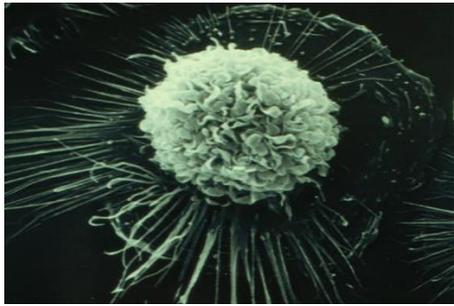
Синтез индуцируется (напр. цитокины, ...):

макрофаги, глиальные клетки,
гепатоциты, эндотелий, эпителий
кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток

Регуляция:

индукция экспрессии

NO (обратное ингибирование)

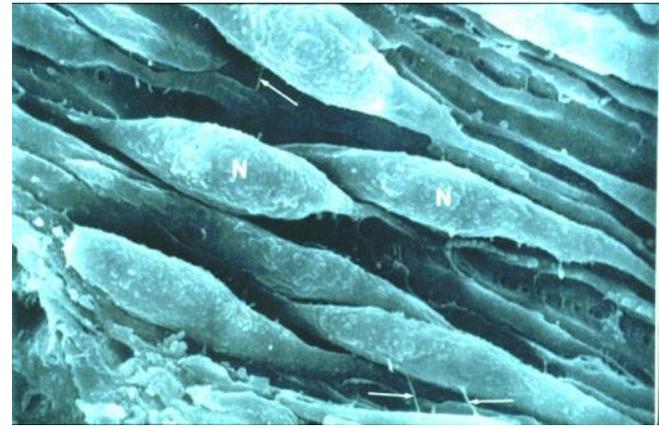


NOS II

Основные функции:

- уничтожение инфекц.агентов
- уничтожение опухолевых клеток

NOS III



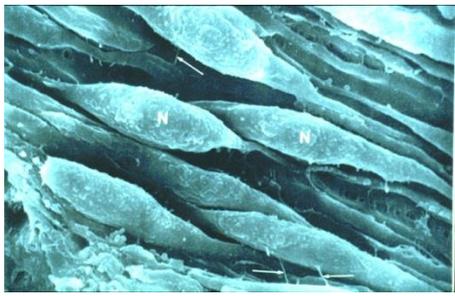
- **eNOS** (endothelial constitutive)

Постоянно синтезируется в:

- эндотелии
- легочном и почечном эпителии;
- тромбоцитах
- кардиомиоцитах
- гиппокампе

Регуляция:

- Ca^{2+} + (necessary for calmodulin binding)
- сер / Тир фосфорилирования
- модуляция экспрессии



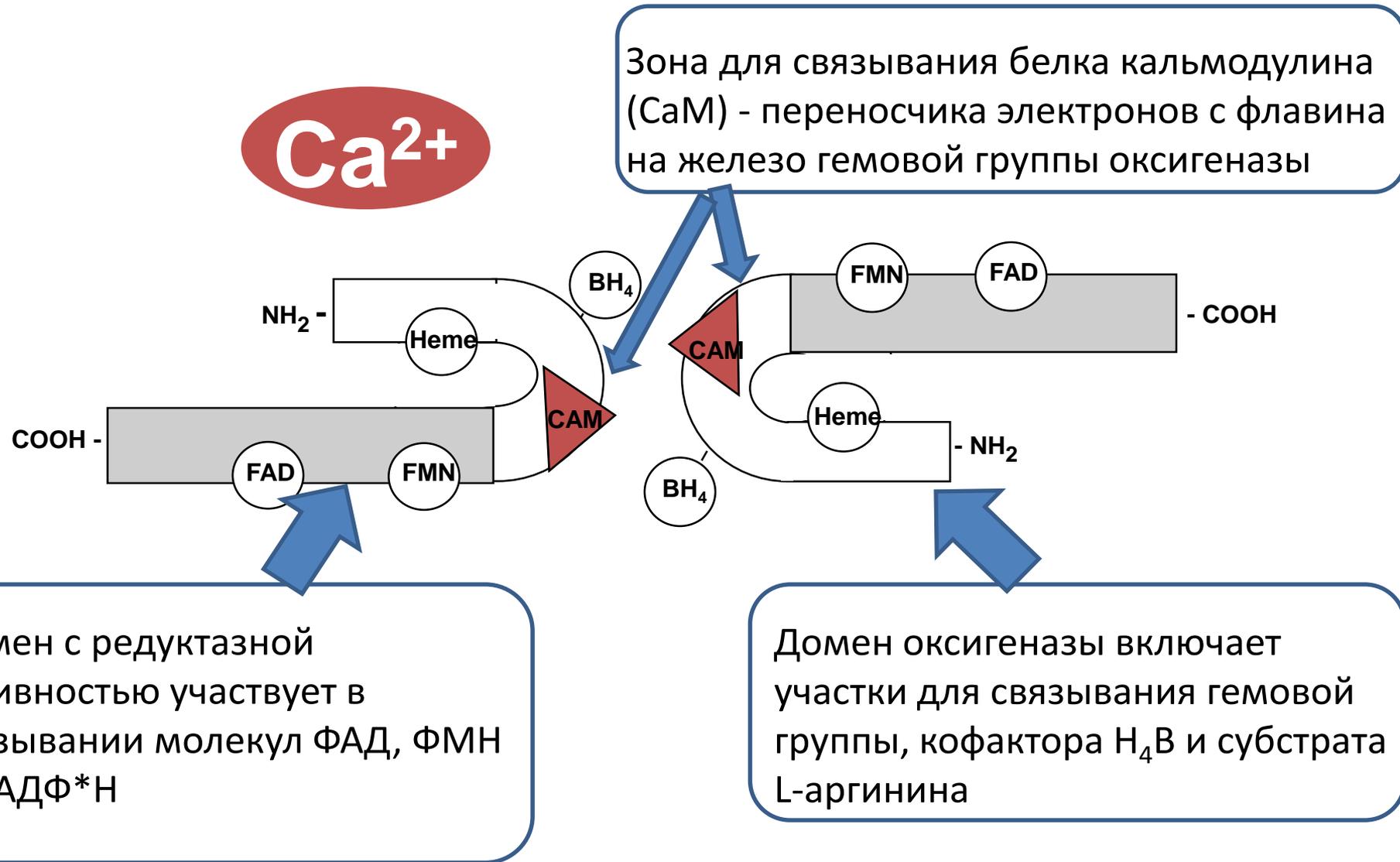
NOS III

Основные функции:

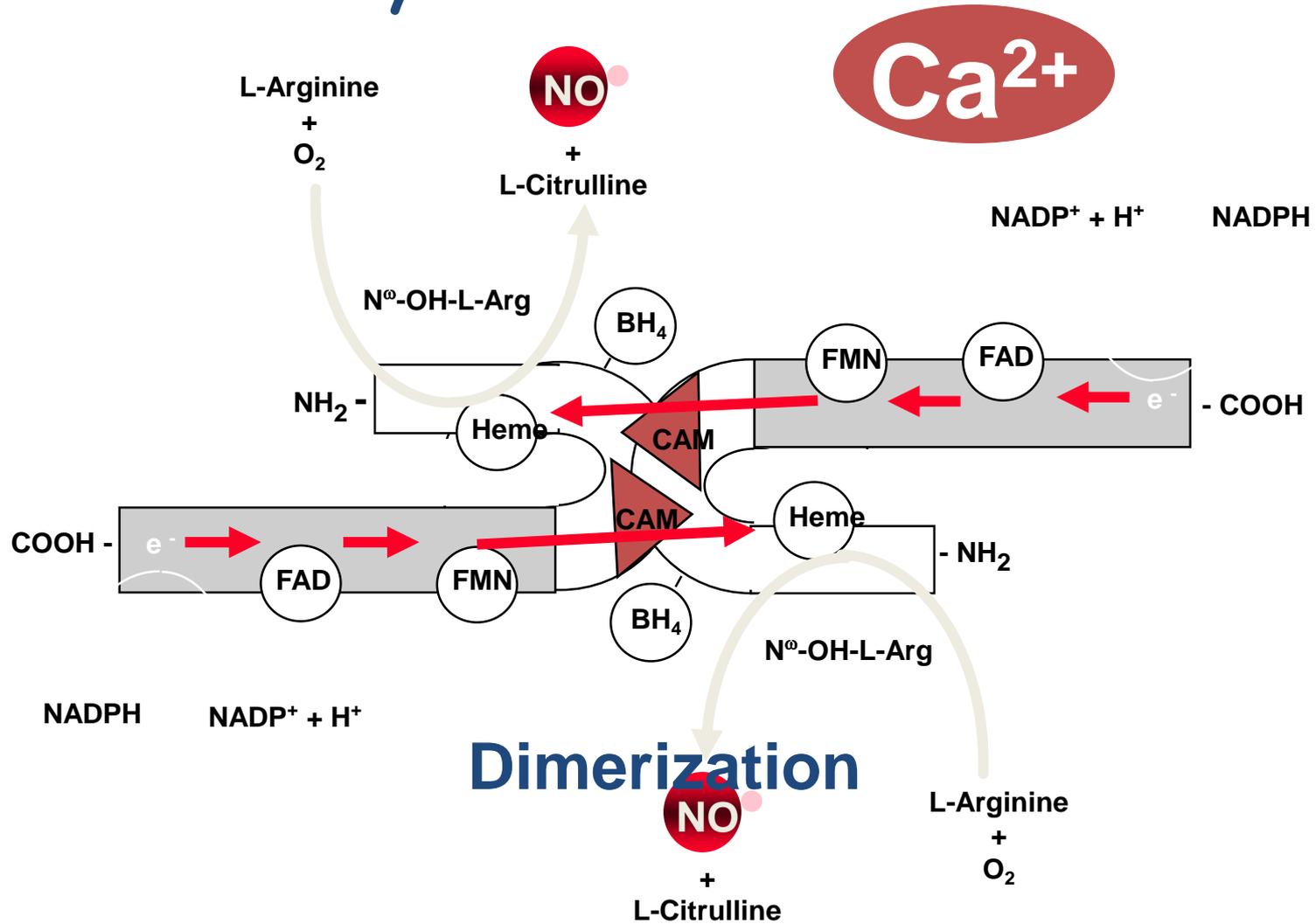
- регуляции сосудистого тонуса
- регулирование кровоснабжения органов

NOS

Молекулы всех изоформ фермента содержат N-терминальный оксигеназный домен и C-терминальный домен редуктазы.



NOS activity



Каждый изофермент имеет специфическую N-терминальную лидирующую последовательность аминокислотных остатков, не участвующую в катализе и, вероятно, определяющую внутриклеточную локализацию фермента.

N-терминальная последовательность эндотелиального фермента включает три участка ацилирования жирными кислотами, которые играют важную роль в процессе связывания с мембраной.

Нейрональная NOS содержит в N-концевом домене PDZ-фрагмент из 100 аминокислотных остатков. Это фрагмент, участвуя в процессе узнавания белка, определяют субклеточную локализацию молекул NOS.

Механизмы активации NOS

1. Внутриклеточный кальций-связывающий белок кальмодулин.

Механизм активирующего действия CaM на NOS обусловлен изменением конформации редуктазного домена при связывании этого белка, что, в свою очередь, приводит к повышению скорости переноса электронов как на флавины, так и на конечные акцепторы электронов, к активации фермента и синтезу NO.

При нормальном уровне Ca^{2+} в клетке **нейрональная и эндотелиальная NOS неактивны** и начинают синтезировать NO в ответ на увеличение концентрации кальция в цитозоле, вызывающее связывание CaM конститутивными ферментами. Длительное повышение уровня кальция приводит к постоянной продукции NO.

Напротив, **продукция индуцибельной формы iNOS не зависит от уровня внутриклеточного кальция** и при нормальном его уровне лимитирована только количеством фермента и субстрата и наличием кофакторов

Механизмы активации NOS

2. Фосфорилирование.

Фосфорилирование конститутивных NOS (e NOS) цАМФ-зависимой протеинкиназой, протеинкиназой С, цГМФ-зависимой протеинкиназой, Ca^{2+} -кальмодулинзависимой протеинкиназой ведет к повышению активности ферментов.

3. Регуляция по механизму отрицательной обратной связи.

При этом к действию оксида азота, выступающего в качестве неконкурентного ингибитора, более чувствительны конститутивные изоформы, снижение активности, которых происходит за счет связывания NO с атомом железа гемовой группы ферментов .

Ингибирующее действие NO на индуцибельную NOS, возможно, связано с ограничением димеризации молекулы фермента.

Механизмы активации NOS.

Итоги

Активность конститутивных (т.е. нейрональная и эндотелиальная) **изоформ** фермента прямо зависит от внутриклеточной концентрации ионов кальция или кальмодулина и, таким образом, повышается под влиянием различных агентов, приводящих к увеличению их уровня в клетке. Конститутивные изоформы NO-синтазы имеют преимущественно физиологическое значение, поскольку количество образуемого NO относительно невелико.

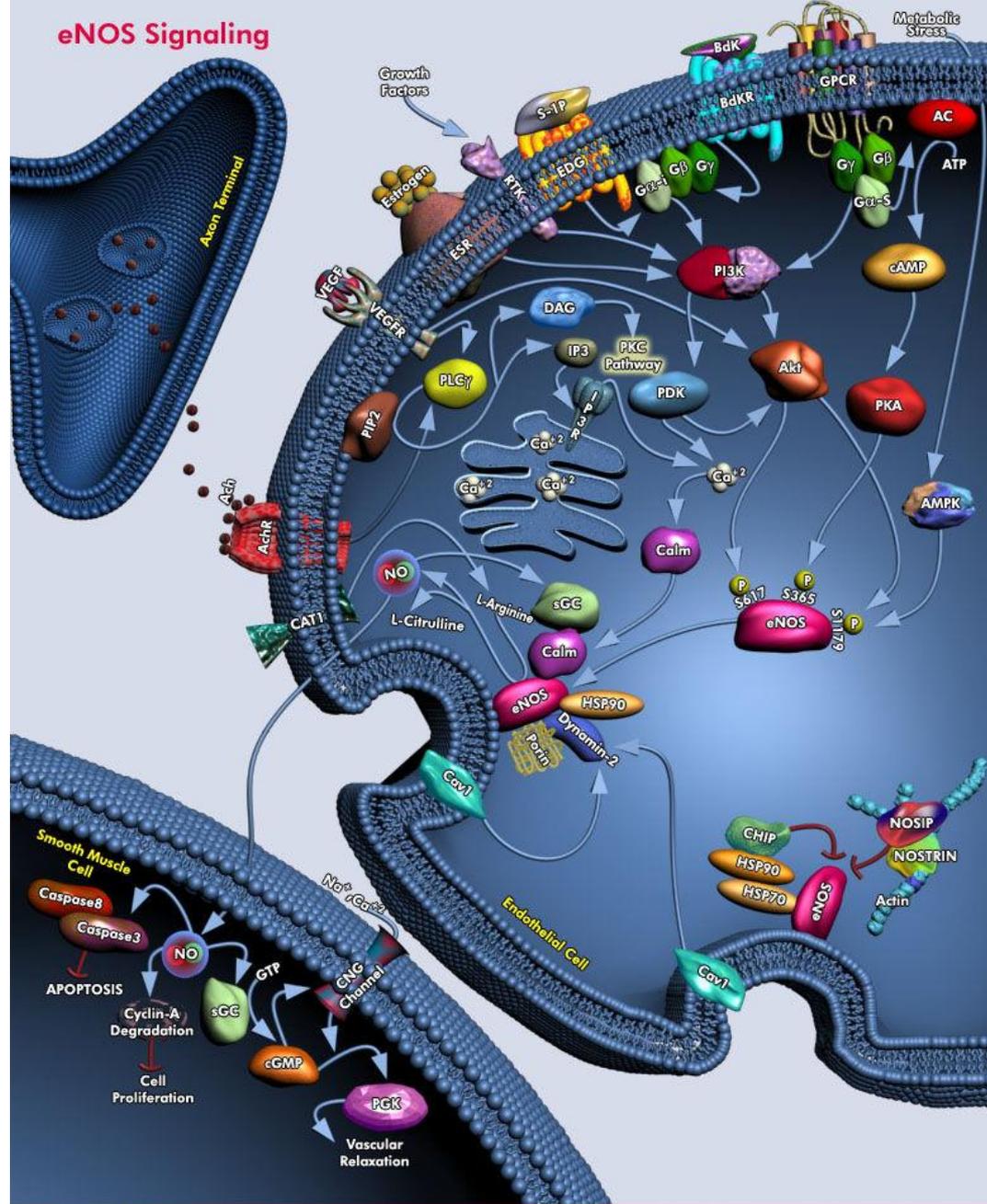
Механизмы активации NOS.

