

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.

Атеросклероз.

Патология сосудистого тонуса.

(часть I)

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.

(практическое занятие, 4 часа)

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: уметь объяснить современные аспекты этиологии, сано- и патогенетические механизмы атеросклероза —одного из основных факторов риска ишемической болезни сердца и нарушений сосудистого тонуса. Сформировать представление о патологических состояниях в сердечно-сосудистой системе на фоне гипер- и гипотензий. Дать патофизиологическое обоснование способов их комплексной коррекции или терапии в соответствии с патогенетическими особенностями.

КОНКРЕТНЫЕ ЦЕЛИ ЗАНЯТИЯ:

ЗНАТЬ:

1. Основные аспекты физиологии сосудов и регуляции сосудистого тонуса в организме.
 - 1.1. Роль сосудистого эндотелия в норме и патологии
 - 1.2. Регуляция сосудистого тонуса.
2. Современные аспекты патогенеза и терапии атеросклероза.
3. Артериальные гипертензии.
 - 3.1. Патогенез АГ.
 - 3.2. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе сосудистых поражений при артериальной гипертензии
4. Первичная артериальная гипертензия
5. Симптоматические гипертензии.
 - 5.1. Понятие о метаболическом синдроме.
 - 5.2. АГ при климактерических состояниях.
6. Этапы диагностики больных с АГ
7. Хрономедицинский подход к диагностике и лечению АГ
8. Артериальные гипотензии.

УМЕТЬ:

1. Анализировать данные клинико-лабораторных исследований и прогнозировать риск развития атеросклероза и его осложнений.
2. Уметь обосновывать принципы терапии атеросклеротических поражений. Решать ситуационные и типовые задачи.
3. Уметь грамотно интерпретировать результаты обследования сердечно-сосудистой системы, дифференцировать по патогенезу гипер- и гипотензии.
4. Дать патофизиологическое обоснование тактики лечения нарушений сосудистого тонуса.

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ

(для самоподготовки)

Тонус кровеносных сосудов, функциональное состояние сосудистой стенки, их адаптационные изменения имеют чрезвычайно важное значение для приспособления кровообращения к меняющимся потребностям организма. Сосудистый тонус в значительной степени определяет один из параметров функции кровообращения, а именно - **артериальное давление (АД)**. Величина АД зависит от многих обстоятельств, но в основном определяется двумя факторами: количеством крови, которое нагнетает сердце в артериальную систему в единицу времени, и сопротивлением, которое кровоток встречает в сосудах (сосудистым тонусом). Кроме того, огромное значение в последнее время придается и роли самого сосудистого эпителия в реализации патологических эффектов. Эти факторы взаимосвязаны и подвержены влиянию многих регулирующих механизмов.

Роль сосудистого эндотелия в норме и патологии

Общая площадь поверхности сосудистого эндотелия > 4000 кв. м, общая масса > 1800 г, число клеток 1×10^{12} . Основная функция эндотелия – поддержание равновесия противоположных процессов:

- Вазодилатация/вазоконстрикция.
- Регуляция сосудистой проницаемости.
- Регуляция адгезии лейкоцитов.
- Противовоспалительные/провоспалительные реакции.
- Регуляция тромбоцитарно-сосудистых взаимодействий.
- Антитромботические/протромботические реакции.
- Антиоксидантное/ прооксидантное действие.
- Ингибирование/стимуляция пролиферативных процессов.
- Ремоделирование сосудов.

Таблица 6.

Процессы, которые регулируются факторами, вырабатываемыми эндотелием

Тонус сосудов	
Вазодилататоры	Вазоконстрикторы
Оксид азота, гиперполяризующий фактор, простациклин, натрийуретический пептид типа С	Эндотелин, АТ II, Тромбоксан A_2 , Простагландин F_2
Факторы роста	
Ингибиторы	Стимуляторы
Оксид азота, простациклин, натрийуретический пептид типа С	Супероксидные радикалы, эндотелин, АТ II
Воспаление	
Ингибиторы	Стимуляторы
Оксид азота	Супероксидные радикалы, фактор некроза опухоли- α
Гемостаз и тромболизис	
Антитромботические	Протромботические
ТАП	Ингибитор ТАП

Роль СДЭ в патогенезе сосудистых поражений при АГ.

Нарушения функции эндотелия при АГ

- Увеличение экспрессии и продукции ингибитора активатора плазминогена типа 1.
- Увеличение экспрессии, синтеза и содержания в плазме эндотелина-1.
- Уменьшение высвобождения простациклина.
- Увеличение разрушения эндотелий-продуцируемых факторов релаксации (оксид азота) и снижение чувствительности к оксиду азота.
- Угнетение фибринолиза.
- Стимуляция прокоагулянтной активности клеток эндотелия.
- Увеличение уровня тромбомодулина поверхности клеток эндотелия.
- Нарушение гликозилирования фибрина.

Стимуляция высвобождения супероксидных радикалов

В 1998 году, после получения Нобелевской премии в области медицины Ф. Мурадом, Р. Фуршготом и Л. Игнарро, была сформирована теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований в области АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний [ССЗ] – разработке участия эндотелия в патогенезе ССЗ и способов эффективной коррекции его дисфункции: важнейшим событием стало раскрытие ключевой регулирующей роли NO в регуляции сердечно-сосудистых реакций – нормального сосудистого тонуса, поддержания нормальной структуры сосудистой стенки, баланса протромботических и антитромботических реакций, воспаления. Нарушение функции эндотелия (дисфункция эндотелия) выражается, прежде всего, в снижении синтеза NO и повышении базального тонуса сосудов, повышении ОПСС и нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации и вазоконстрикторным реакциям.

Очевидно, что СДЭ, сопровождающаяся дефицитом NO и повышением экспрессии факторов роста БАВ и протеиназ матрикса, приводит к изменению структуры сосудистой стенки или сосудистому ремоделированию. Это выражается в утолщении средней оболочки сосуда, уменьшению просвета и внеклеточного матрикса. Гиперплазия и гипертрофия ГМК увеличивает степень вазоконстрикторного ответа на нейрогормональную стимуляцию, повышает ОПСС и является, таким образом, фактором, стабилизирующим АГ. В крупных сосудах снижается эластичность стенки, толщина которой увеличивается, наступает лейкоцитарная инфильтрация, что предрасполагает, в свою очередь, к развитию и прогрессированию атеросклероза. Очевидно, что гипертоническое и связанное с ним атеросклеротическое ремоделирование сосудов неизбежно реализуется в нарушении их функции и заканчивается типичными осложнениями АГ и атеросклероза – инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, почечной недостаточностью.