Итоги

Индукцибельные (т.е. макрофагальные) изоформы NO-синтазы проявляют активность через некоторое время (как правило, 6-8ч - время, необходимое для активации генов и начала синтеза фермента) после внешнего воздействия на клетки, продуцируют огромные (в 100-1000 раз больше, чем конститутивные изоформы фермента) количества NO. Поскольку высокие дозы NO токсичны для клеток, эта форма фермента считается патологической в отличие от конститутивной.

Активность индукцибельной NO-синтазы не зависит от уровня кальция/кальмодулина, т.к. кальмодулин постоянно и прочно связан с ферментом.

eNOS Signaling



Регуляция содержания оксида азота посредством АДМА

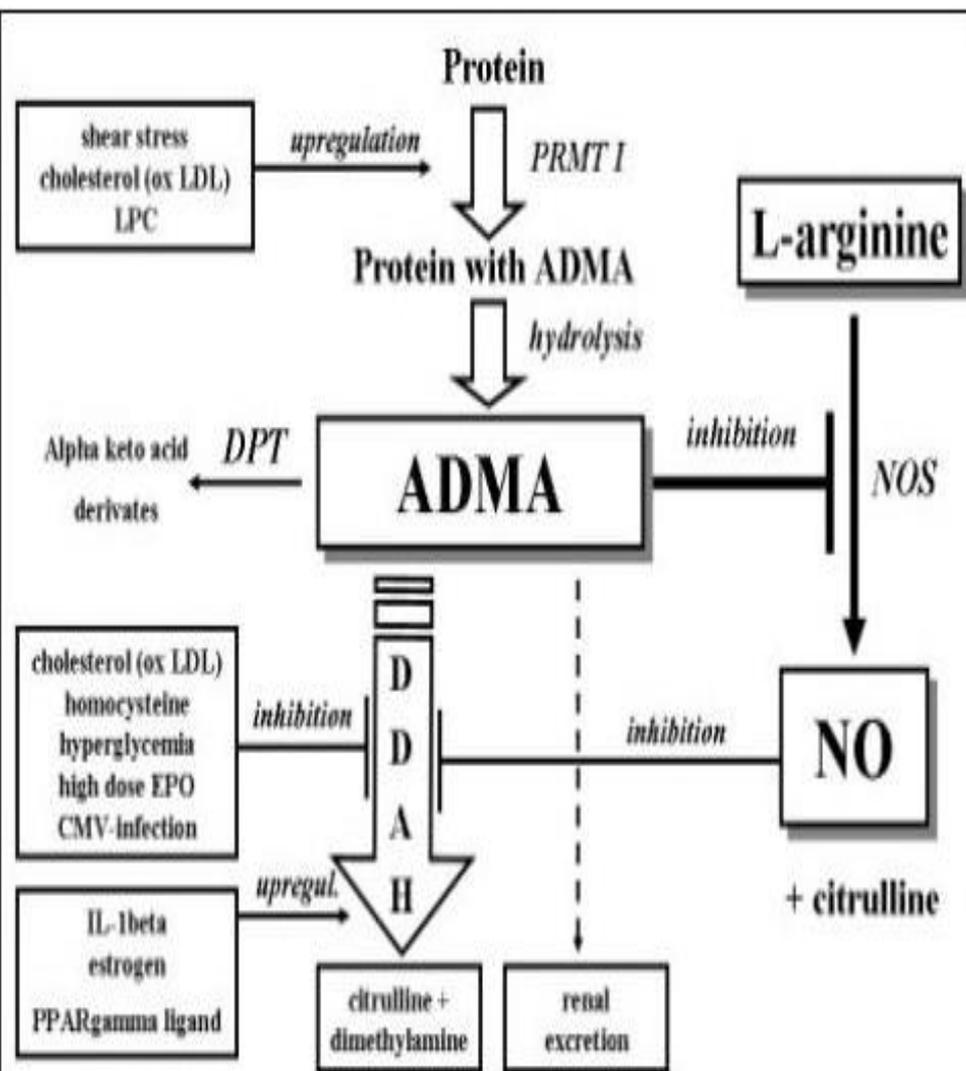
NO вызывает широкий диапазон клеточных ответов, его образование хорошо регулируется.

Небольшая молекула NO проникает во все окружающие клеточные компартменты и быстро доставляется в соседние клетки.

NO превращается в нитрит за 10 секунд или менее, поэтому его концентрация в клетке зависит от скорости его синтеза с помощью фермента NOS.

Концентрация NO в клетке зависит от регуляции NOS.

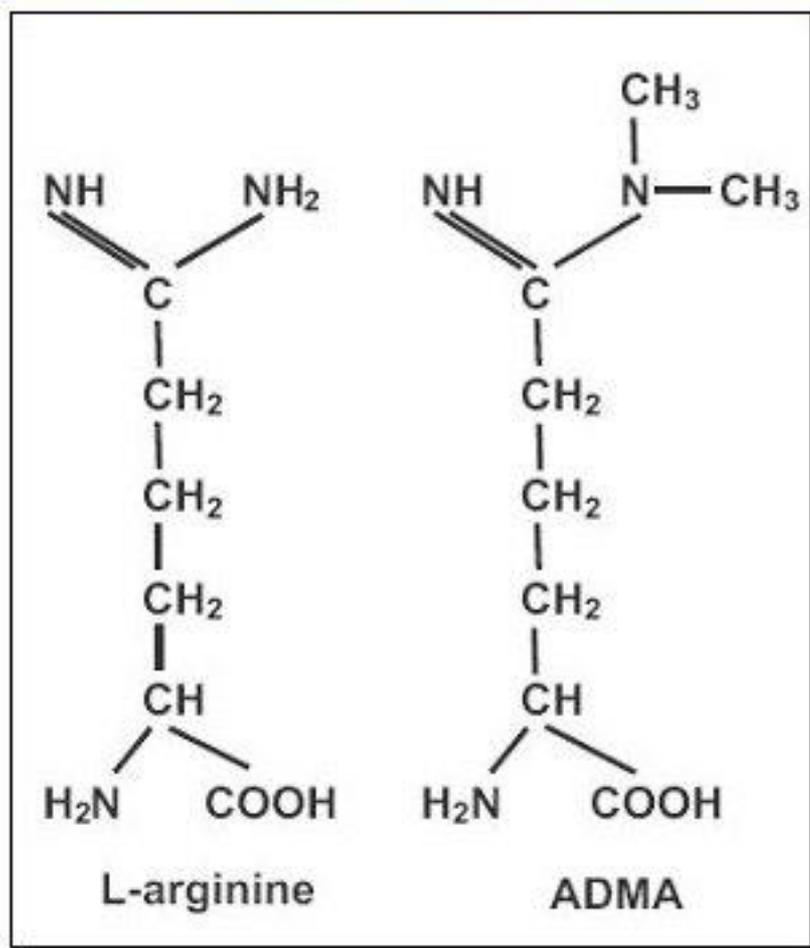
Первичными факторами, контролирующими активность NOS, являются концентрация субстрата –L- аргинина –и ингибитора NOS –АДМА.



АДМА вырабатывается в процессе метилирования специфических остатков аргинина определенных клеточных белков (большая часть обнаружены в ядре). В процессе метилирования образуется монометиларгинин и две формы **диметиларгинина**, в зависимости от того, где расположены метильные группы: на одном атоме азота (**АДМА**), или же на двух различных атомах азота боковой цепи. Во втором случае продуктом реакции является симметричный диметиларгинин (СДМА).

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a target for pharmacotherapy.

BELTOWSKI et al. *Pharmacol Rep* 58(2):159-78, 2006



Эффекты NO

1. **Цитотоксичность** : при высоких концентрациях NO(NOS) повреждение белков, ДНК , липиды окисление (O_2^- , O_2)



Реактивные , токсичные продукты (NO_2 , $ONOO^-$) борьба с инфекционными и опухолевыми клетками

Эффекты NO

2. Через cGMP:

- Низкие концентрации NO (eNOS, nNOS)
Медленное окисление
- Связывание NO с гемом растворимой изоформы гуанилатциклазы способствует ↑ [cyclic guanosine-3',5' monophosphate] (cGMP)
- cGMP активирует cGMP-зависимую ПК G (G-kinase)

G kinase в клетках мембран

- Открывает K^+ каналы
 - hyperpolarization
 - закрытие of VOCC $\rightarrow \downarrow Ca^{2+}$ influx
 - инактивация ROCC $\rightarrow \downarrow Ca^{2+}$ influx
 - Стимулирование Na^+/Ca^{2+} exchanger $\rightarrow \uparrow Ca^{2+}$ приток
 - Стимулирование Ca^{2+} ATPase $\rightarrow \uparrow Ca^{2+}$ приток
- $\Sigma: \downarrow [Ca^{2+}]_i$

G kinase в ЭТР

- ингибирует IP_3 канал $\rightarrow \downarrow Ca^{2+}$ снижается
- стимулирует SERCA $\rightarrow \uparrow Ca^{2+}$ откачка в цитоплазму

$\Sigma: \downarrow [Ca^{2+}]_i$

G kinase в гладких мышцах сосудов

Стимулирует фосфатазу легких цепей миозина
-> ↓ фосфорилирование легких цепей миозина,
препятствует их сокращению

Fate of cGMP

cGMP инактивация:

Phosphodiesterases циклических
нуклеотидов

Фармакология NO

- NO -доноры
(nitroglycerin, nitroprusside, NOates)
- NOS ингибиторы
(L-NMMA, L-NAME, aminoguanidine, ADMA)
- eNOS активаторы
(endothelium-dependent vasodilators)
- Ингибиторы фосфодиэстераз
(Viagra, Zaprinast)

Функции NO: нейротрансмиттер

- Diffuse modulation
- NANC
- Retrograde messenger
(confirms message receipt to the sender)
- Long-term potentiation
(presynaptic cell programmed to next send a stronger signal - underlies memory)
- Learning, memory, sleep, pain, depression

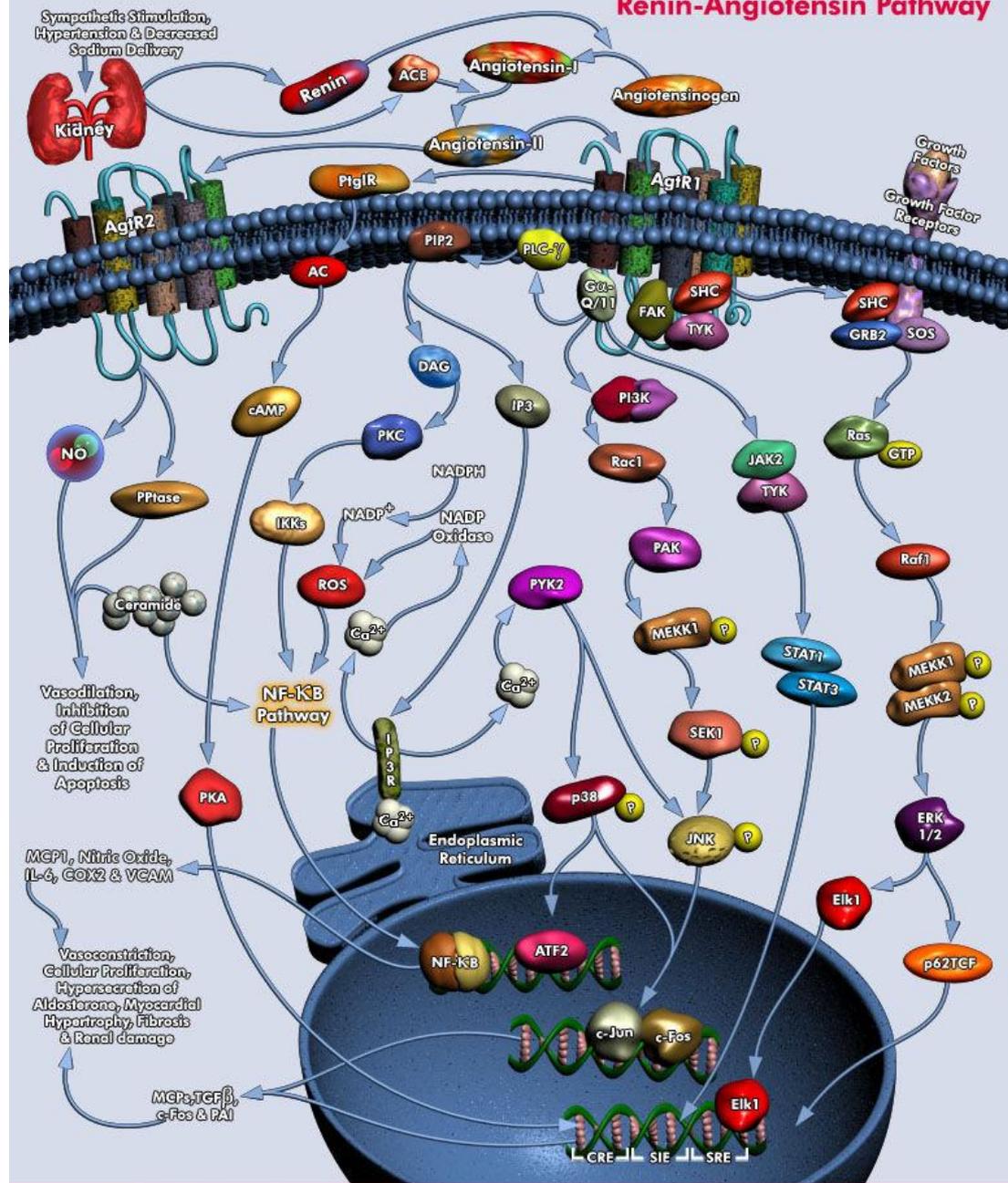
Фармакология NO

- NO доноры
(nitroglycerin, nitroprusside, NOates)
- NOS ингибиторы
(L-NMMA, L-NAME, aminoguanidine, ADMA)
- eNOS активаторы
(endothelium-dependent vasodilators)
- Ингибиторы фосфодиэстеразы
(Viagra, Zaprinast)

Норадренергический, нехолинергический передатчик (NANC) является нейротрансммиттером вегетативной нервной системы (ANS), который не является ни ацетилхолином, ни норадреналином, ни адреналином

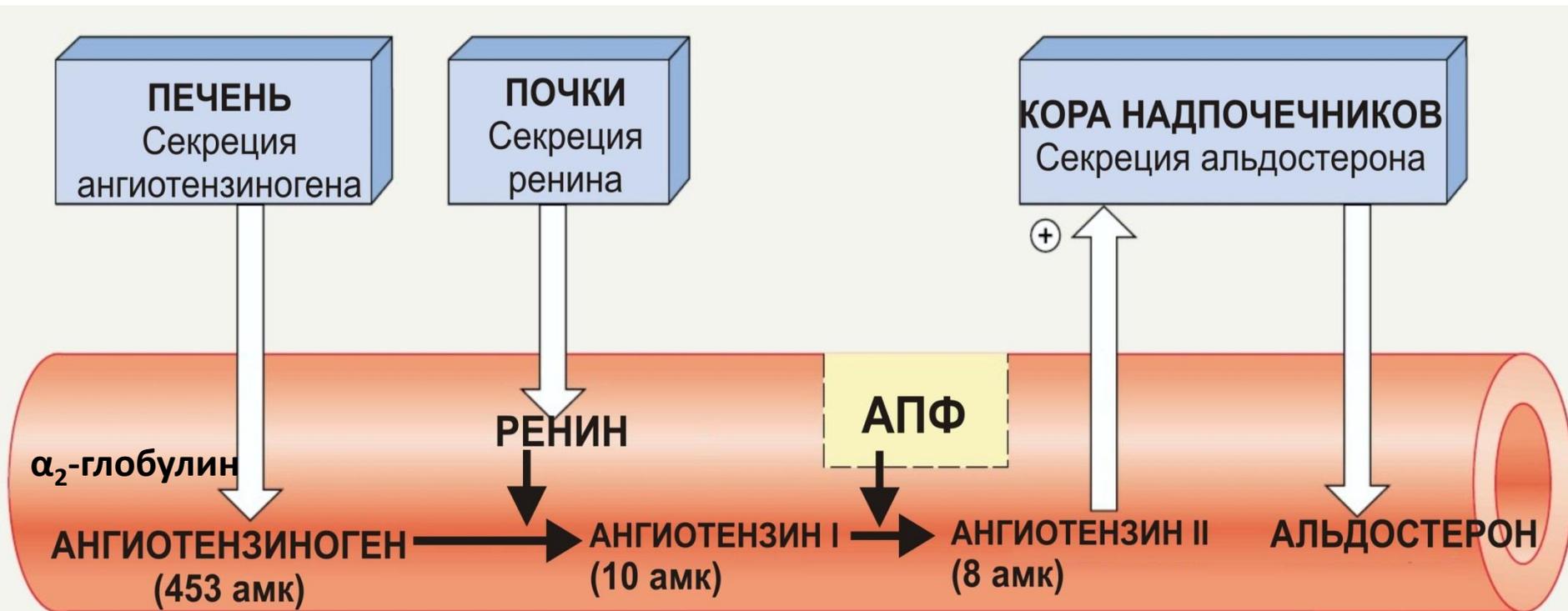
медиатор	Тип	Местоположение ^[1]	Функция ^[1]
5-HT	непептид	ENSs	перистальтика
АТР	непептид	постганглионарные симпатические нейроны (например, в кровеносных сосудах и семявыносящих протоках)	Быстрая деполяризация / сокращение (вазоконстрикция)
CGRP	пептид	немиелинизированные сенсорные нейроны	<ul style="list-style-type: none"> •расширение кровеносных сосудов •увеличить проницаемость сосудов •нейрогенное воспаление
допамин	непептид	некоторые SNS (например, почки)	расширение кровеносных сосудов
GABA	непептид	ENSs	перистальтика
ГнРГ	пептид	симпатические ганглии	<ul style="list-style-type: none"> •медленная деполяризация •ацетилхолиновый котрансммиттер
NO	непептид	желудочные нервы и тазовые нервы	<ul style="list-style-type: none"> •монтаж •опорожнение желудка
NPY	пептид	постганглионарные симпатические нейроны (например, кровеносные сосуды)	<ul style="list-style-type: none"> •усиливают вазоконстрикторное действие норадреналина •ингибитор высвобождения норадреналина
вещество P	пептид	<ul style="list-style-type: none"> •симпатические ганглии •ENSs 	<ul style="list-style-type: none"> •медленная деполяризация •ацетилхолиновый котрансммиттер
		<ul style="list-style-type: none"> •парасимпатические нервы слюнных желез •NANC иннервация гладких мышц 	<ul style="list-style-type: none"> •расширение кровеносных сосудов •ацетилхолиновый котрансммиттер

Renin-Angiotensin Pathway



Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

- Ангиотензин II – один из самых сильных вазопрессоров в организме
- Ингибиторы АПФ – применяются в терапии артериальной гипертензии



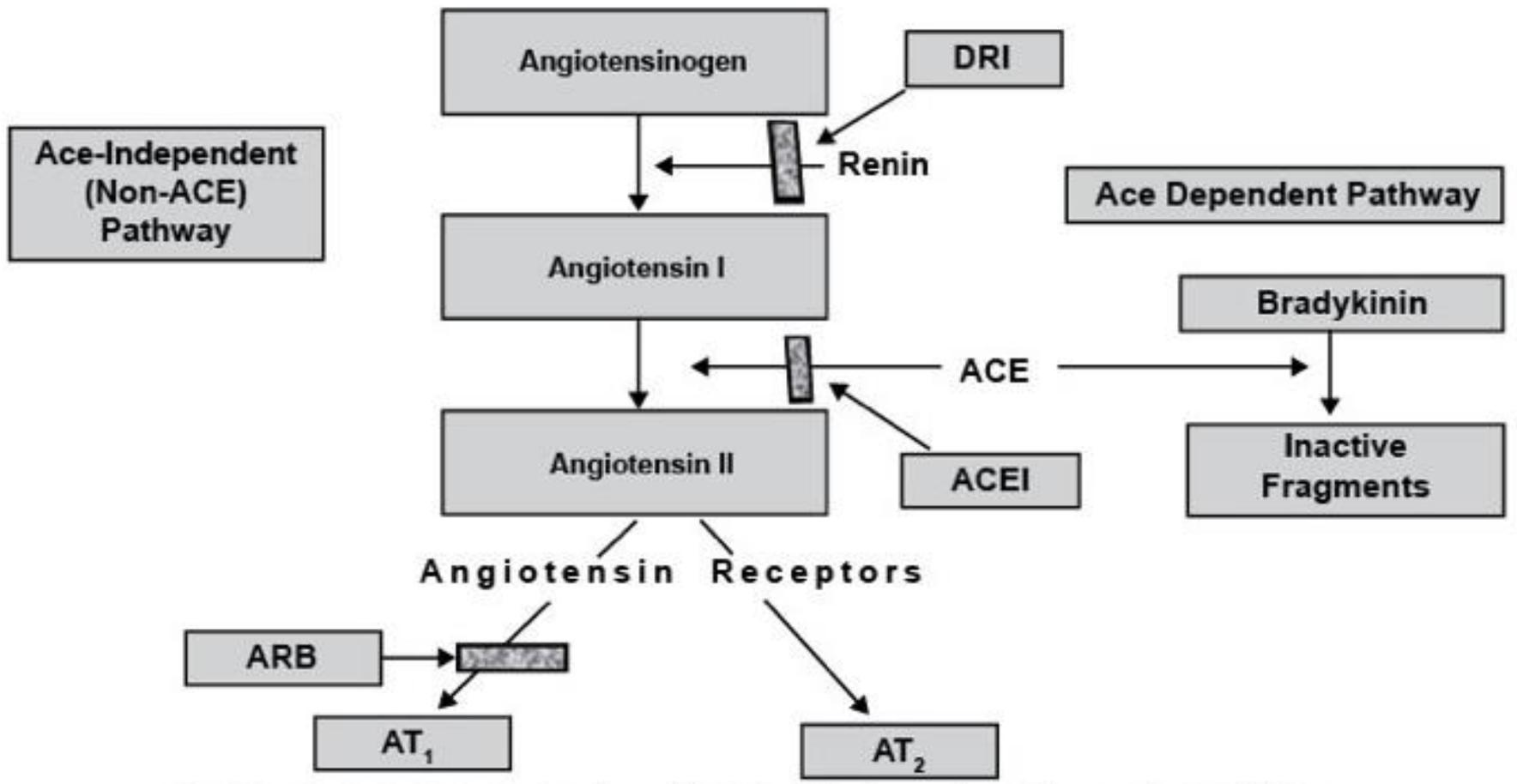
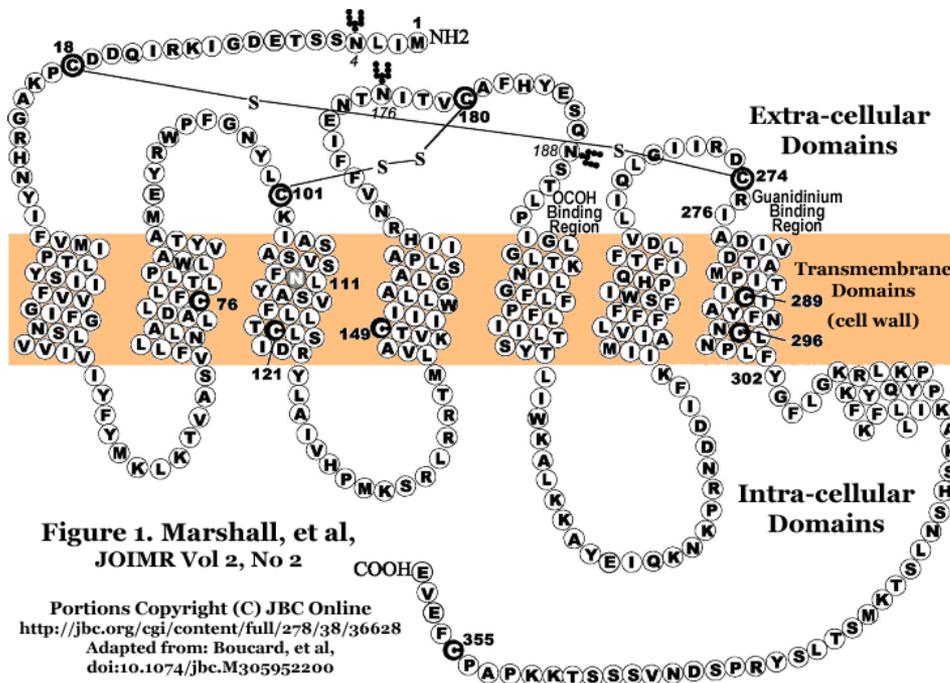


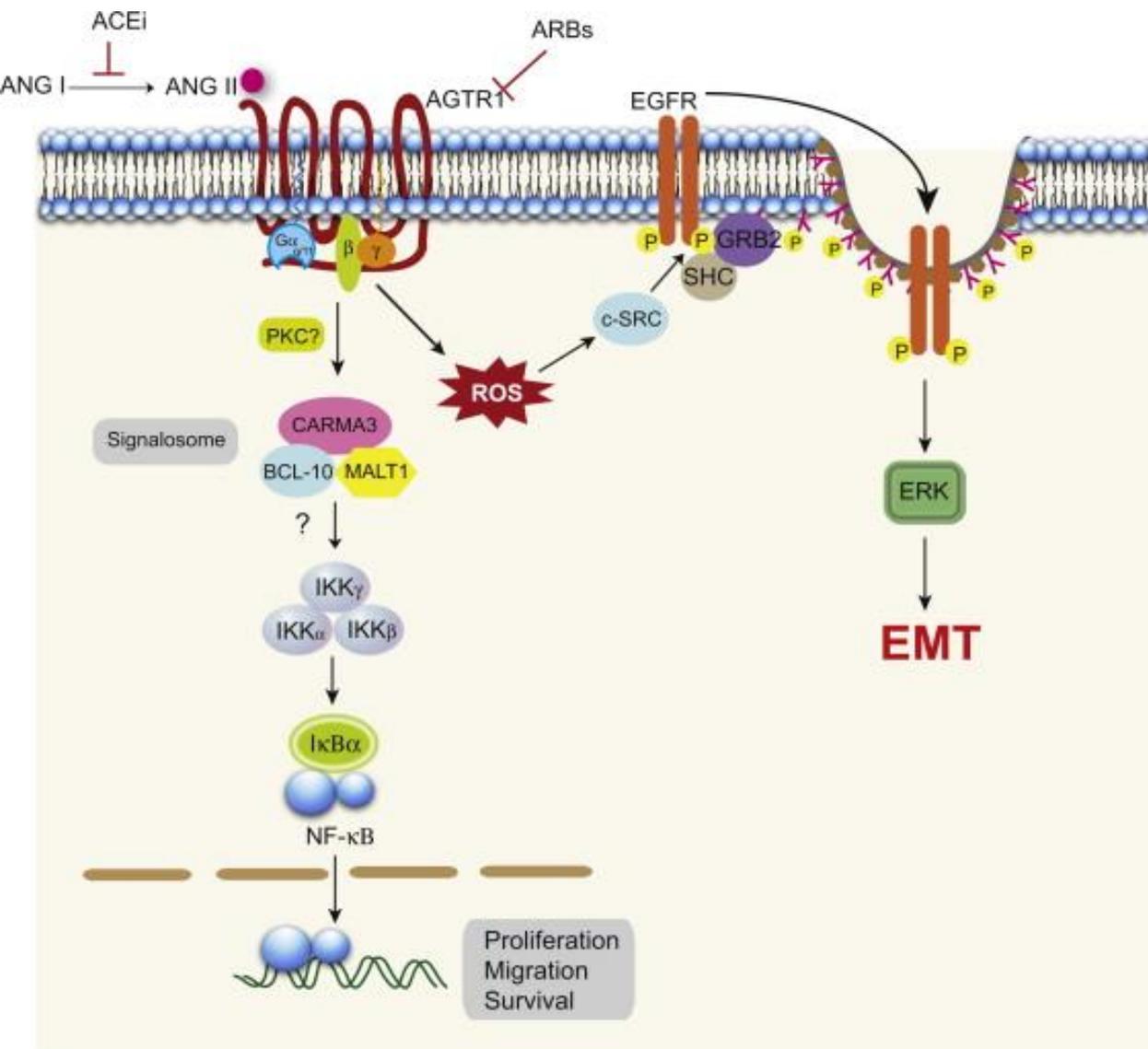
Fig. 1: The Renin–Angiotensin Cascade and the 3 Available Approaches to Pharmacologic Inhibition

Схематическая диаграмма AGTR1 (P30556)

AGTR1 состоит из четырех внеклеточных доменов, семи трансмембранных областей и четырех внутриклеточных доменов. Сигнал о присутствии внеклеточного гомона ангиотензина-II, по-видимому, достигается за счет структурных изменений, которые происходят в трансмембранной области 7, когда ангиотензин II связывается вблизи стыков внеклеточных доменов и трансмембранных областей 5 и 7. Карбоксильный конец (O = C-OH) связывается с участком Lys-199 трансмембраны 5, а гуанидиниевая группа Arg2 [(NH₂) 2-C-NH-C] связывается с Asp-281 в трансмембране 7.