Гиперлипидемия традиционно признается основной причиной атеросклероза. Исходя из липидной теории, атеросклероз и тромбоз рассматривались как изолированные явления, а отложения липопротеидов низкой плотности в интима сосуда считались иницирующим фактором. При этом, с 1976 года известно, что атеросклероз начинается именно с эндотелиального повреждения. Дальнейшее уточнение значения эндотелия, играющего сложную роль посредника между ГМК и клеточными элементами крови – лимфоцитами, моноцитами, тромбоцитами, привело к пониманию, что фактором, иницирующим процесс атерогенеза в сосудах – является свободнорадикальное окисление ЛП. Окисленные липиды, присутствующие в ЛПНП, активируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, способствуют их миграции в субэндотелиальное пространство и трансформации в макрофаги. Макрофаги продуцируют цитокины и супероксиданион, который окисляет NO до NO^3 и угнетает эндотелий-зависимое расслабление. Цитокины же индуцируют экспрессию iNOS в гладкомышечных клетках,

что приводит к истощению субстрата NOS L-аргинина и уменьшению его доступности для eNOS, а также к ряду токсических эффектов избытка NO, которые уже упоминались выше. При наличии гиперхолестеринемии эндотелий-зависимое расслабление снижено не только в поврежденных и неповрежденных участках коронарных артерий, но и в артериях предплечья, в которых атеросклеротические поражения вообще не развиваются. Снижение уровня холестерина улучшает продукцию NO и функцию эндотелия как в коронарных, так и в периферических резистивных артериях.

В экспериментах на кроликах с гиперхолестеринемией была продемонстрирована четкая корреляция между развитием атероматозного утолщения интимы и СДЭ, причем нарушение эндотелий-зависимого расслабления предшествовало утолщению интимы. Аналогичная закономерность наблюдалась и в отсутствие гиперхолестеринемии; в этих экспериментах развитие неоинтимы вызывали наложением манжеты на сонную артерию. Интересно отметить, что нарушения продукции эндотелиального NO и эндотелий-зависимых реакций были выражены в той же степени и в контрлатеральном сосудистом русле.

Потеря эндотелиального слоя или развившаяся СДЭ, в свою очередь, приводит к дальнейшему снижению выработки NO, в норме ингибирующего ключевой фактор развития атеросклеротической бляшки – пролиферацию и миграцию клеток и соединительной ткани и прогрессированию атеросклероза.

NO является активным регулятором процесса тромбообразования: при агрегации тромбоцитов включается NO-зависимый механизм отрицательной обратной связи, ограничивающий этот процесс. Первое звено этого механизма состоит в высвобождении NO, ингибирующего агрегацию и адгезию, из самих агрегирующих тромбоцитов. Второе звено представляет собой взаимодействие между тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Агрегирующие тромбоциты высвобождают АДФ, который активирует эндотелиальную NO-синтазу (eNOS). Образующийся эндотелиальный NO предупреждает агрегацию тромбоцитов и противодействует вазоконстрикторному эффекту тромбоксана A_2 и серотонина, которые продуцируются тромбоцитами. В условиях дефицита эндотелиального NO этот защитный механизм не работает, и, соответственно, создаются условия, способствующие вазоконстрикции, тромбозам и ишемии.

Следовательно, снижение продукции NO в поврежденном эндотелии способствует агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов, вазоконстрикции и дальнейшему прогрессированию атеросклероза и развитию тромбоза. Таким образом, эндотелий является объединяющим звеном между метаболическими и морфологическими нарушениями в современной концепции атеротромбоза.

Патогенетические механизмы участия дефицита эндотелиального NO в развитии и прогрессировании ишемии миокарда при атеросклерозе и АГ, включают в себя недостаточную вазодилатацию или парадоксальную вазоконстрикцию, повышение ОПСС, склонность к констрикторным реакциям, усиление агрегации и адгезии тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

Клинические последствия дисфункции эндотелия

Дефицит эндотелиального NO и дисфункция эндотелия обнаруживаются при заболеваниях и факторах риска, способствующих развитию ИБС, таких как АГ, атеросклероз, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, пожилой возраст, курение. Dzau et Gibbons удалось сформулировать, что хронический дефицит продукции NO в эндотелии сосудов является причиной ДЭ, которая приводит к принципиальным клиническим последствиям [Gibbons GH.,1994]. Дефицит эндотелиального оксида азота и его маркер – ДЭ – ранние и необходимые предвестники сердечно-сосудистого ремоделирования. При развитии сосудистого поражения по сценарию АГ дефицит NO приводит к развитию морфологических изменений по типу гипертонического ремоделирования, а при преимущественном развитии атеросклероза ускоряет цикл развития атеросклеротической

бляшки (активно участвуя на всех его этапах) от липидного пятна до трещины атеросклеротической бляшки и развития атеротромбоза. Степень межклеточного взаимодействия и изменения артерий при атеросклерозе и гипертоническом ремоделировании может быть различной и зависеть от активности факторов риска [ФР] – дислипидемии, артериальной гипертонии, курения, сахарного диабета или гомоцистеинемии. Но эти изменения как правило включают в себя нарушения эндотелиальной функции от минимальных изменений морфологии эндотелиальной клетки до диагностируемой дисфункции эндотелия [ДЭ] и потери эндотелиальной выстилки.

Хорошо известно, что атеросклероз и ремоделирование сосудистого русла клинически ассоциируются со стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ), нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторными ишемическими атаками (ТИА), ишемическим поражением нижних конечностей – уже поздними проявлениями атеросклероза и ремоделирования сосудистого русла. К сожалению, именно на этом этапе обычно и сосредоточены усилия практических врачей. В свете вышеизложенного материала, становится понятной необходимость разработки практически доступных и воспроизводимых методов диагностики ДЭ, что, в свою очередь, требует изучения связи СДЭ с ФР ССЗ и новых путей ее коррекции.

Итак, сосудистый эндотелий представляет собой не просто пассивную атромбогенную полупроницаемую мембрану, но играет активную роль в регуляции гемостаза, а развивающаяся под влиянием факторов риска ССЗ дисфункция эндотелия влияет на прогноз больного с ИБС. Главным признаком дисфункции эндотелия при ИБС является инверсия реакции коронарных артерий на ацетилхолин – возникновение вазоконстрикции вместо эндотелий-зависимого расслабления, характерного для нормальных сосудов. При этом сосуды сохраняют нормальное расслабление в ответ на эндотелий-независимые вазодилататоры, например, нитропруссид натрия или нитроглицерин. Дисфункция эпикардальных артерий сама по себе вносит лишь небольшой вклад в нарушения коронарного кровотока, поскольку перфузия миокарда регулируется в основном на уровне микрососудов диаметром менее 200 мкм. Однако в сочетании с нарушениями коронарной микроциркуляции дисфункция крупных коронарных артерий может приводить к транзиторной ишемии кардиомиоцитов, желудочковой дисфункции и, в конечном счете, к развитию ишемической.