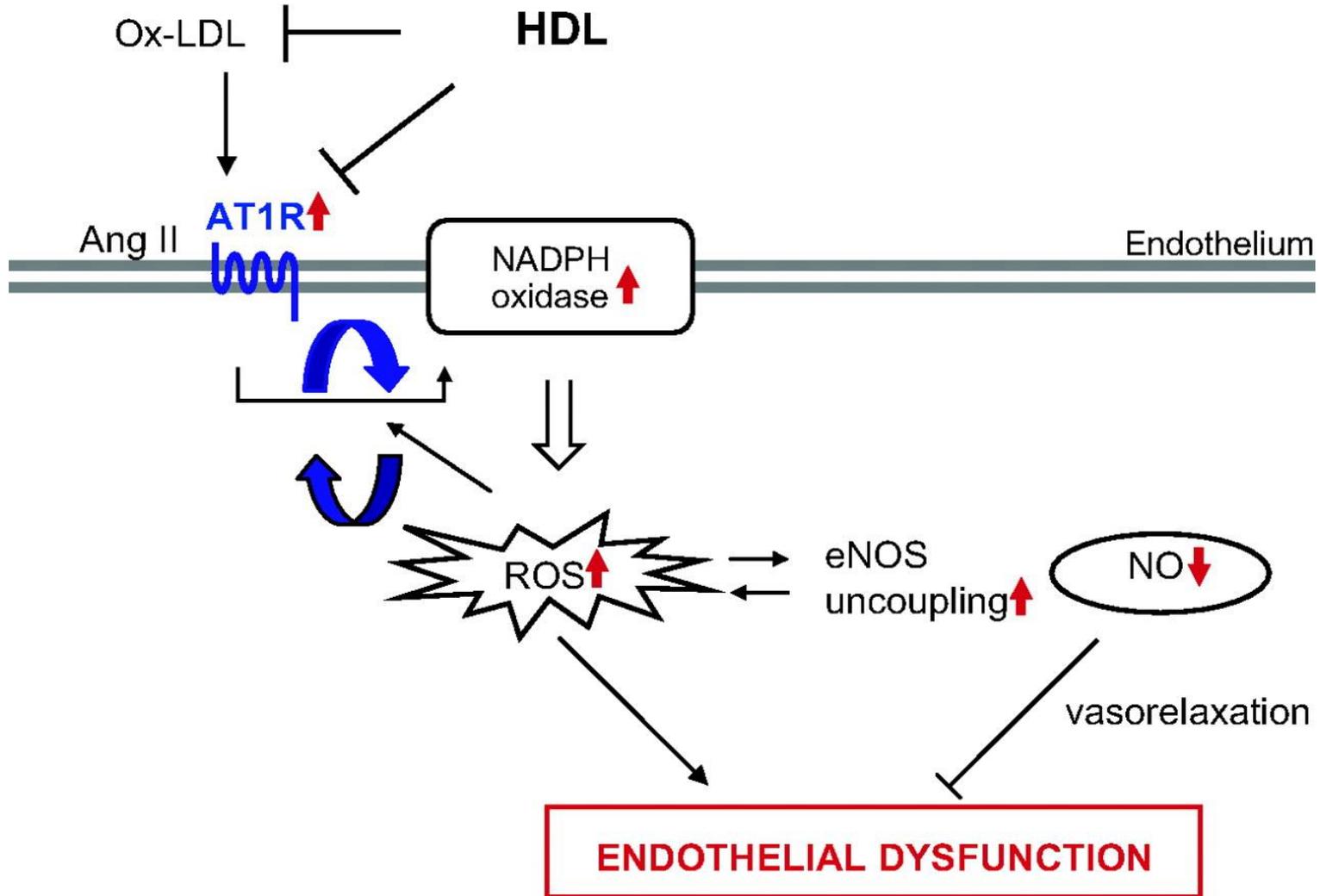
Основные пути передачи сигналов AGTR1 связаны с пролиферацией раковых клеток, ангиогенезом и EMT



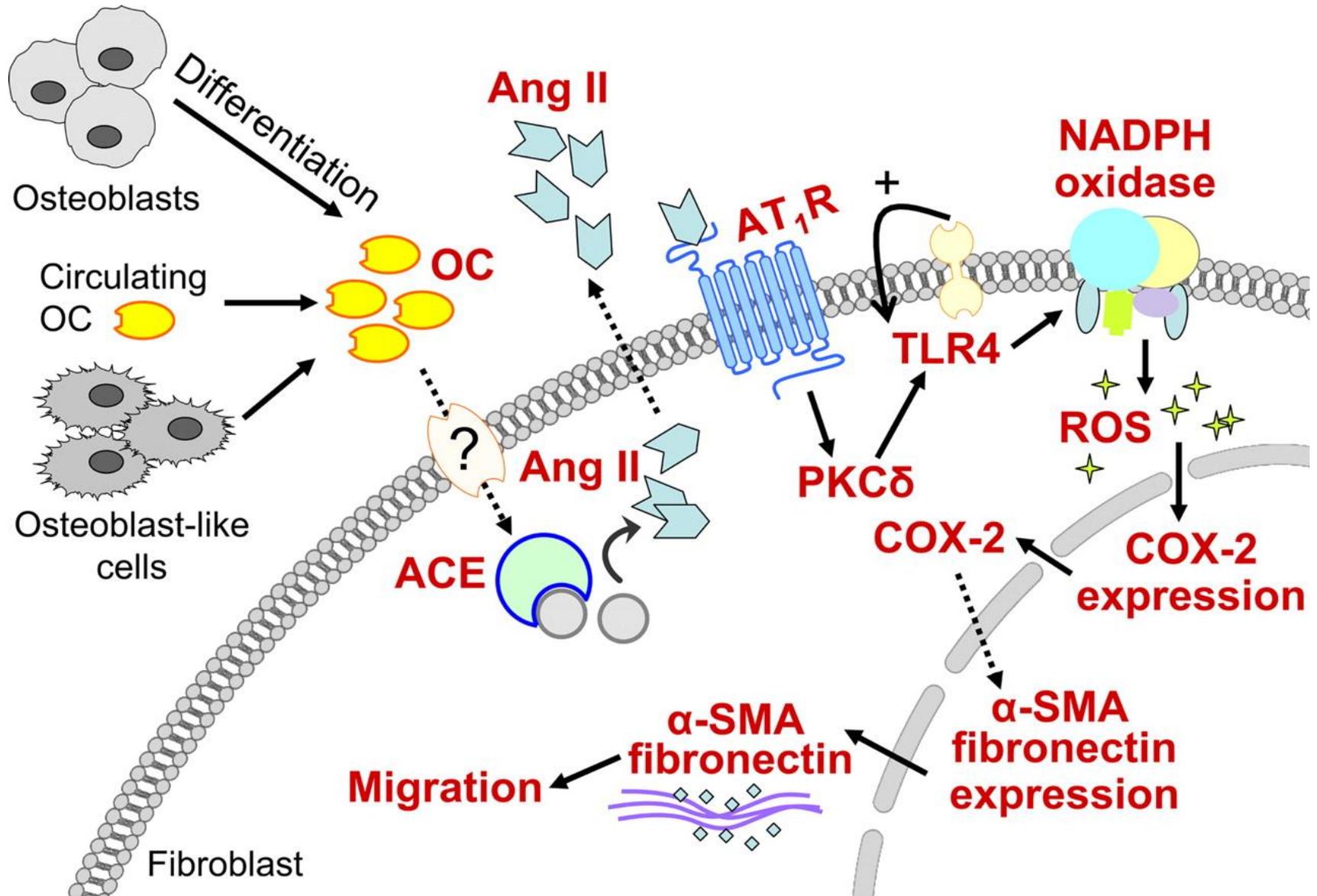
AngII активированный AGTR1 рекрутирует сигналоому CARMA3-Bcl10-MALT1 (CBM), которая активирует передачу сигналов нижестоящего NFκB. Белок CARMA3 может действовать как каркас в рекрутировании Bcl 10, MALT 1 и IKKγ, регуляторной субъединицы комплекса IKK. При этом MALT1 играет ключевую роль в стимуляции активности IKK за счет полиубиквитинирования, связанного с K63, с использованием IKKγ в качестве субстрата. Активация этого пути приводит к пролиферации, выживанию и миграции клеток. Активация AngII AGTR1 также ведет к трансактивации EGFR через ROS-зависимую активацию Src киназы, фосфорилируя EGFR и адаптерные белки GRB2 и SHC, что приводит к пролонгированной передаче сигналов EGFR-ERK. Непрерывная стимуляция Ang II может направлять изменения в экспрессии генов и вызывать фенотипические изменения от эпителиально-мезенхимального перехода (EMT).

Hypothetical scheme representing how HDL via AT1R regulation improves endothelial dysfunction in diabetes mellitus.

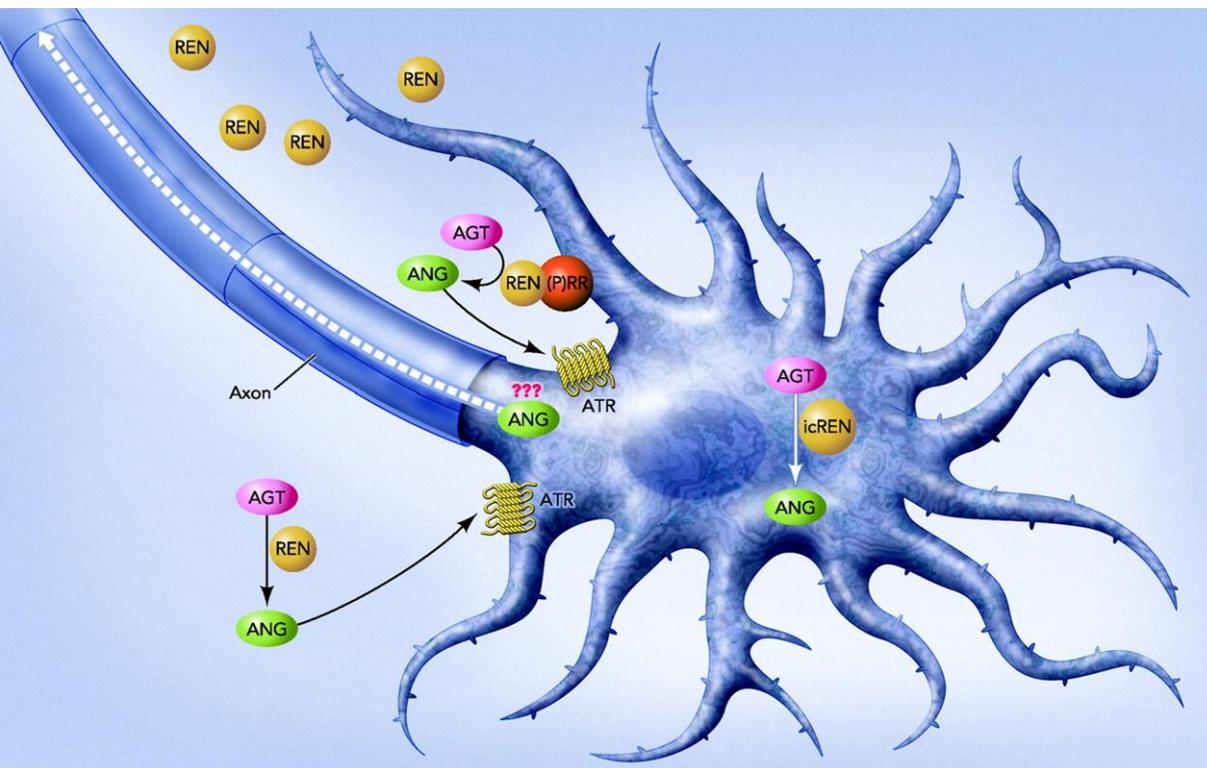
Diabetes mellitus



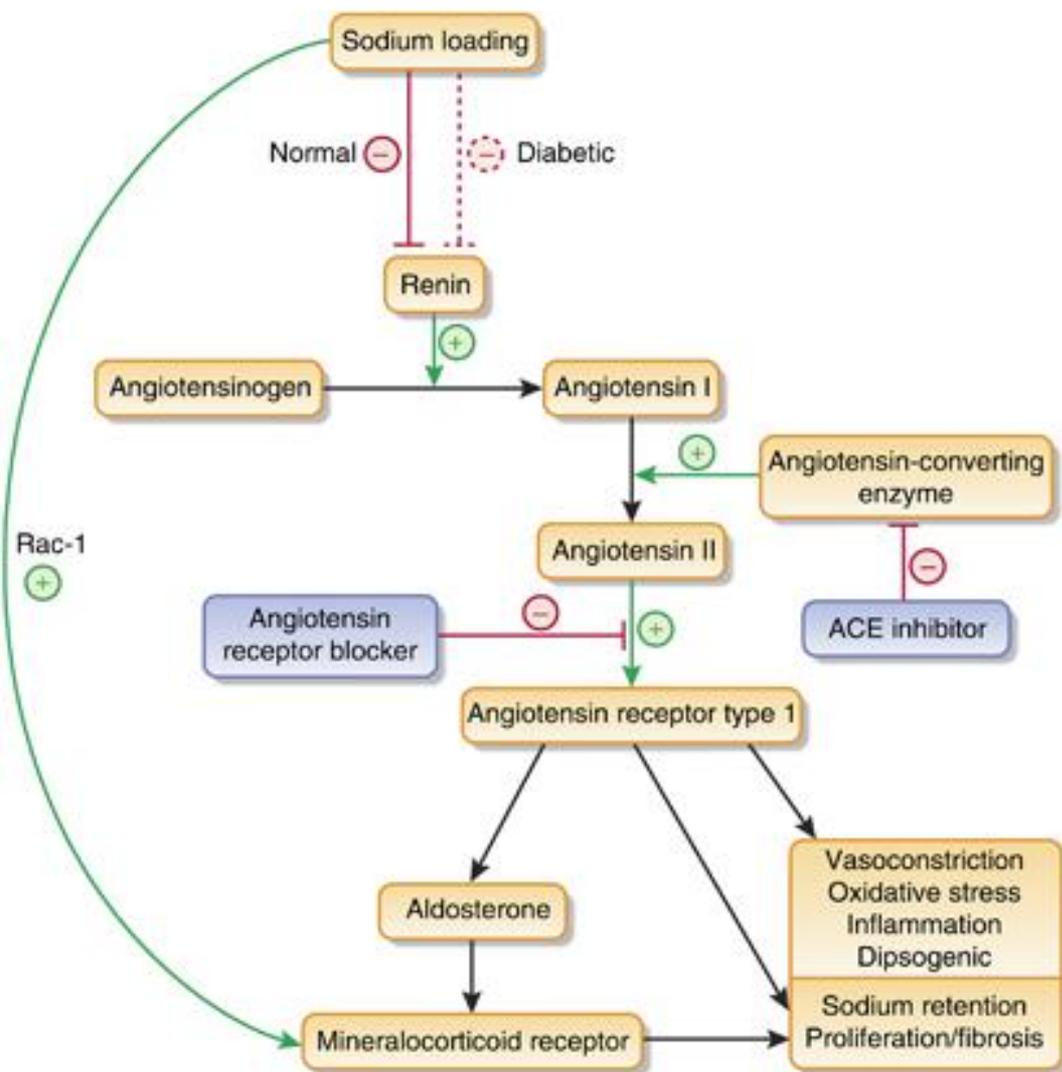
Схематическая диаграмма, предлагающая механизм индуцированной остеокальцином трансформации фибробластов