Регуляция сосудистого тонуса

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АД

1. МЕХАНИЗМЫ НЕМЕДЛЕННОЙ РЕГУЛЯЦИИ АД (СЕКУНДЫ)

◆ Каротидные барорецепторы

Повышение АД (растяжение стенки) приводит к стимуляции каротидных барорецепторов с последующим торможением центральных симпатических импульсов из сосудодвигательного центра. В результате:

- ↓ симпатическое влияние на артериолы и снижается ОПСС (постнагрузка);
- ↓ симпатическое влияние на вены и ↓ давление наполнения миокарда (преднагрузка);
- ↓ симпатический и повышается парасимпатический тонус в миокарде, что сопровождается замедлением ЧСС и снижением сократимости;
- незначительно ингибируется секреция АДГ (вазопрессин). При снижении АД это влияние уменьшается и, соответственно, ↑ высвобождение АДГ. В случаях тяжелой гипотонии вазоконстрикторное действие АДГ становится особенно важным. В целом, антидиуретическое действие вазопрессина является компонентом отсроченных механизмов снижения повышенного АД.
- Через барорецепторную дугу реализуются различные механизмы, каждый из которых может быть активирован независимо и изолированно от других в зависимости от

определенных обстоятельств. Уменьшение растяжения сосудистой стенки ведет к снижению барорецепторной активности.

◆Хеморецепторы

Хеморецепторная система регулируется сосудодвигательным центром, а также содержанием кислорода и углекислого газа. Снижение АД и парциального давления кислорода, с одной стороны, и повышение парциального давления углекислого газа, с другой, приводят:

- к повышению симпатического тонуса артериол мышечной ткани;
- повышению тонуса блуждающего нерва и уменьшению ЧСС.

ЦНС реагирует на ишемию или изменение парциального давления углекислого газа в кровеносном русле аналогичным хеморецепторам образом.

2. СРЕДНЕСРОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АД (МИНУТЫ, ЧАСЫ) -

◆Системная (циркулирующая) РАС (схема 1, табл.)- секреция ренина из юкстагломерулярного аппарата изменяется при:

- активации барорецепторов афферентных артериол на снижение АД (усиливается)
- воздействии на плотное пятно в обратной зависимости от концентрации хлорида в восходящей части петли нефрона.
- активации почечных симпатических нервных окончаний, а также сопровождается повышением симпатического выброса по другим механизмам, включая аортальные барорецепторы.

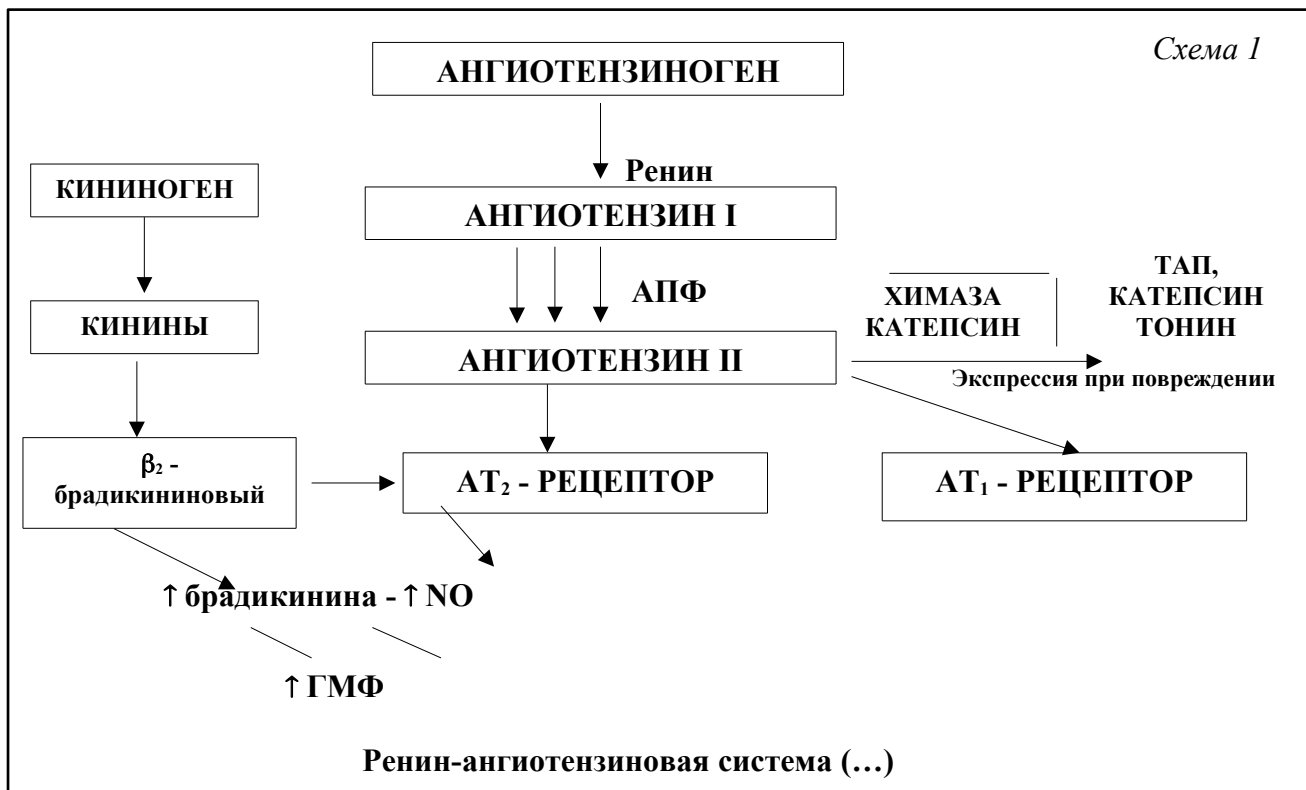


Таблица 1

Физиологические последствия воздействия АПГ на АТ₁- и АТ₂-рецепторы

АТ ₁ -рецепторы	АТ ₂ -рецепторы
Вазоконстрикция Повышение внутриклубочкового давления вследствие констрикции эфферентных артериол Стимуляция синтеза и секреции альдостерона и кортизола Усиление реабсорбции Na и воды в кишечнике и проксимальных почечных канальцах Стимуляция высвобождения аргинин-вазопрессина Стимуляция жажды Усиление высвобождения норадреналина из окончаний ганглионарных симпатических волокон Повышение активности центрального звена СНС Снижение тонуса блуждающего нерва Сокращение кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры матки, кишечника Гипертрофия кардиомиоцитов, развитие миокардиофиброза Пролиферация ЭК, ГМК и фибробластов в сосудистой стенке Пролиферация мезангиальных клеток в почечных клубочках Высвобождение простагландина E ₂ Торможение синтеза ангиотензиногена в печени Торможение секреции ренина	Вазоконстрикция Натрийуретическое действие Высвобождение NO и простагландин ↓ активности коллагеназы Дифференцировка и рост эмбриональных тканей Стимуляция апоптоза Торможение пролиферации эндотелиальных клеток и другие антипролиферативные эффекты

◆ **Локальные РАС** (вопрос о значимости локальных РАС в краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных механизмах регуляции АД остается открытым)

- обнаруживаются в сосудах, сердце, головном мозге, почках, надпочечниках, яичках.
- функционируют независимо от системной РАС, за исключением ренина, который в ряде случаев может быть извлечен только из циркулирующей крови.

◆ Антидиуретический гормон

- Секреция АДГ увеличивается при уменьшении ОЦК. Этот механизм реализуется через барорецепторы гипоталамуса.
- Повышение АД приводит к уменьшению секреции АДГ путем воздействия на барорецепторную активность с угнетением гипоталамических АДГ-рилизинг-нейронов.
- Секреция АДГ увеличивается при повышении осмолярности плазмы (немедленная реакция) и уменьшении ОЦК (более выраженная реакция).
- АДГ способствует реабсорбции воды в дистальном отделе собирательной трубки нефрона. Этот механизм, не сопровождающийся задержкой натрия, малоэффективен для повышения внутрисосудистого объема, так как задержанная вода распределяется по всему организму и лишь небольшая часть сохраняется во внутрисосудистом русле. (Уровень АДГ у афро-американцев в 2–3 раза выше, чем у представителей белой расы. Повышение АД, обусловленное действием АДГ, эффективно устраняют антагонисты кальция).

◆ Капиллярная фильтрация

При повышении АД некоторое количество жидкости проходит капиллярный барьер и проникает в интерстициальное пространство, что приводит к уменьшению ОЦК.

3. ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АД (ДНИ, НЕДЕЛИ)

(несмотря на то, что на активацию этих механизмов требуется больше времени, их вклад в регуляцию АД значительно существеннее, чем краткосрочных механизмов)

◆ Объемно-почечный механизм (часы, дни)

- Повышение АД приводит к повышению экскреции натрия и воды (диурез давлением).
- Действие АДГ не ограничивается краткосрочной регуляцией АД. Этот гормон вовлечен и в механизмы долгосрочной регуляции АД, продолжая консервацию воды на протяжении всего периода действия стимула.

◆ Вегетативная нервная система. Нейротрансмиттеры.

Адреналин (реализует свое действие через адренорецепторы, приводит к увеличению ЧСС, не влияет существенно на уровень АД)

Норадреналин (основной трансмисмиттер большинства симпатических постганглионарных нервных окончаний, но некоторые симпатические постганглионарные волокна выделяют ацетилхолин или дофамин) - реализует свое действие через α_1 -, α_2 -адренорецепторы, приводит к повышению АД без изменения ЧСС.

Ацетилхолин (основной трансмисмиттер в ганглиях СНС, в соматических нервно-мышечных соединениях и парасимпатических постганглионарных нервных окончаниях).

Дофамин (важный постганглионарный симпатический трансмисмиттер в кровеносных сосудах почек).

Таблица 2

Основные последствия стимуляции- α адренорецепторов

Альфа ₁ -адренорецепторы	Альфа ₂ -адренорецепторы
Констрикция артерий	Констрикция артерий
Констрикция вен	Констрикция вен
Гликогенолиз в печени	Снижение активности САС
Эякуляция	Повышение тонуса блуждающего нерва
Гипертриглицеридемия за счет торможения активности	Высвобождение оксида азота
	Уменьшение саливации

липопротеидной липазы – фермента, расщепляющего триглицериды до свободных жирных кислот	Торможение баро- и хеморефлекторной функции каротидного клубочка Уменьшение секреции инсулина, торможение липолиза, уменьшение секреции ренина Увеличение реабсорбции Na и воды в проксимальных канальцах Секреция соматотропного гормона Стимуляция агрегации тромбоцитов Стимуляция реабсорбции Na и воды в кишечнике
---	--

Таблица 3. Эффекты стимуляции и блокады α -адренорецепторов

Стимуляция α_1-адренорецепторов	Блокада α_1-адренорецепторов
Стимуляция миокарда (с повышением сократимости, УО, СВ, тахикардией, повышением автоматизма и атриовентрикулярной проводимости) Секреция ренина Усиление расщепления свободных жирных кислот	Снижение сократимости миокарда, уменьшение СВ, брадикардия, снижение атриовентрикулярной проводимости, автоматизма Уменьшение секреции ренина Уменьшение высвобождения свободных жирных кислот
Стимуляция α_2-адренорецепторов	Блокада α_2-адренорецепторов
Бронходилатация Вазодилатация Стимуляция гликонеогенеза (печень, скелетная мускулатура) и продукции лактата Высвобождение инсулина Расслабление гладкой мускулатуры, включая миометрий Стимуляция скелетной мускулатуры: тремор	Бронхоконстрикция Вазоконстрикция Угнетение гликогенолиза: нарушение метаболизма глюкозы Угнетение высвобождения инсулина: гипергликемия Усиление сократимости миометрии Уменьшение тремора

Рецепторы РАС

Идентифицировано 4 типа АТ-рецепторов – АТ₁-, АТ₂-, АТ₃-, АТ₄. Предполагают, что в регуляции АД принимают участие АТ₁- (преимущественно АТ_{1А} и АТ₂-рецепторы.

Сочетание высокой скорости кровотока и большой поверхности соприкосновения крови с сосудистой стенкой наблюдается в артериолах, из-за чего на это звено сосудистого русла приходится большая часть периферического сопротивления. Поэтому АД на всем протяжении от аорты до артериол падает со 120 до 80 мм рт. ст., а на несоизмеримо более коротком отрезке артериол - с 80 до 40-20 мм рт. ст. Вместе с тем артериолы - наиболее активные в вазомоторном отношении части сосудистого русла, поэтому при повышении тонуса артериол АД возрастает, при снижении - падает. Все нарушения сосудистого тонуса делятся на **гипертонические и гипотонические состояния**.

Атеросклероз – основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Атеросклероз венечных артерий является наиболее частой причиной инфаркта миокарда. По данным вскрытий, выраженный атеросклероз венечных сосудов обнаруживается в 89-98 % случаев инфаркта (Н. Н. Аничков, А. И. Струков). Атеросклеротические изменения могут вызывать инфаркт миокарда по следующим причинам:

- 1) сами атеросклеротические бляшки суживают просвет коронарных сосудов и мешают нормальному поступлению крови к сердечной мышце;
- 2) в условиях атеросклероза легче образуются тромбы;
- 3) атеросклеротические бляшки могут изъязвляться, а частицы их, превращаясь в эмболы, закупоривают венечные сосуды;
- 4) атеросклероз резко повышает чувствительность коронарных сосудов к спастическим влияниям.

ПАТОГЕНЕЗ.

Современные представления о патогенезе атеросклероза позволяют сформулировать общее представление о нем в следующем виде: "Атеросклероз – это системное заболевание, связанное с поражением крупных и средних артерий мышечного типа, представляющее собой совокупность изменений всех слоев сосудистой стенки, сопровождающееся локальным воспалением, отложением патологически модифицированных липидов, дисфункцией эндотелия, пролиферацией и изменениями сократимости гладкомышечных клеток, развитием фиброзной ткани и кальцификацией с последующим стенозом или окклюзией, приводящими к гемодинамическим нарушениям в зоне ответственности пораженного сегмента сосуда".