Нейрональный РАС:



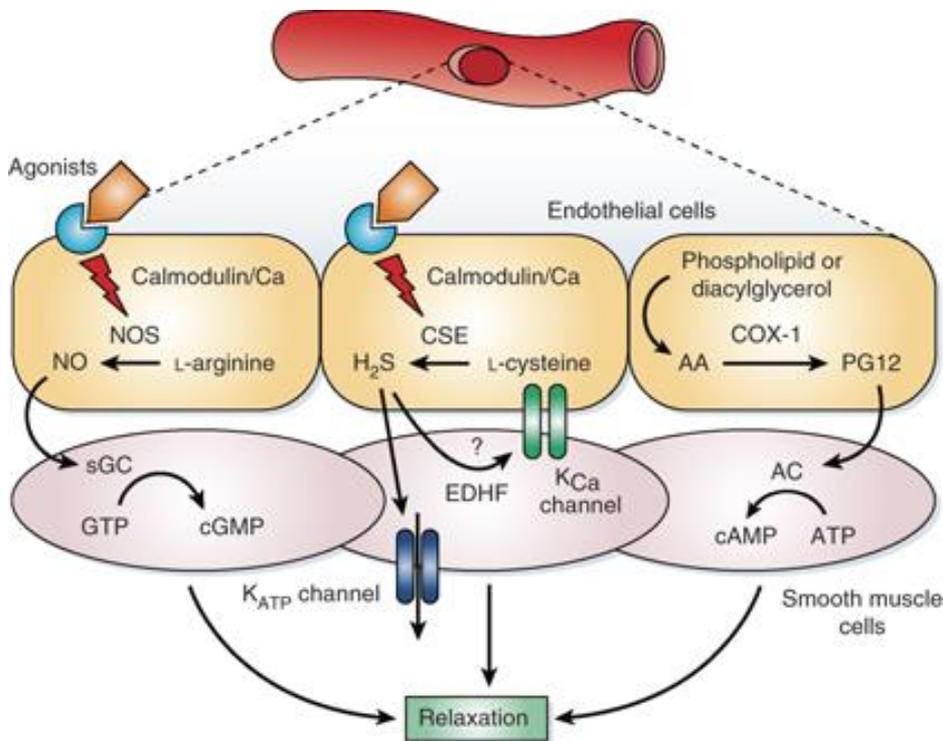
Провокационная гипотеза Результаты, рассмотренные здесь, предполагают интригующую возможность внутриклеточной генерации ангиотензиновых пептидов (ANG), происходящих в результате внутриклеточного превращения ангиотензиногена (AGT) ренином-в или внутриклеточным ренином (icREN). Судьба синтезированных таким образом внутриклеточных пептидов ангиотензина остается неопределенной. Мы предполагаем, что может существовать какой-то механизм для упаковки этих пептидов в нейросекреторные тела и, возможно, их транспортировки через аксоны в синапс. Точно так же мы предполагаем, что присутствие рецептора проренина [(P) RR] на нейрональной поверхности может обеспечить механизм концентрации проренина или ренина во внеклеточном пространстве в непосредственной близости от ангиотензиногена, высвобождаемого из глиальных клеток или нейронов. Это в присутствии других ангиотензинпревращающих ферментов может приводить к синтезу пептидов ангиотензина вблизи нейрональных рецепторов ангиотензина (ATR).



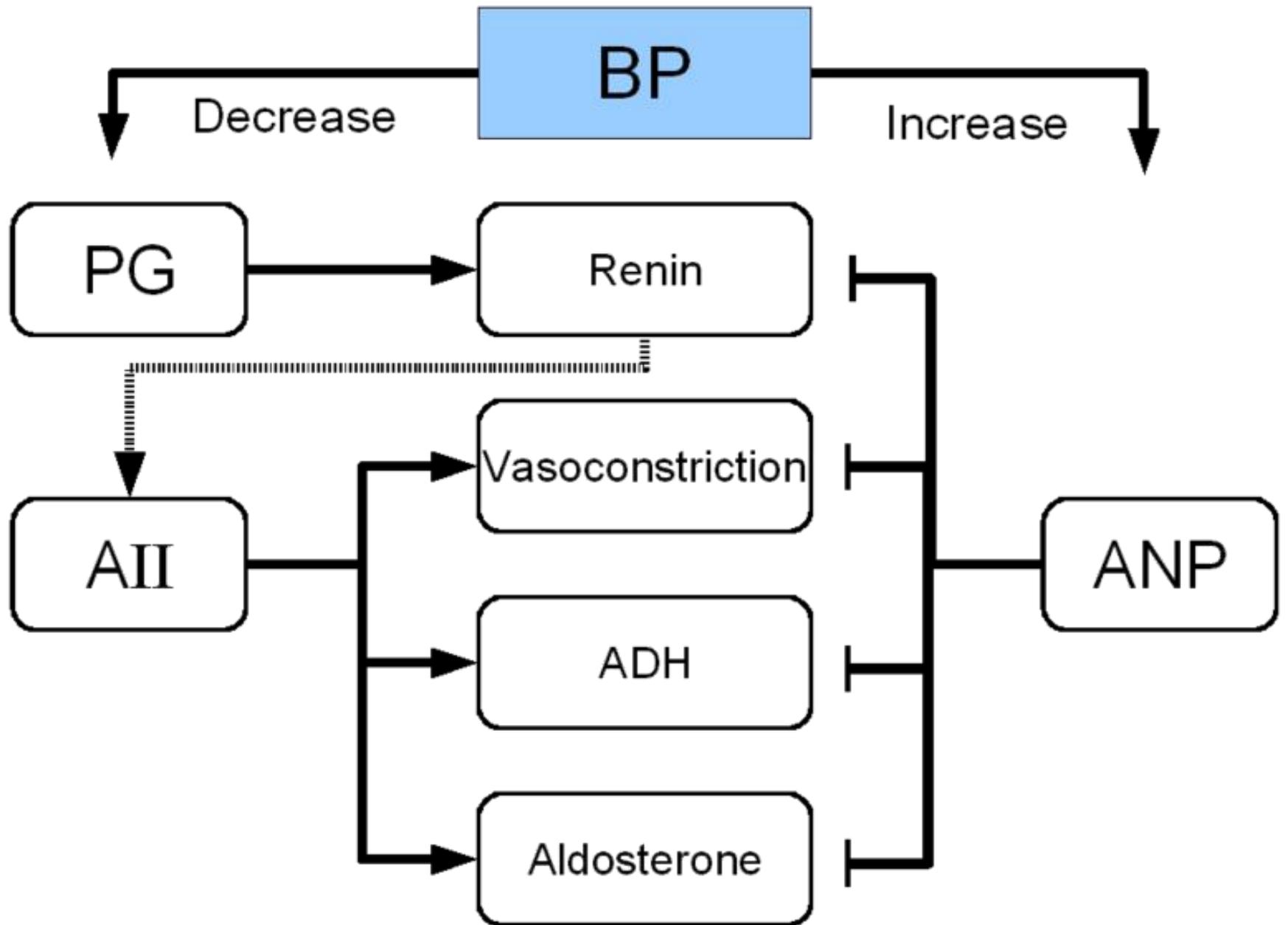
Многофакторная роль натрия в ренин-ангиотензиновой системе. Нагрузка натрием обычно подавляет синтез ренина, но этот ответ может быть ослаблен при диабете. Напротив, нагрузка натрия может напрямую активировать активность минералокортикоидных рецепторов за счет усиления передачи сигналов Rac-1 или за счет увеличения активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

5 основных веществ, которые противодействуют (антагонизм) эффектам ангиотензина II

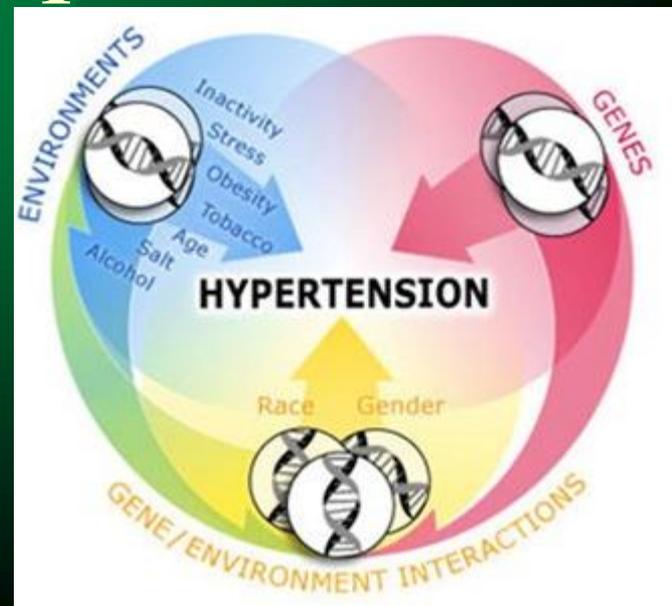
- PGI₂ => PGI₂ работает через клетки гладких мышц, повышая продукцию цАМФ
- NO - NO работает через гладкомышечные клетки, повышая цГМФ
- H₂S - H₂S работает через гладкого канала АТФ мышц кали, K⁺АТР
- CO - CO работает через киназные каскады клеток гладких мышц. второй посредник - цГМФ
- Endocannabinoids - Анандамид работает через рецепторы гладко мышечных клеток, CB₁R



Молекулярные основы для эндотелий-зависимой вазорелаксации. NO, H₂S, и PGI₂ вырабатываются эндотелием под действием соответствующих ферментативных комплексов NOS, CSE, и ЦОГ-1, соответственно. Они освобождаются из эндотелия и действуют на соседние клетки гладкой мускулатуры вызывая их расслабление. NO и H₂S могут также производятся в клетках гладких мышц. Для краткости описания, синтеза в гладких мышцах этих веществ не показаны в этой схеме. NOS, NO-синтазы; CSE, цистатионинлиаза; ЦОГ-1, циклооксигеназы-1; AA - арахидоновая кислота; EDHF, эндотелиальный



Артериальная гипертензия



Распространенность артериальной гипертонии и контроль АД



Edward J. Rocella, PhD, MPH. National Heart, Lung and Blood Institute. Bethesda, Maryland.

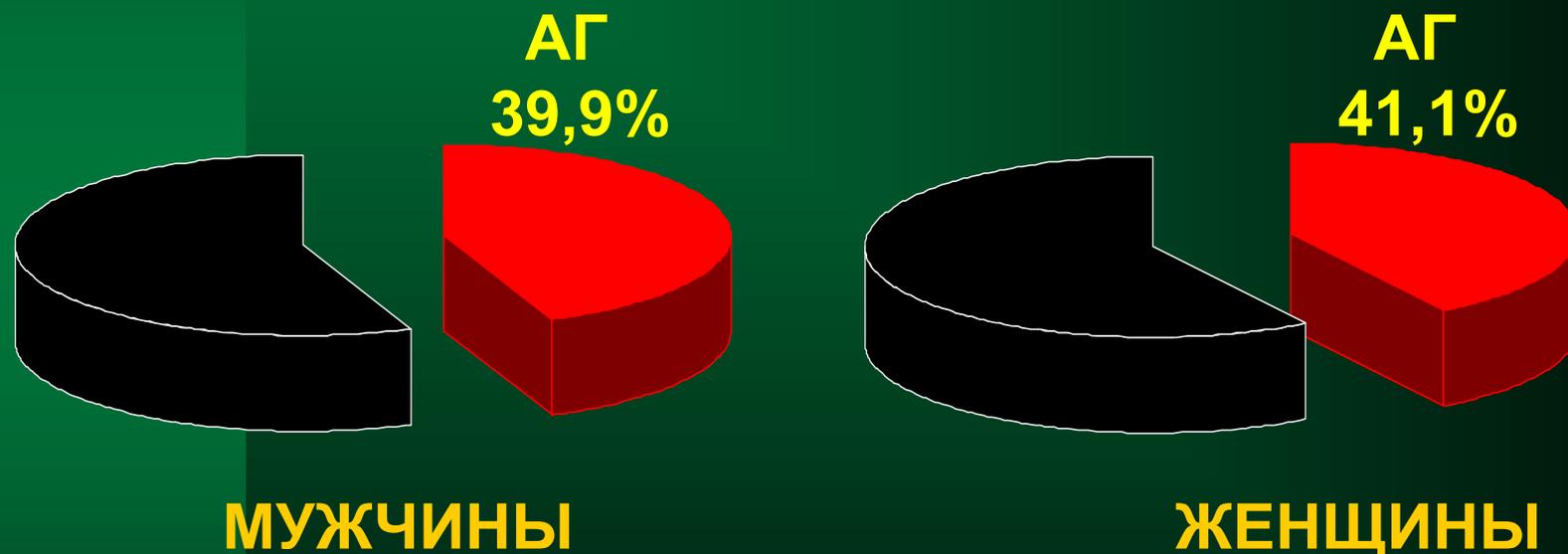
Paper given at ASH. New York, May 1999.



Динамика эпидемиологических показателей АГ в России 2001-2006 гг.