Главной мишенью атеросклеротического процесса являются крупные и средние артерии мышечного типа. В атерогенез вовлечены все основные слои сосудистой стенки – интима, медиа, адвентиция и отделяющие медию от других оболочек внутренняя и наружная эластические мембраны. Интима здорового сосуда представляет собой выстилку внутренней поверхности сосуда, состоящую из одного слоя эндотелиальных клеток. Поверхность здорового эндотелия обладает антитромбогенными и антиадгезивными свойствами. Этот клеточный слой функционирует как полупроницаемая мембрана, синтезируя и секретируя ряд регуляторных соединений, обеспечивающих нормальное состояние других сосудистых тканей. Медиа – это слой гладкомышечных клеток с экстраклеточным матриксом. Сокращение и расслабление этого слоя изменяют просвет сосуда в ответ на действие различных системных и локальных вазоактивных соединений, регулирующих сосудистый тонус, скорость кровотока и кровяное давление. Основными эффекторами этой функции сосудистой стенки являются некоторые простагландины, эндотелин и оксид азота.

На этапе инициации атеросклеротического процесса имеет место первичное повреждение эндотелия, которое морфологически характеризуется нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей, изменением расстояния между клетками, экспозицией субэндотелиальных структур. Причинами этого могут быть интенсивное воздействие на сосудистую стенку пульсовой волны при артериальной гипертензии, экзогенных и эндогенных химических факторов, в частности метаболитов табачного дыма, катехоламинов, продуктов перекисного окисления и гликозилирования.

Важными факторами первичного повреждения эндотелия являются бактериальная и вирусная инфекции и сопутствующие им клеточные и гуморальные иммунные и/или аутоиммунные реакции. Под действием первичного повреждения эндотелий экспрессирует цитокины (ИЛ-1, ФНО, g-интерферон), хемокины (моноцитарный хемоаттрактантный фактор, ИЛ-8) и некоторые факторы роста (фактор роста тромбоцитарного происхождения, основной фактор роста фибробластов и др.).

Положение о про- и антиатеросклеротических эффектах липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) общепризнано* - более высокое содержание в плазме крови холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 1 мг/дЛ по сравнению с контролем сопровождается уменьшением риска ИБС на 2% у мужчин и на 3% у женщин. Увеличение содержания ХС ЛПВП у мужчин и женщин с исходно низким уровнем этого компонента на 6%, вызывающее снижение уровней общего ХС и триглицеридов на 24 и 31%, соответственно, существенно уменьшало смертность от ИБС, а также развитие инфаркта миокарда, стенокардии, церебрального инсульта.

Риск заболевания ССС резко возрастает, если соотношение между ХС ЛПНП и ХС ЛПВП больше 3 и особенно если оно выше 5. Определение наиболее активных, окисленных форм ЛПНП (окЛПНП) не давало возможности для достаточно полного изучения роли этих соединений в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. Установлена тесная зависимость между содержанием окЛПНП в плазме крови и наличием, а также предрасположенностью к болезни коронарных сосудов. Эти данные совпадали с оценкой возможности возникновения ИБС, основанной на изучении факторов риска по методике Американской ассоциации сердца: 94% людей с высоким уровнем циркулирующих окЛПНП и столько же с наличием большого количества отмеченных факторов (курение табака, диабет, пожилой возраст, повышение уровней общего ХС, систолического артериального давления) имели явные признаки болезни коронарных сосудов. Высокий уровень окЛПНП оказался надежным маркером скорого развития данной болезни и у людей с трансплантированным сердцем.

Биохимический состав ЛПНП

Центральное ядро (сердцевина) элементарных частиц ЛПНП содержит 1600 молекул эфиров ХС и 170 молекул триглицеридов, которые окружены слоем фосфолипидных молекул, а также 600 молекулами ХС. В наружном слое инкорпорирована одна молекула аполипопротеина В-1. Половину жирных кислот в ЛПНП составляют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), большей частью линолевая, а также небольшие количества арахидоновой и докозагексаеновой кислот. Эти ПНЖК защищены от действия свободных радикалов и окисления антиоксидантами, главным образом α -токоферолом (=6 молекул на одну элементарную частицу) и незначительными количествами у-токоферола, каротиноидов, криптоксантина и убиквинола-10. Количество ПНЖК и антиоксидантов существенно варьирует в общей популяции людей, что является причиной различной чувствительности их ЛПНП к окислению.

Механизмы окисления ЛПНП

ЛПНП могут окисляться ионами металлов, липоксигеназами, миелопероксидазой, реактивными формами кислорода. Окисление ЛПНП ионами металлов (главным образом Cu^{2+}) *in vitro* происходит в трех последовательных фазах: первая — удаление (разрушение) эндогенных антиоксидантов; вторая — быстрое окисление ПНЖК до образования липидных гидроперекисей и третья — превращение их в реактивные альдегиды (малондиальдегид, 4-гидроксиноменал). Считается, однако, маловероятным, чтобы свободные ионы металлов окисляли ЛПНП *in vivo*. 15-липоксигеуаза, продуцируемая эндотелиальными клетками (ЭК) и моноцитами-макрофагами, превращает ПНЖК в липидные перекиси, посредством которых осуществляется окисление ЛПНП. Липоксигеназные ингибиторы блокируют окисление ЛПНП этими клетками. О значении данного механизма окисления ЛПНП свидетельствует тот факт, что увеличение экспрессии 15-липоксигеназы в сосудистой эндотелии ускоряет развитие атеросклероза, в то время как разрушение 12- и 15-липоксигеназных генов тормозит этот процесс. Реактивные молекулы, генерируемые системой миелопероксидаза — H_2O_2 — NO_2 моноцитов превращают ЛПНП в атерогенную форму, которая энергично поглощается макрофагами. Это ведет к образованию пенных клеток (главной составляющей

* Х. М. Марков СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛИПОПРОТЕИНОВ И ОКСИД АЗОТА: КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ Патологическая физиология и экспериментальная терапия, №3, 2006.

поражения сосудов при атеросклерозе). Окислительная модификация ЛПНП включает перекисное окисление липидов, образование конъюгированных диенов, углеродную модификацию апоВ-100 и энзиматическое превращение фосфатидилхолина в лизофосфатидилхолин фосфолипазой А₂. Содержание арахидоновой и линолевой кислот уменьшено на 75 и 85%, соответственно. Взаимодействия окЛПНП с рецепторами вызывает быстрое поглощение этих ЛП, что ведет к массивной аккумуляции ХС, опосредуют развитие атеросклеротических поражений сосудов путем поглощения окисленных ЛПНП макрофагами.

Экспрессию лецитинподобных рецепторов для окЛПНП в ЭК сосудов вызывают TNF α и смещение крови по отношению к внутренней поверхности сосудов. Поглощение этими рецепторами окЛПНП в ЭК может не приводить к массивной аккумуляции липидов, но вызывает дисфункцию эндотелия. Супероксид-анион, гидрогенная перекись и гомоцистеин также стимулируют экспрессию.

Механизмы атерогенных эффектов окЛПНП

Как известно, прилипание и инфильтрация макрофагов к стенке сосудов способствуют отложению в ней липидов. Показано, что иницилирующими этот процесс являются аккумуляция, задержка и минимальное окисление ЛПНП (мокЛПНП). Последние вызывают экспрессию адгезивных молекул ЭК для моноцитов, стимулирующий их пролиферацию. Под влиянием сфингомиелиназы (вызывающей задержку и агрегацию ЛПНП, миелопероксидазы и секреторной фосфолипазы А₂) происходит дальнейшее окисление и превращение мокЛПНП в высокоокисленные ЛПНП, которые стимулируют взаимодействие ЭК с моноцитами и развитие атеросклероза. окЛПНП являются мощными ингибиторами подвижности макрофагов, они способствуют их задержке в стенке сосудов.

При атеросклерозе гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов подвергаются фенотипической модификации, которая разрешает им мигрировать в интиму из медиального слоя сосудов, где происходит их пролиферация и они начинают секретировать фактор роста, гликопротеиды внеклеточного матрикса и металлопротеиназу. Это ведет к образованию фиброзных бляшек. окЛПНП стимулируют миграцию ГМК сосудов путем увеличения экспрессии тромбоцитарного фактора роста ЭК, ГМК и макрофагов, увеличивают пролиферацию ГМК, вызывая экспрессию щелочного фактора роста фибробластов. TxA₂, как известно, выделяется агрегированными тромбоцитами в местах повреждения эндотелия. Вызываемые окЛПНП миграция и полиферация ГМК, а также накопление пенистых клеток приводят к утолщению интимы сосудов, сужению их просвета. В результате этого нарушаются их релаксирующие свойства, увеличивается тонус и сократимость артерий в ответ на различного рода нейрогенные и гуморальные факторы. окЛПНП могут вызывать сужение сосудов и путем подавления синтеза NO в них, а также повышения экспрессии эндотелина ЭК. окЛПНП увеличивают апоптоз ЭК и ГМК, причиной данного эффекта являются окисленные продукты фосфатидилхолина. Установлено, что апоптотическое действие окЛПНП способствует разрыву атеросклеротических бляшек; оно может быть ослаблено ингибитором каспаз в ЭК.

ОкЛПНП увеличивают прокоагуляционную активность эндотелия, вызывая выделение им, а также ГМК тканевого фактора. Последний является кофактором фактора VIIa, который активирует факторы IX и X, вызывая образование тромбов. окЛПНП стимулируют коагуляцию и путем уменьшения транскрипции тромбомодулина, торможения активности С-белка и модулирования образования и/или активности ингибитора тканевого фактора. окЛПНП подавляют фибринолитическую активность эндотелия (уменьшая секрецию тканевого фактора плазминогена и увеличивая высвобождение ингибитора-1 плазминогенового активатора (РА1-1), стимулируют агрегацию тромбоцитов.

Большую роль в образовании тромбов играют разрыв атеросклеротических бляшек и/или ремоделирование сосудов, вызываемые окЛПНП путем увеличения ими экспрессии

металлопротеиназы-9 (ММР-9) и снижения экспрессии ее тканевого ингибитора моноцитов и макрофагов.

Атерогенное действие окЛПНП и оксид азота.

Среди факторов, оказывающих существенное влияние на сосудистые эффекты окЛПНП, особое место занимает продуцируемый ЭК оксид азота (NO). Он синтезируется из L-аргинина под влиянием eNO-сиптазы (eNOS), которая окисляет его в присутствии множества кофакторов, в том числе флавинов, тетрагидробиоптерина.

Помимо eNOS, являющейся конститутивной формой NOS, значение имеет и другой изомер фермента — индуцируемая NOS (iNOS). Она содержится в макрофагах, ГМК сосудов и др. Сосудистый NO обладает широким спектром биорегуляторных эффектов: оказывает сильное сосудорасширяющее действие, опосредует эффекты эндотелий-зависимых вазодилататоров (ацетилхолин, брадикинин), препятствует сужению сосудов эндотелином-1, высвобождению норадреналина окончаниями симпатических нейронов. Кроме того, NO тормозит пролиферацию и миграцию сосудистых ГМК, апоптоз и синтез внеклеточного матрикса, подавляет стимулируемую цитокинами экспрессию адгезивных молекул эндотелия и хемотаксических пептидов моноцитов; уменьшает их прилипание к сосудистой стенке и превращение в макрофаги; тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов; обладает антиоксидантными и другими свойствами.

Нетрудно видеть, что перечисленные эффекты NO являются прямо противоположными тем, которые дают окЛПНП. Проведенные исследования убедительно показали, что окЛПНП тормозят высвобождение NO ЭК и уменьшают тем самым эндотелий-зависимую вазодилатацию. Аналогичные данные были получены на клетках крови, тесно взаимодействующих с эндотелием сосудов, в том числе на тромбоцитах. Последние обладают специфическими рецепторами для ЛПНП, а также eNOS-подобной NOS.

Одним из важных механизмов снижения уровня NO и дисфункции сосудистого эндотелия, вызываемых ЛПНП, является нарушение ими сопряжения (uncoupling) L-аргинина и eNOS; создание условий, препятствующих осуществлению реакции окисления eNO-синтазой L-аргинина. Главным здесь является нарушение ЛПНП метаболизма и транспорта L-аргинина, в результате чего его концентрация в ЭК резко падает. Восстановление уровня L-аргинина в ЭК восстанавливает способность eNOS синтезировать NO даже в случаях полной потери этой способности. Одновременно тормозится образование супероксида. Есть основание полагать, что разобщение eNOS от ее субстрата (L-аргинина) под влиянием нЛПНП происходит на ранней стадии атеросклероза, в то время как этот и вышеописанные эффекты окЛПНП возникают после проникновения ЛПНП в стенку сосудов, где модифицируются (окисляются) эндотелиальными клетками. Таким образом, ЛПНП оказывают существенное влияние на различные звенья системы L-аргинин-NO-eNOS в ЭК, подавляя образование NO, что в значительной степени может опосредовать вызываемые ими дисфункцию эндотелия и нарушение структуры сосудов, ведущие к развитию атеросклероза.

В связи с сильно выраженными проатерогенными свойствами окЛПНП несомненный интерес представляет влияние ЛПВП на окисление ЛПНП.

Нормальные ЛПВП и их главный белок — аполипопротеин AI (ApAI) — тормозят все три стадии окисления ЛПНП. Таким же эффектом обладают и связанные с ЛПВП ферменты параоксидаза и лецитин-холестерин-ацетилтрансфераза (LCAT), которые гидролизуют (разрушают) липидные перекиси, холестерин-линолевые гидроперекиси и гидроген-пероксидный радикал. Одновременно, снижение концентрации ЛПВП способствует окислению липидов и дисфункции эндотелия. Необходимо отметить в этой связи, что α -токоферол — главная антиоксидантная составляющая витамина E — связан главным образом с липопротеинами плазмы крови. Его инкорпорирование в сосудистой стенке препятствует развитию дисфункции эндотелия на ранней стадии атеросклероза. Показано, что переносящий плазменные фосфолипиды белок (PLTP) способствует

переносу α -токоферола из ЛПВП в ЭК. Этот перенос предотвращает дисфункцию эндотелия антиоксидантной защитой связанных с мембраной фосфолипидов и сохранением релаксирующей функции сосудистых ЭК. В еще большей степени сохранению функций сосудистого эндотелия способствует стимуляция ЛПВП синтеза эндотелиального NO. Таким образом, при избытке NO, находящегося в окружении различного рода оксидантов, окисление ЛПНП тормозится (антиатеросклеротический эффект NO). Однако в случае значительного повышения образования оксидантов NO дает начало вторичным соединениям (ONOO^- и др.), которые увеличивают уровень окисленных липидов в мембранах и липопротеидах.