	Мужчины		Женщины	
	2001 г.	2006 г.	2001 г.	2006 г.
Распространенность АГ	39%	37%	41%	40%
Знают о наличии АГ	37%	75%	58%	80%
Лечатся	21%	53%	46%	63%
Лечатся адекватно	6%	21%	18%	22%

Распространенность артериальной гипертонии у мужчин и женщин

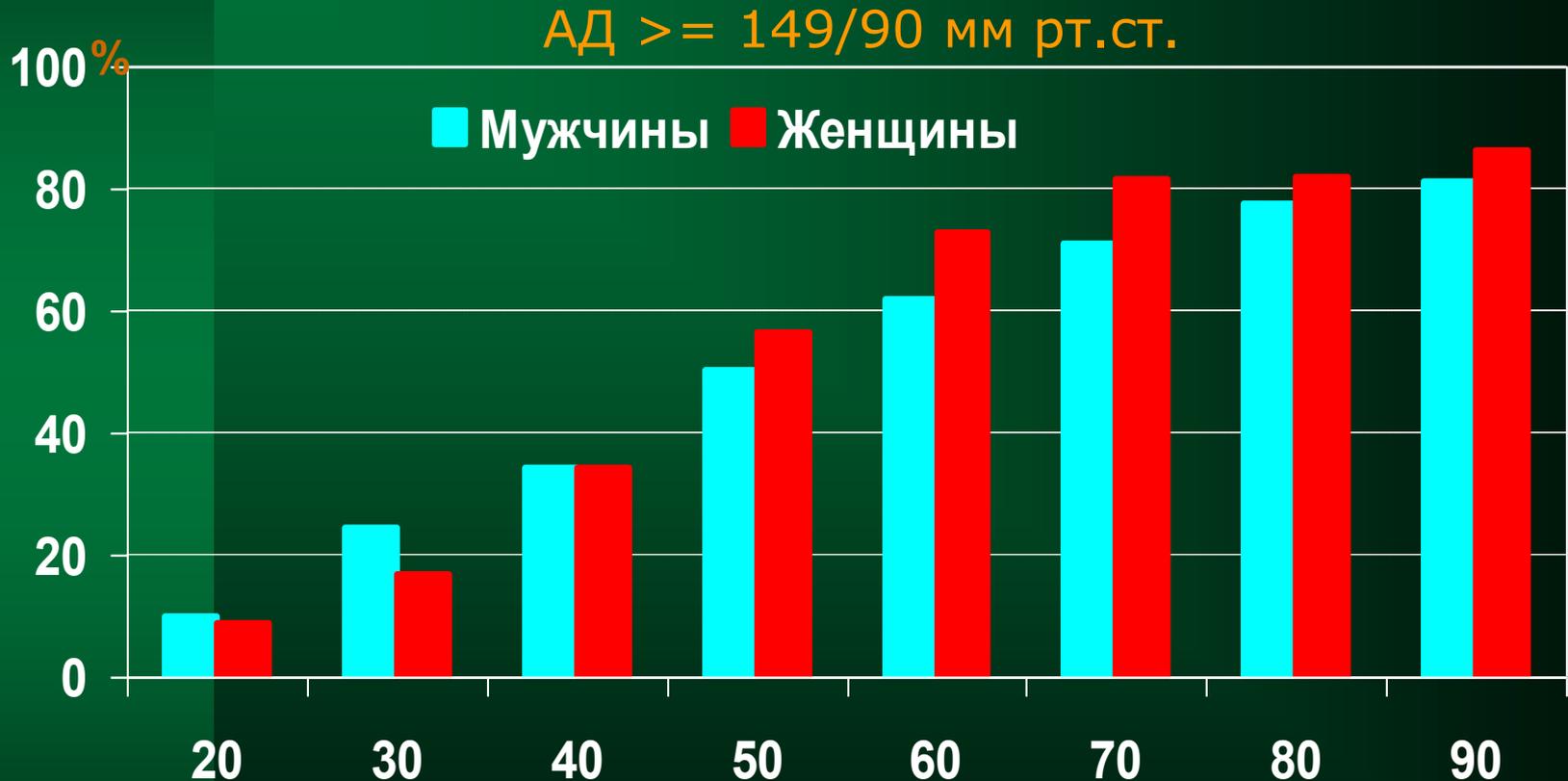


В России 40 млн больных АГ

Российская национальная
выборка N= 13305

С.А. Шальнова и соавт., 2001

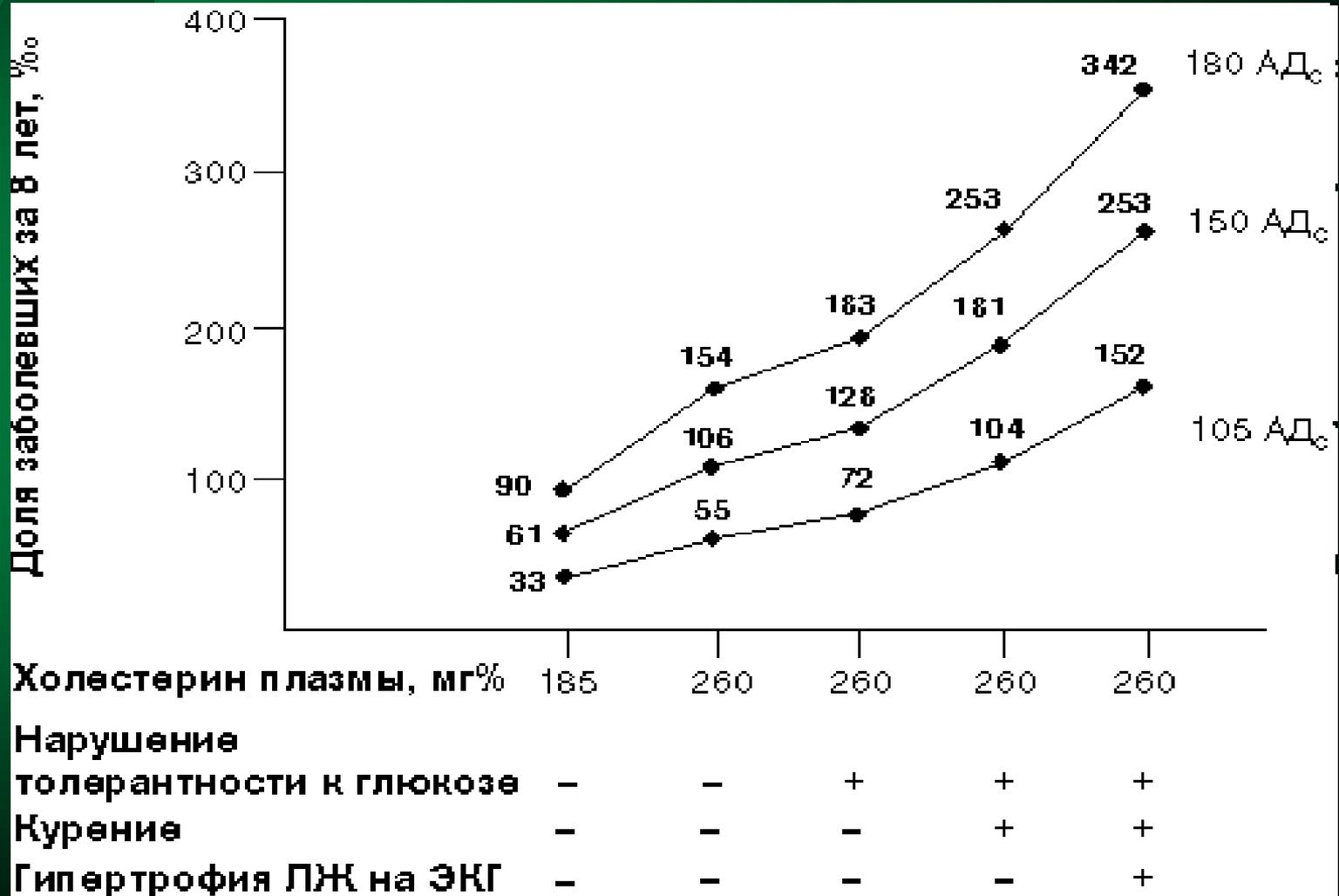
Распространенность артериальной гипертензии в зависимости от возраста



Российская национальная
выборка N= 13305

С.А. Шальнова и соавт., 2001

Риск ИБС при данном уровне АД возрастает пропорционально числу дополнительных факторов риска. АДс — систолическое АД, ЛЖ — левый желудочек. Kannel W. B. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1989; 13 (Suppl I): S4





Классификация артериальной гипертонии

	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.
Норма	< 130	< 85
Верхняя граница нормы	130—139	85—89
Артериальная гипертония ^(а)		
I стадия (легкая)	140—159	90—99
II стадия (умеренная)	160—179	100—109
III стадия (среднетяжелая)	180—209	110—119
IV стадия (тяжелая)	≥ 210	≥ 120

Учитывают средние данные, полученные при двух врачебных осмотрах, при каждом из которых АД измеряют по крайней мере дважды. Классификация приведена для больных, не принимающих гипотензивные препараты и не находящихся в состоянии гипертонического криза. Если систолическое и диастолическое АД соответствуют разным строкам данной таблицы, состояние расценивают как более тяжелое (например, при АД = 160/92 мм рт. ст. диагностируют артериальную гипертонию II ст.). Систолическая артериальная гипертония — это артериальная гипертония, при которой систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст., а диастолическое АД < 90 мм рт. ст.; ее классифицируют по величине систолического АД (например, при АД = 170/85 мм рт. ст. диагностируют систолическую артериальную гипертонию II ст.). Кроме определения стадии артериальной гипертонии на основании средних значений АД в диагнозе должно быть отражено наличие или отсутствие вторичных поражений периферических органов и факторы риска атеросклероза. Так, при сахарном диабете, АД = 142/94 мм. рт. ст. и гипертрофии левого желудочка диагноз должен быть: «Артериальная гипертония I ст. с вторичным поражением периферических органов (гипертрофия левого желудочка) и дополнительными факторами риска (сахарный диабет)». Такая классификация существенна для определения групп риска и выбора лечения. JNC-V report (Arch. Intern. Med. 1993; 153).



Комментарии к классификации

- ✔ Учитывают средние данные, полученные при двух врачебных осмотрах, при каждом из которых АД измеряют по крайней мере дважды.
- ✔ Классификация приведена для больных, не принимающих гипотензивные препараты и не находящихся в состоянии гипертонического криза.
- ✔ Если систолическое и диастолическое АД соответствуют разным строкам данной таблицы, состояние расценивают как более тяжелое (например, при АД = 160/92 мм рт. ст. диагностируют артериальную гипертонию II ст.).
- ✔ Систолическая артериальная гипертония — это артериальная гипертония, при которой систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст., а диастолическое АД < 90 мм рт. ст.; ее классифицируют по величине систолического АД (например, при АД = 170/85 мм рт. ст. диагностируют систолическую артериальную гипертонию II ст.).
- ✔ Кроме определения стадии артериальной гипертонии на основании средних значений АД в диагнозе должно быть отражено наличие или отсутствие вторичных поражений периферических органов и факторы риска атеросклероза. Так, при сахарном диабете, АД = 142/94 мм. рт. ст. и гипертрофии левого желудочка диагноз должен быть: «Артериальная гипертония I ст. с вторичным поражением периферических органов (гипертрофия левого желудочка) и дополнительными факторами риска (сахарный диабет)». Такая классификация существенна для определения групп риска и выбора лечения.

Тактика ведения в зависимости от АД при первичном обследовании

АД при первичном обследовании, мм рт. ст. ^(а)		Тактика ^(б)
систолическое	диастолическое	
< 130	< 85	Повторное обследование в течение 2 лет
130—139	85—89	Повторное обследование в течение года ^(в)
140—159	90—99	Повторное обследование в течение 2 мес
160—179	100—109	Направить в лечебное учреждение в течение 1 мес
180—209	110—119	Направить в лечебное учреждение в течение 1 нед
≥ 210	≥ 120	Направить в лечебное учреждение немедленно

(а) В случае если систолическое и диастолическое АД соответствуют разным строкам данной таблицы, выбирают более активную тактику (например, при АД = 160/85 мм рт. ст. необходимо направить больного в лечебное учреждение в течение 1 мес).

(б) Тактика должна учитывать также значения АД в прошлом, наличие иных факторов риска атеросклероза и вторичного поражения периферических органов.

(в) Дать рекомендации по изменению образа жизни.

The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V); Arch. Intern. Med. 1993; 153:154.

Степень коронарного риска с учетом уровня АД, наличия основных ФР и состояния органов-мишеней.

✔ *Низкий суммарный риск:*

- люди молодого возраста с АГ I степени и одним ФР (например, курение) без поражения органов-мишеней.

✔ *Умеренный суммарный риск:*

- АГ II степени без ФР
- АГ I—II степени в сочетании с двумя ФР (например, курение и мягкая гиперхолестеринемия — $<6,5$ ммоль/л) без поражения органов-мишеней.

✔ *Высокий суммарный риск:*

- АГ III степени без ФР;
- Сочетание АГ I—II степени и трех ФР (например, курение, мягкая или умеренная гиперхолестеринемия и ожирение) или поражение органов-мишеней (например, гипертрофия левого желудочка, ретинопатия или МАУ).

✔ *Очень высокий суммарный риск:*

- АГ III степени + два-три ФР и/или поражение органов-мишеней;
- АГ I—II степени в сочетании с сахарным диабетом или ишемической болезнью сердца или инсультом.

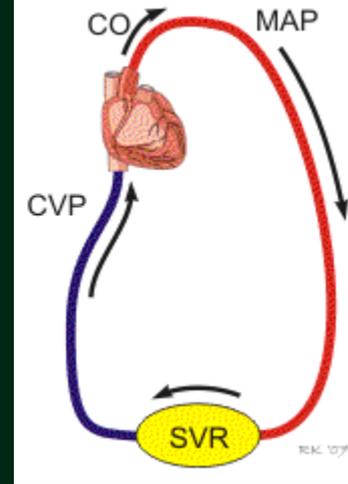


ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ





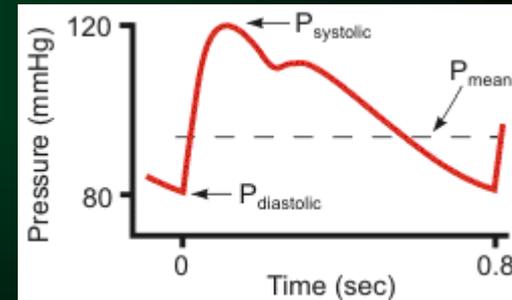
Среднее артериальное давление



$$САД = (МОК * ОПС) + ЦВД$$

САД - среднее артериальное давление
МОК – минутный объем кровообращения
ЦВД – центральное венозное давление

$$MAP \cong P_{dias} + \frac{1}{3} (P_{sys} - P_{dias})$$





АД важный, но не единственный показатель
кровообращения. МОК и ОПС важны тоже.