Основной причиной клинических осложнений атеросклероза является дестабилизация ранимой бляшки, заключающаяся в нарушении целостности ее покрышки и формировании тромба. Морфологически атеросклеротическое поражение сосудистой стенки разделяется на 6 стадий (типов). При начальном повреждении (тип I) обнаруживаются повышенное число макрофагов и рассеянные пенистые клетки. Эти изменения нередко определяются в младенческом возрасте и обычно более заметны в местах так называемого адаптивного утолщения интимы, подвергающихся более интенсивному механическому воздействию.

Повреждения типа II (липидные полосы) являются сочетанием отложений пенистых клеток и нагруженных липидами ГМК. Тип III – промежуточный между типом II и IV. В добавление к клеткам, нагруженным липидами, как при типе II, повреждения сосудистой стенки типа III содержат рассеянные внеклеточные липидные вкрапления и нарушения целостности интимы. Эти образования являются ближайшим предшественником более крупных экстраклеточных включений, сливающихся в большое липидное ядро атеросклеротического повреждения IV типа, – собственно **атеромой**, которой часто сопутствует клиническая симптоматика.

Начиная с четвертой декады жизни атеросклеротические образования, имеющие липидное ядро, могут также содержать толстые слои фиброзной соединительной ткани (повреждения V типа) и/или трещины, гематомы и внутренние тромбы (VI тип). Некоторые повреждения V типа сильно кальцифицированы (тип Vb), а некоторые состоят преимущественно из фиброзной соединительной ткани – тип Vc. Повреждения VI типа также могут подразделяться на подтипы – VIa при наличии трещины, VIb – при геморрагии и VIc – при развитии тромба. Комбинацию всех указанных признаков патологии рассматривают как повреждение типа VIabc.

Формирование тромба в месте нарушения целостности атеросклеротической бляшки получило название **атеротромбоза**. Ведущую роль в этом процессе играют тромбоциты, которые на начальных этапах атеротромбоза составляют основу так называемого тромбоцитарного тромба, структура и организация которого зависят от вида повреждения бляшки. Нарушения целостности покрышки атеросклеротической бляшки могут иметь вид надрыва, щели или эрозии, а сам тромб может быть окклюзивным или неокклюзивным. Окклюзивный тромб под действием эндогенных факторов или в результате лечения может подвергаться реканализации. Неокклюзивные тромбоцитарные тромбы в результате лечения или спонтанно могут подвергаться обратному развитию. Этот процесс может стать рецидивирующим.

При морфологическом исследовании коронарных тромбов часто обнаруживаются следы неоднократных геморрагий и многослойность тромба. На более поздних этапах атеротромбоза тромбы пронизываются и укрепляются волокнами фибрина, их обратное развитие менее вероятно, однако просвет сосуда и в этом случае может увеличиваться, если степень ретракции содержащей фибрин "головки" тромба превалирует над скоростью формирования тромбоцитарного "хвоста" тромба.

Тромбоциты и на ранних стадиях атерогенеза играют важную роль в качестве клеточных элементов, активирующих хемоаттрактивные и пролиферативные реакции сосудистой стенки, однако их патогенетическое значение на этапе атеротромбоза при

появлении клинической симптоматики, являющейся следствием недостатка кровоснабжения миокарда, становится ведущим. Несмотря на то, что атеросклеротические бляшки не образуются в артериолах, кровоснабжение микрососудистого ложа миокарда или мозговой ткани может нарушаться из-за продукции микроэмболов при нарушении целостности атеросклеротических бляшек в сосудах среднего калибра в результате различных инвазивных процедур, например катетеризации или ангиопластики, а также активации локального внутрисосудистого воспаления любого, в том числе инфекционного, генеза, сопровождающейся прогрессированием атеросклероза.

На первых этапах созревания атеросклеротические бляшки содержат большое количество липидов и имеют сравнительно тонкую соединительнотканную капсулу. Это так называемые ранимые, или желтые бляшки, их называют иногда незрелыми, или неконсолидированными. Они занимают небольшую часть окружности сосуда и не вызывают его гемодинамически значимого сужения.

Фиброзная покрывка таких бляшек может быть повреждена в результате воздействия гемодинамических факторов или под влиянием протеиназ, вырабатываемых макрофагами и тучными клетками, находящимися на периферии бляшки. Нарушение целостности фиброзной капсулы приводит к контакту липидного ядра бляшки с тромбоцитами и формированию тромба. Кроме того, гладкомышечные клетки, находящиеся в зоне формирования незрелой бляшки и не утратившие способности к сокращению, реагируют спазмом артерии на воздействие выделяемых тромбоцитами вазоактивных соединений.

На более поздних этапах развития атеросклеротические бляшки представляют собой плотные ригидные образования, имеющие прочную соединительнотканную капсулу и относительно небольшое липидное ядро. Эти бляшки называют зрелыми, или белыми, так как при макроскопическом исследовании или при ангиоскопии в отличие от желтых липидное ядро белых бляшек не просвечивает сквозь капсулу. Они отличаются выраженной гипертрофией гладкомышечного слоя, обычно расположены концентрически и вызывают гемодинамически значимое сужение сосуда. Наличие этих бляшек характерно для больных с медленно прогрессирующим стенозирующим атеросклерозом, их разрывы менее вероятны.

Клиническая картина атеросклероза зависит от его локализации и характера поражения артерии. Так, коронарный атеросклероз – ведущая причина стенокардии, инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти. Атеросклероз церебральных артерий приводит к транзиторным ишемическим атакам и инсульту. Атеросклероз периферических артерий – причина перемежающейся хромоты и гангрены нижних конечностей. Атеросклероз нередко поражает артерии брыжейки, а также почечные артерии, приводя к симптоматической реноваскулярной артериальной гипертензии.

Для атеросклероза характерно очаговое поражение артерии. Так, в артериях сердца наиболее частая локализация процесса – проксимальный отдел передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, в сонных артериях – их бифуркация. В то же время в некоторых артериях, например внутренней грудной, атеросклероз практически не встречается. Расположение атеросклеротических поражений зависит в основном от неблагоприятных локальных гемодинамических условий и в определенной степени, от генетически детерминированных анатомических особенностей.

Известно, что течение атеросклероза носит волнообразный характер. Его первые проявления в виде липидных пятен и полосок находят уже в артериях новорожденных. В дальнейшем скорость роста атеросклеротических бляшек непостоянна и периоды относительного покоя сменяются периодами быстрого прогрессирования. Иногда заболевание характеризуется многолетним бессимптомным течением, которое может внезапно смениться такими проявлениями, как инфаркт миокарда, инсульт или внезапная сердечная смерть. В других случаях течение болезни может приобретать хронический характер, проявляясь стабильной стенокардией напряжения, синдромом перемежающейся

хромоты и др.