“Норма АД” = высокое ОПС x низкий МОК
(Кровопотеря, кардиогенный
шок)



“Норма АД” = Низкое ОПС x Высокий МОК
(Сепсис)



“Норма АД” = Норма ОПС x норма МОК
(Здоровый человек)



хеморецепция

барорецепция

Симпатическая регуляция

Медленная контрольная система

Na плазмы

альдостерон

Кора надпочечников

ЮГ клетки почек

ренин

ренин-субстрат

Ангиотензин-1

Преобразующий фермент

Ангиотензин-2

Повышение периферической симпатической активности

вазоконстрикция

Быстрая контрольная система

барорецепторы



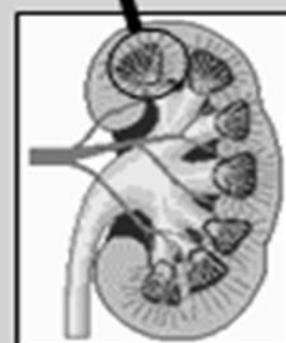
плазма крови

Хеморецепторы
(клетки macula densa почечных канальцев)

нефрон



Na+H₂O



Почечная канальцевая реабсорбция



Артериальная гипертензия



МОК

- ✓ Гипеволемия
 - Стеноз почечных артерий
 - Болезни почек
 - Гиперальдостеронизм
 - Гиперсекреция АДГ
 - Коарктация аорты
 - Беременность (преэклампсия)
- ✓ Стресс
 - Симпатическая активация
- ✓ Феохромацитома
 - Повышенные катехоламины

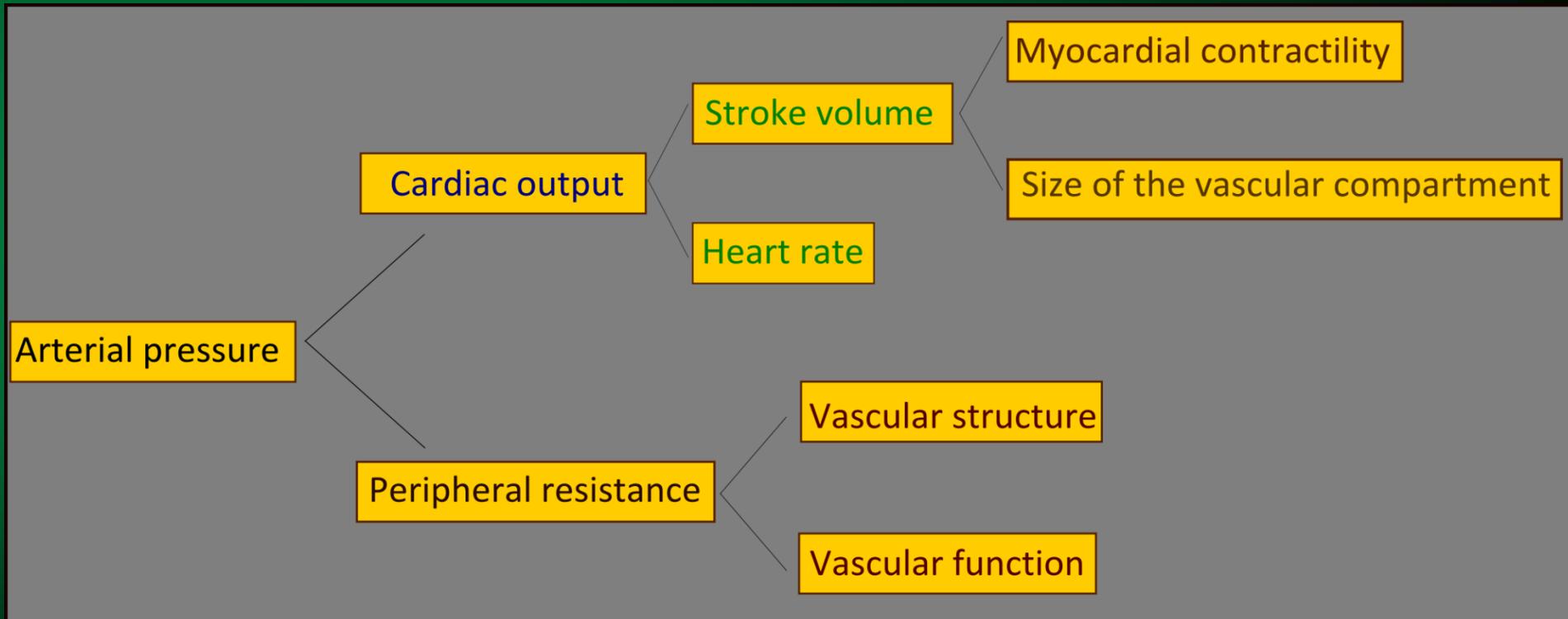


ОПС

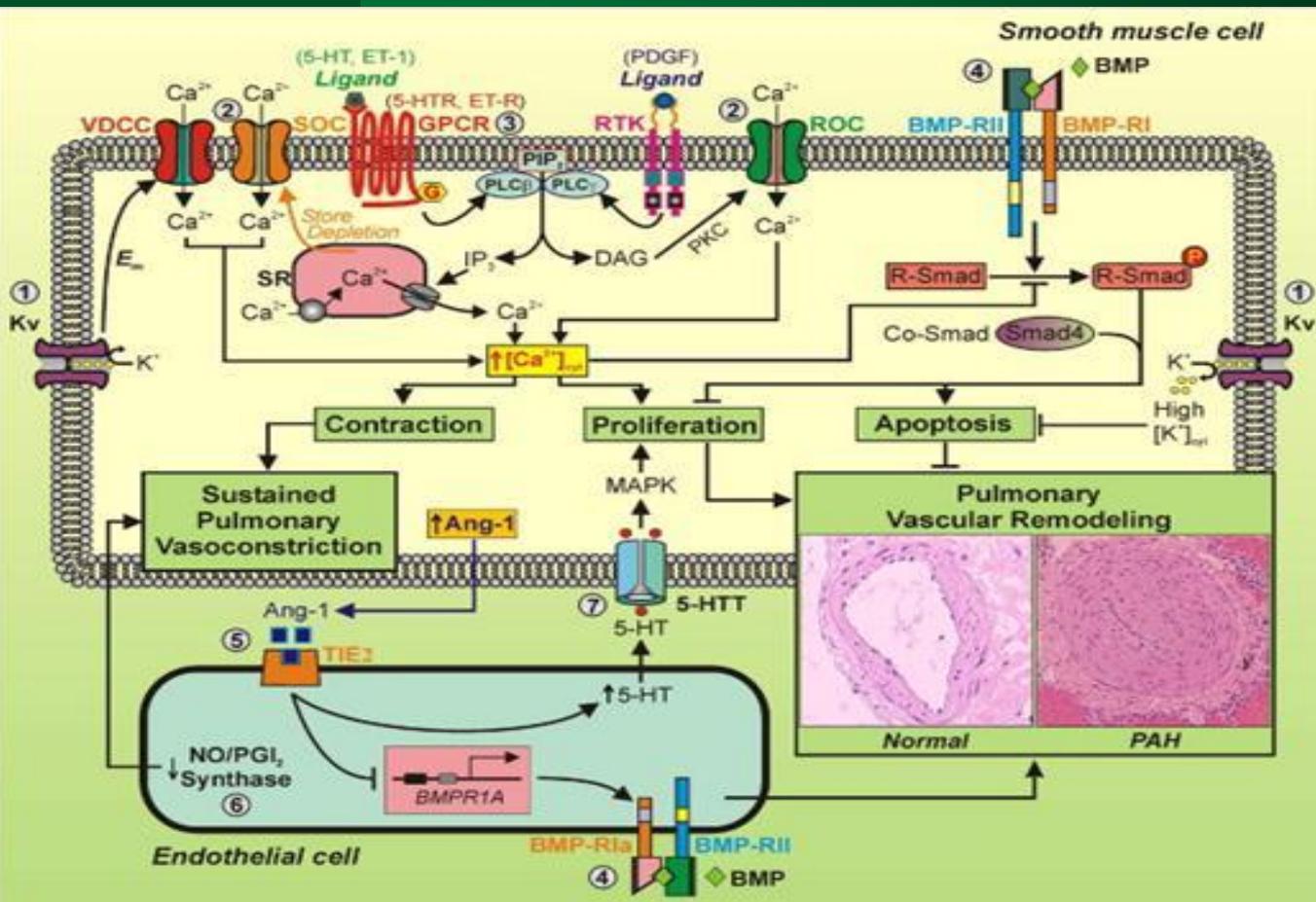
- ✓ Стресс
 - Симпатическая активация
- ✓ Атеросклероз
- ✓ Болезни почек
 - Повышение Ангиотензина II
- ✓ Феохромацитома
 - Повышенные катехоламины
- ✓ Тиреоидная дисфункция
- ✓ Диабет
- ✓ Церебральная ишемия



Основные моменты патогенеза



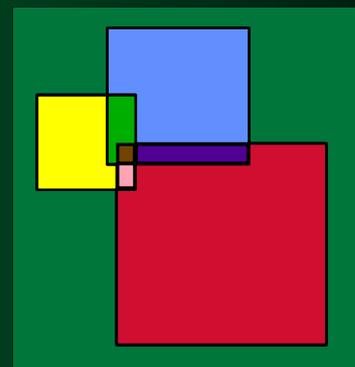
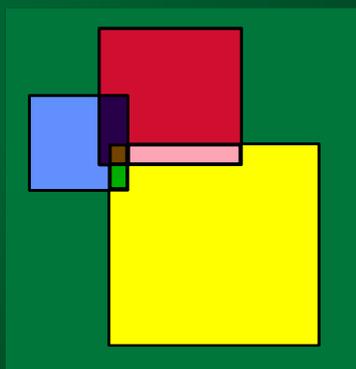
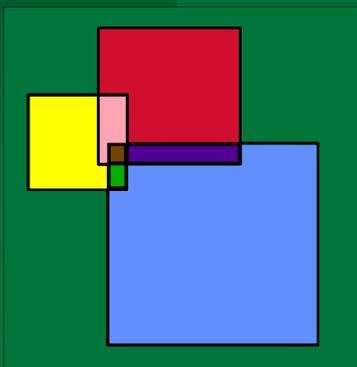
Молекулярная биология вазоконстрикции



5-HT indicates 5-hydroxytryptamine; 5-HTT, 5-HT transporter; Ang-1, angiopoietin; AVD, apoptotic volume decrease; BMP, bone morphogenetic protein; BMP-RI, BMP type I receptor; Ca²⁺, calcium ion; Co-Smad, common smad; cyt, cytosine; E_m, membrane potential; ET-1, endothelin-1; ET-R, endothelin receptor; GPCR, G protein-coupled receptor; K, potassium; Kv, voltage-gated potassium channel; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NO/PGI₂, nitric oxide/prostacyclin; PAEC, pulmonary arterial endothelial cell; PAH, pulmonary arterial hypertension; PASM, pulmonary artery smooth muscle; PDGF, platelet-derived growth factor; PIP₂, phosphatidylinositol biphosphate; PLC, phospholipase C; PKC, protein kinase C; ROC, receptor-operated calcium channel; R-Smad, receptor-activated smad signaling pathway; RTK, receptor tyrosine kinase; SOC, store-operated channel; SR, sarcoplasmic reticulum; TIE2, tyrosine-protein kinase receptor; TRPC, transient receptor potential channel; and VDCC, voltage-dependent calcium channel



Патофизиологические различия АГ у разных больных



-  Симпатическая НС
-  Ренин-ангиотензиновая система
-  Натрий объёмзависимый механизм



Основные цели лабораторного обследования больных с гипертензией

- ✓ Мониторинг течения АГ
 - маркеры поражения органов мишеней
 - маркеры других факторов риска
- ✓ Дифференциальный диагноз.
 - гипертоническая болезнь – симптоматическая гипертензия
- ✓ Контроль за лекарственной терапией

Исследования в плане оценки поражения органов-мишеней и выявления ФР:

- ✔ микроскопия мочевого осадка в общем анализе мочи (клетки крови и белок) и определение МАУ (скорость экскреции альбумина с мочой 30-300 мг/сут) помогают оценить состояние почек;
- ✔ по определению параметров липидного спектра крови можно судить о наличии дислипидемии (общий холестерин более 5 ммоль/л, триглицериды более 1,7 ммоль/л и холестерин липопротеинов высокой плотности менее 1 ммоль/л) — мощного ФР атеросклероза;
- ✔ небольшое повышение уровня креатинина в сыворотке крови (115—133 мкмоль/л у мужчин и 107-124 мкмоль/л у женщин) свидетельствует о начальных признаках почечной недостаточности;
- ✔ измерение концентрации мочевой кислоты в крови позволяет определить наличие гиперурикемии, часто имеющейся при АГ и приводящей к нефроангиосклерозу;
- ✔ ЭКГ в покое (признак Соколова — Лайона) и ЭхоКГ (индекс массы миокарда левого желудочка >125 г/м² для мужчин и >110 г/м² для женщин) важны для оценки функционального и анатомического состояния сердца — основного органа-мишени;
- ✔ осмотр глазного дна является рутинным методом для оценки состояния еще одного органа-мишени, поскольку гипертоническая ретинопатия проявляется в виде кровоизлияния или экссудатов, а также отека соска зрительного нерва.

Причины симптоматической артериальной гипертензии

- ✓ стеноз почечной артерии: артериальная гипертензия в возрасте до 30 лет или быстрое прогрессирование гипертензии после 50 лет, резистентность к лечению по трехлекарственной схеме, ухудшение функции почек на фоне лечения ингибитором АПФ, появление резистентности к ранее эффективным средствам;
- ✓ феохромоцитома: сердцебиение, потливость, приступы головной боли;
- ✓ тиреотоксикоз: сердцебиение, тремор, похудание, потливость, повышенный аппетит;
- ✓ потребление алкоголя более 60 мл в сутки;
- ✓ паренхиматозные заболевания почек;
- ✓ первичный гиперальдостеронизм: мышечная слабость (особенно после приема диуретиков), полиурия, полидипсия;
- ✓ коарктация аорты: холодные ступни, перемежающаяся хромота.



Лекарственные средства, повышающие АД:

- ✔ пероральные контрацептивы,
- ✔ амфетамины (анорексанты, противостудные средства),
- ✔ ингибиторы МАО (фенелзин, транилципромин, изокарбоксазид),
- ✔ трициклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, нортриптилин, имипрамин, доксепин),
- ✔ кокаин,
- ✔ кортикостероиды,
- ✔ препараты тиреоидных гормонов,
- ✔ циклоспорин,
- ✔ эпоэтин альфа;

Симптоматическая артериальная гипертония

- ✔ Определение: артериальная гипертония, имеющая установленную причину.
- ✔ Распространенность: 5—10% всех случаев артериальной гипертонии.
- ✔ Косвенные признаки
 - Данные анамнеза, физикального и лабораторного исследований указывают на симптоматическую артериальную гипертонию.
 - Резистентность к лечению по трехлекарственной схеме.
 - Усугубление артериальной гипертонии, первоначально поддающейся терапии.
 - Быстро прогрессирующая или злокачественная артериальная гипертония.
 - Отсутствие артериальной гипертонии в семейном анамнезе и диастолическое АД > 110 мм рт. ст.

Лабораторные данные

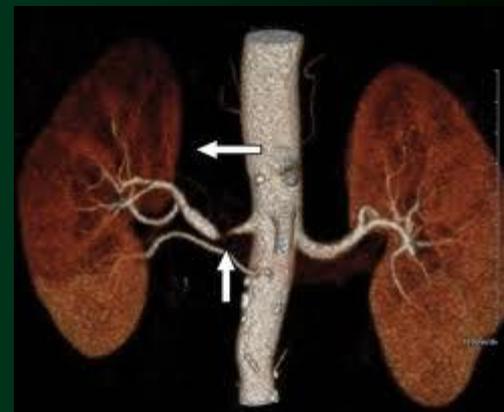
- ✓ Общий анализ крови (до лечения)
- ✓ уровень калия в сыворотке (до назначения диуретиков и для выявления первичного и вторичного гиперальдостеронизма)
- ✓ креатинин сыворотки (для выявления вторичного поражения почек и почечной гипертензии)
- ✓ глюкоза плазмы натощак
- ✓ общий холестерин (фактор риска атеросклероза)
- ✓ мочевая кислота (до назначения диуретиков)
- ✓ уровень кальция (до назначения диуретиков и для выявления гиперпаратиреоза)
- ✓ анализ мочи (для выявления вторичного поражения и паренхиматозных болезней почек)
- ✓ ЭКГ (для выявления вторичного поражения сердца).

Паренхиматозные заболевания почек

- ✔ Распространенность: наиболее частая причина симптоматической артериальной гипертензии (2—5% всех случаев) после пероральных контрацептивов.
- ✔ Этиология: чаще всего — хронический гломерулонефрит, гипертонический нефросклероз, диабетическая нефропатия. Непосредственная причина артериальной гипертензии — гиперволемия.
- ✔ Диагностика: УЗИ почек (двустороннее уменьшение и сморщивание почек), биопсия почек.
- ✔ Лечение. Медикаментозное лечение: петлевые диуретики (могут потребоваться высокие дозы). При резистентности можно применить ингибиторы АПФ и/или антагонисты кальция, затем альфа-адреноблокатор и/или лабеталол. Если необходимо более интенсивное лечение, можно добавить миноксидил. Для снижения АД в терминальной стадии почечной недостаточности могут потребоваться гемодиализ или трансплантация почки. Не назначать НПВС (подавляют синтез сосудорасширяющих почечных простагландинов), калийсберегающие диуретики и препараты калия.



Реноваскулярная гипертензия



- ✓ Распространенность: 1% всех случаев артериальной гипертензии, 20% всех случаев резистентной гипертензии у больных, не принадлежащих к черной расе, 30% всех случаев быстро прогрессирующей или злокачественной гипертензии у больных, не принадлежащих к черной расе. У негров реноваскулярная гипертензия встречается реже.
- ✓ Этиология
 - Атеросклероз: 2/3 всех случаев. Чаще — у мужчин среднего и пожилого возраста. Обычно поражается устье и проксимальная 1/3 почечной артерии.
 - Фибромышечная дисплазия: 1/3 всех случаев. Чаще — у молодых женщин. Обычно поражаются дистальные 2/3 почечной артерии.

В 25% случаев поражение носит двусторонний характер.

- ✓ Клиническая картина. Следует подозревать реноваскулярную гипертензию при начале в возрасте < 30 лет или быстром прогрессировании в возрасте > 50 лет; резистентности к лечению по трехлекарственной схеме; ухудшении почечной функции после назначения ингибиторов АПФ; возникновении резистентности при первоначальной хорошей реакции на лечение; злокачественной гипертензии; рецидивах отека легких; внезапном ухудшении почечной функции у больного с артериальной гипертензией; сосудистых шумах в эпигастрии, боковых и подвздошных отделах живота; распространенном атеросклерозе.

Клиническая картина

- ✔ Следует подозревать реноваскулярную гипертонию
- ✔ при начале в возрасте < 30 лет или быстром прогрессировании в возрасте > 50 лет;
- ✔ резистентности к лечению по трехлекарственной схеме;
- ✔ ухудшении почечной функции после назначения ингибиторов АПФ;
- ✔ возникновении резистентности при первоначальной хорошей реакции на лечение;
- ✔ злокачественной гипертонии;
- ✔ рецидивах отека легких;
- ✔ внезапном ухудшении почечной функции у больного с артериальной гипертонией;
- ✔ сосудистых шумах в эпигастрии, боковых и подвздошных отделах живота;
- ✔ распространенном атеросклерозе.

Реноваскулярная гипертензия.

Отборочные пробы.

- ✓ Каптоприловая проба: ставится на фоне обычного потребления натрия и в отсутствие терапии диуретиками и ингибиторами АПФ.
- ✓ За 3 дня до исследования все гипотензивные препараты по возможности отменяют. Перед выполнением пробы больной спокойно сидит в течение 30 мин; затем забирают кровь из вены для определения исходной АРП, дают каптоприл (50 мг внутрь в 10 мл воды) и через 60 мин снова забирают кровь на исследование АРП.
- ✓ Проба считается положительной, если АРП после стимуляции выше 12 нг/мл/ч, абсолютный прирост превышает 10 нг/мл/ч, а относительный прирост (по сравнению с исходным уровнем) — 150% (если исходный уровень ниже 3 нг/мл/ч — 400%). По данным изотопной ренографии выявляется снижение почечного кровотока или СКФ на 20% и более.



Диагностика:

- ✓ Почечная ангиография с определением активности ренина в почечных венах.
 - При одностороннем повышении активности ренина вероятность клинического улучшения после восстановления перфузии составляет 80—85%.
 - отсутствие такой асимметрии не может считаться надежным диагностическим критерием, и некоторые специалисты предпочитают осуществлять вместо этого исследования «пробную» баллонную дилатацию.
- ✓ Лечение. Восстановление кровотока в почечной артерии в 85% случаев приводит к снижению АД.

Первичный гиперальдостеронизм

- ▼ Распространенность: < 1% всех случаев артериальной гипертензии.
- ▼ Этиология: аденома надпочечников (60%), двусторонняя гиперплазия надпочечников (40%).
- ▼ Клиническая картина. Артериальная гипертензия с гипокалиемией: гипокалиемия может проявиться на фоне лечения диуретиками (в 75% случаев уровень калия сыворотки < 3,5 мэкв/л). Другие, непостоянные проявления: миалгия, судороги или мышечная слабость, полиурия, полидипсия, метаболический алкалоз, нарушение толерантности к глюкозе, множественные кисты почек.

Отборочные пробы

- ✓ Характерны АРП < 1 нг/мл/ч и отношение содержания альдостерона и АРП > 20 . Суточная экскреция калия у больного с гипокалиемией на фоне обычного потребления натрия (суточная экскреция натрия > 100 мэкв) и без приема препаратов калия и диуретиков.
- ✓ Если суточная экскреция калия меньше 30 мэкв, первичный гиперальдостеронизм можно исключить; в противном случае продолжают обследование по нижеприведенному плану.
- ✓ Диагностика.
- ✓ Суточная экскреция альдостерона, натрия и кортизола;
- ✓ АРП в положении стоя, уровень калия сыворотки.
- ✓ Отменить диуретики, восполнить запасы калия в организме и восстановить его нормальный уровень в сыворотке (на это могут потребоваться недели и месяцы).
- ✓ Назначают диету с высоким содержанием натрия или в/в введение 0,9% NaCl (2 л за 6 ч).
- ✓ Первичный гиперальдостеронизм диагностируют (при условии, что синдром Кушинга исключен), если содержание альдостерона в моче значительно повышено (на фоне высокого потребления натрия), либо уровень альдостерона в сыворотке в положении лежа после введения 0,9% NaCl превышает 100—200 нг/л (не происходит торможения выброса альдостерона).
- ✓ Для дифференциального диагноза аденомы и двусторонней гиперплазии надпочечников используют КТ.
- ✓ При неоднозначных результатах прибегают к МРТ или сцинтиграфии надпочечников с йодсодержащими производными холестерина. Если же и в этом случае диагноз неясен, проводят двустороннюю катетеризацию надпочечниковых вен (если уровень альдостерона различается менее чем в 2 раза, вероятен диагноз гиперплазии).



Синдром Кушинга

- ✓ Распространенность: < 1% всех случаев артериальной гипертонии.
- ✓ Этиология. В 70% случаев — гиперсекреция АКТГ гипофизом (болезнь Кушинга), обычно обусловленная аденомой гипофиза и сопровождающаяся двусторонней гиперплазией надпочечников. Прочие причины: аденома или рак надпочечников (15%), АКТГ-продуцирующие вненадпочечниковые опухоли (15%).
- ✓ Клиническая картина. Проявления разнообразны и включают ожирение туловища, лунообразное лицо, кровоподтеки, атрофию мышц, отеки, стрии, угри, гирсутизм, остеопороз, сниженную толерантность к глюкозе, гипокалиемию.

Синдром Кушинга



✓ Отборочные пробы

- Суточная экскреция свободного кортизола (синдром Кушинга вероятен, если ее величина превышает 100 мкг).
- Ночная дексаметазоновая проба: в полночь назначают 1 мг дексаметазона, в 8:00 определяют уровень кортизола в плазме. Если последний превышает 70 мкг/л, проводят пролонгированную дексаметазоновую пробу (см. следующий абзац).

Диагностика



Определяют исходный уровень АКТГ в плазме, затем проводят пролонгированную дексаметазоновую пробу. Для этого дексаметазон назначают по 0,5 мг в течение 2 сут каждые 6 ч, затем по 2 мг также в течение 2 сут каждые 6 ч. На вторые сутки после окончания введения каждой дозы измеряют уровень кортизола в плазме и свободного кортизола в моче.

- Опухоли надпочечников: никакие дозы дексаметазона не вызывают угнетения секреции кортизола; АКТГ в крови не обнаруживается.
- Синдром эктопической секреции АКТГ: никакие дозы дексаметазона не вызывают угнетения секреции кортизола; уровень АКТГ повышен.
- Болезнь Кушинга (гиперсекреция АКТГ гипофизом, двусторонняя гиперплазия надпочечников): секреция кортизола не подавляется низкими, но подавляется высокими дозами дексаметазона менее чем на 50% по сравнению с исходным уровнем; уровень АКТГ нормальный или повышенный. Примерно в 10% случаев при болезни Кушинга характерного подавления секреции кортизола не происходит; примерно в 5% случаев наблюдается подавление секреции кортизола при синдроме эктопической секреции АКТГ.



Феохромоцитома

- ✓ Распространенность: < 1% всех случаев артериальной гипертонии.
- ✓ Этиология. Более чем в 80% случаев — одиночная доброкачественная опухоль надпочечника, продуцирующая норадреналин. В 10% феохромоцитомы бывают злокачественными, в 10% — двусторонними и в 10% прослеживается семейная предрасположенность (в этих случаях феохромоцитома является частью МЭН типа ПА (медуллярный рак щитовидной железы, гиперплазия паращитовидных желез) или типа ПБ (невромы слизистых)).
- ✓ Клиническая картина. В 50% случаев артериальная гипертония носит постоянный, в 50% — кризовый характер. В отдельных случаях гипертонии вообще нет. Бывают приступы сердцебиения, головная боль, потливость,

Феохромоцитома

Отборочные пробы

- ✓ Суточная экскреция метанефринов $> 1,3$ мг. Возможны ложноположительные результаты, особенно если больной принимает симпатомиметики, ингибиторы МАО (фенелзин, транилципромин) или лабеталол. Наблюдались ложноотрицательные результаты после применения рентгеноконтрастных препаратов, содержащих метилглюкамин (Ренографин, Гипак).

Феохромоцитома

Отборочные пробы

- ✓ Уровень катехоламинов в плазме > 2000 пг/мл. Если этот показатель составляет 500—2000 пг/мл, используют клонидиновую пробу.
- ✓ Перед забором крови больной должен находиться в покое по меньшей мере в течение 30 мин.
- ✓ В межкризовом периоде с нормальным АД уровень катехоламинов в плазме может быть нормальным.
- ✓ Перед проведением анализа необходимо получить консультацию из специализированной лаборатории о методике забора крови, об обращении с кровью и ее хранении, а также о лекарственных средствах, прием которых может повлиять на результаты.
- ✓ Многие острые состояния (инфаркт миокарда, диабетический кетоацидоз, шок, инсульт) а также хронические заболевания (гипотиреоз, язвенная болезнь, депрессия, ХОЗЛ, сердечная недостаточность) могут сопровождаться повышением уровня катехоламинов в плазме и ложноотрицательными результатами.



Феохромоцитома

Диагностика

- ✓ Клонидиновая проба. Если уровень катехоламинов в плазме через 3 ч после приема 0,3 мг клонидина не снижается более чем на 50%, то это свидетельствует о феохромоцитоме. Прием клонидина может вызвать выраженную гипотонию.
- ✓ Определение локализации опухоли. В 90% случаев опухоль удастся обнаружить при КТ. К другим методам относятся сцинтиграфия с ^{131}I -метайодбензилгуанидином и селективная ангиография с определением регионального содержания катехоламинов.

Коарктация аорты

- ✔ Распространенность: < 0,1—1% всех случаев артериальной гипертонии.
- ✔ Этиология. Врожденное сужение аорты ниже места отхождения левой подключичной артерии, дистальнее места прикрепления артериальной связки. Сужение может быть локальным или протяженным.
- ✔ Клиническая картина. Возможны жалобы на похолодание стоп и перемежающуюся хромоту. При физикальном исследовании: АД на руках выше, чем на ногах, дрожание над выемкой грудины, систолический шум, лучше всего прослушивающийся по задней поверхности грудной клетки слева, в большинстве случаев — отсутствие пульса на бедренной артерии. На рентгенограмме — узурация ребер (из-за повышенного коллатерального кровотока по межреберным артериям) и деформация дуги аорты, напоминающей по форме цифру 3. Аортальный клапан в 1/3 случаев — двустворчатый. К осложнениям относятся сердечная недостаточность, эндокардит, инсульты.
- ✔ Течение. Без хирургической коррекции 80% больных умирают от осложнений артериальной гипертонии. В исследовании, включавшем 200 больных, умерших во времена, когда хирургической коррекции порока не проводилось, оказалось, что в большинстве случаев смерть наступала на 2—4-м десятилетии жизни от поражения сердца (50%), внутричерепных кровоизлияний (спонтанных или вызванных разрывом аневризмы церебральных артерий; 13%) или разрыва аорты (> 20%) (Am. Heart J. 1928; 3:392, 574).
- ✔ Диагностика: аортография.

Акромегалия

- ✔ Распространенность: $< 0,1—0,2\%$ всех случаев артериальной гипертензии.
- ✔ Этиология: обычно — аденома гипофиза, продуцирующая СТГ.
- ✔ Клиническая картина. Утолщение мягких тканей, увеличение конечностей, суставные боли, нарушение толерантности к глюкозе, макроглоссия. Сердечно-сосудистые нарушения включают артериальную гипертензию (обычно нетяжелую), кардиомегалию, раннее возникновение ИБС, аритмии, дилатационную кардиомиопатию, сердечную недостаточность (в 10—20% случаев).



Отборочные пробы

- ✔ Повышенный уровень инсулиноподобного фактора роста (соматомедина С). После постановки диагноза акромегалии необходимо проверить уровень других гормонов гипофиза. Если АД повышено, исключить феохромоцитому и первичный гиперальдостеронизм. При наличии тахикардии или мерцательной аритмии исключить тиреотоксикоз.
- ✔ Диагностика. СТГ-ингибирующий глюкозный тест. Акромегалия вероятна, если через 2 ч после приема 100 г глюкозы уровень СТГ превышает 2 нг/мл.
- ✔ Лечение. Метод выбора — трансфеноидальное удаление опухоли. В качестве адъювантной терапии часто используют стимулятор дофаминовых рецепторов бромкриптин, аналог соматостатина длительного действия октреотид и облучен

Первичный гиперпаратиреоз

- Распространенность: < 0,1—0,2% всех случаев артериальной гипертонии.
- Этиология. Одиночная аденома (70%), гиперплазия всех четырех паращитовидных желез (10%; обычно носит семейный характер и является одним из проявлений МЭН типа I и II), рак (< 5%).
- Клиническая картина. Заболевание часто бессимптомное. В 10—20% случаев его обнаруживают случайно — после биохимического анализа крови. Первым проявлением часто служит гиперкальциемия после начала терапии диуретиками. Прочие симптомы могут включать утомляемость, слабость, почечные нарушения (полиурия, никтурия, мочекаменная болезнь; 50% случаев), слабость проксимальных групп мышц и артрит.



Диагностика

- ✔ Повышение уровня кальция и ПТГ в сыворотке. В норме гиперкальциемия приводит к снижению уровня ПТГ.
- ✔ Лечение. Метод выбора — паратиреоэктомия. Хотя после операции артериальная гипертензия может сохраниться, образование почечных камней прекращается, и наступает реминерализация костей у больных с нарушенным костным метаболизмом. Нередко встречается послеоперационная гипокальциемия, для неотложного устранения которой в/в вводят препараты кальция, а затем назначают длительный прием витамина D и препаратов кальция внутрь. Единого мнения о том, как лечить пожилых и больных с незначительным повышением уровня кальция в сыворотке (оперативное или консервативное лечение), нет. Если избрано консервативное лечение, то тиазидные диуретики противопоказаны (возможно еще большее повышение уровня кальция в сыворотке).