Важное патогенетическое значение имеет динамика морфологической перестройки артерий в процессе атерогенеза. На ранних этапах атеросклеротическая бляшка обычно растёт в сторону, противоположную просвету сосуда, не препятствуя кровотоку. За счёт перестройки гладкомышечного слоя и эластических мембран происходит компенсация просвета сосуда, который начинает уменьшаться, когда бляшка занимает более 40% от площади внутренней эластической мембраны.

Небольшие стенозы артерий, как правило, не приводят к нарушениям гемодинамики. Клинические симптомы появляются в виде стабильной стенокардии напряжения или перемежающейся хромоты, когда степень стеноза достигает 80% и более. В ряде случаев даже полная окклюзия коронарной артерии не обязательно приводит к инфаркту, так как предшествующая хроническая ишемия приводит к открытию коллатералей, обеспечивающих кровоснабжение поражённой зоны миокарда.

Схема развития атеротромбоза.



Известно, что к развитию острых коронарных событий нередко приводят бляшки, не создающие выраженных стенозов и, как правило, невидимые при рентгеноконтрастной ангиографии. По данным патологоанатомических исследований, выполненных у умерших от инфаркта, нарушение коронарного кровотока в большинстве случаев связано с серьезным повреждением эндотелия, изъязвлением или разрывом бляшки и тромбозом артерии. В случаях, когда тромб не полностью перекрывает просвет сосуда, развивается нестабильная стенокардия, либо транзиторные ишемические нарушения кровоснабжения головного мозга.

Показано, что склонность атеросклеротических бляшек к разрывам неодинакова. Изучение бляшек, приведших к инфаркту миокарда, выявило ряд особенностей – наличие тонкой фиброзной покрышки, крупного липидного ядра, высокого содержания макрофагов. Такие бляшки, как указывалось выше, называют нестабильными, легкоранимыми, или бляшками-кандидатами. В месте их разрыва находят большое количество макрофагов и Т-лимфоцитов, но мало гладкомышечных клеток.

Большую роль в регуляции прочности атеросклеротической бляшки играют медиаторы воспаления. Так, γ -интерферон, выделяемый Т-лимфоцитами и стимулирующий экспрессию антигена HLA-DR, подавляет деление гладкомышечных клеток и синтез ими коллагена. Ряд цитокинов (ФНО α и ИЛ-1), а также γ -интерферон стимулируют синтез протеаз, разрушающих межклеточное вещество фиброзной покрышки.

Таким образом, цитокины нарушают синтез и ускоряют распад коллагена, что облегчает разрыв фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки. С другой стороны, бляшки с большим количеством межклеточного вещества, толстой фиброзной покрышкой и небольшим липидным ядром (стабильные бляшки), как правило, не разрываются и не ведут к тромбозу. Течение заболевания в таких случаях носит стабильный или даже бессимптомный характер, больные нередко умирают от других причин, а атеросклеротические поражения сосудов находят лишь на аутопсии.

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Артериальная гипертензия (АГ)— это стойкое повышение АД (систолического АД 140мм рт.ст. **и/или** диастолического АД 90мм рт.ст.), зарегистрированное не менее чем при 2-х врачебных осмотрах, при каждом из которых АД измеряется, по крайней мере, дважды. Понятно, что это определение справедливо только при условии, что пациент не принимал в это время лекарственных средства, влияющие на уровень АД

В зависимости от этиологии все случаи АГ делят на две группы:

1. Первичная (эссенциальная или идиопатическая) АГ (гипертоническая болезнь— ГБ).

2. Вторичные (симптоматические) АГ.

Симптоматические (вторичные) АГ не являются самостоятельными заболеваниями. Их рассматривают лишь как одно из проявлений другой патологии, например, заболеваний почек (пиелонефрита, гломерулонефрита, стеноза почечных артерий и др.), эндокринной системы (гипертиреоза и др.), заболеваний ЦНС (посттравматической энцефалопатии и др.), сосудистой патологии (коарктации аорты, атеросклероза аорты и т.п.).

Основные патофизиологические механизмы артериальной гипертензии

Предрасполагающие факторы и/или триггеры (пусковые механизмы):

Факторы, связанные с окружающей средой и образом жизни: избыточное потребление соли; избыточное потребление алкоголя; стресс; ожирение; недостаточная физическая активность.

Генетические факторы:

- Полигенные детерминанты: раса; ожирение; сахарный диабет; показатели АД.
- Факторы и состояния, детерминированные преимущественно одним или единичными генами: АТ; калликреин; гаптоглобин; Na-Li-противотранспорт; глюкокортикоидзависимый гиперальдостеронизм; инсулинорезистентность; Na-K-котранспорт; дефект Са-связывающей способности клеточных мембран; первичный внутриклеточный дефицит энергии; симпатикотония; семейная комбинированная гиперлипидемия; семейная дислипидемическая гипертопия.

АГ может быть следствием:

- комбинированного воздействия генетических факторов и факторов среды, пример, метаболический вариант АГ;
- преимущественного, или воздействия одного из факторов; примеры: моногенные формы АГ, алкогольная АГ, АГ, связанная с приемом пероральных противозачаточных средств, лекарственноиндуцированная АГ.

Патогенетические механизмы:

гиперфункция СНС и/или дисбаланс вегетативной нервной системы; активация и/или дисбаланс РАС.

Патофизиологические последствия:

функциональные:

- дисфункция эндотелия;
- нарушение натрийуретической и диуретической функции почек;
- задержка натрия и воды почками;
- клубочковая гиперфльтрация;
- инсулинорезистентность/гиперинсулинемия;
- изменение функции клеточных мембран;
- повышение пред- и постнагрузки;
- увеличение ОЦК;
- функциональная констрикция артериол и венул.

Структурные:

- ремоделирование сердечно-сосудистой системы;
- уменьшение числа нефронов и фильтрационной поверхности.

Генетические аспекты АГ

Гены-кандидаты АГ

- Ген ангиотензиногена (M235T – замена метионина на треонин в положении 235 аминокислотной последовательности, T174M – замена треонина на метионин в положении 174).
- Ген рецепторов АП II (A1166C – вариабельность оснований аденина и цитозина в положении 1166 нуклеотидной последовательности).
- Ген АПФ (I/D – insertion/deletion – наличие или отсутствие вставки из 287 пар нуклеотидов в 16 интроне 17 хромосомы).
- Альфа-аддуцин.
- Ген трансформирующего фактора роста 1.
- Ген рецепторов глюкокортикоидов.
- Ген рецепторов инсулина.
- Ген α_2 -адренергических рецепторов.
- Ген рецепторов дофамина 1a.
- Ген адренергических рецепторов 1в.
- Ген α_2 -адренергических рецепторов.
- Ген глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- Ген липопротеидной липазы.
- Ген эндотелиальной NO-синтетазы.
- Ген простаглицлиновой синтетазы.
- Ген соматотропного гормона.
- Ген панкреатической фосфолипазы.
- SA-ген.

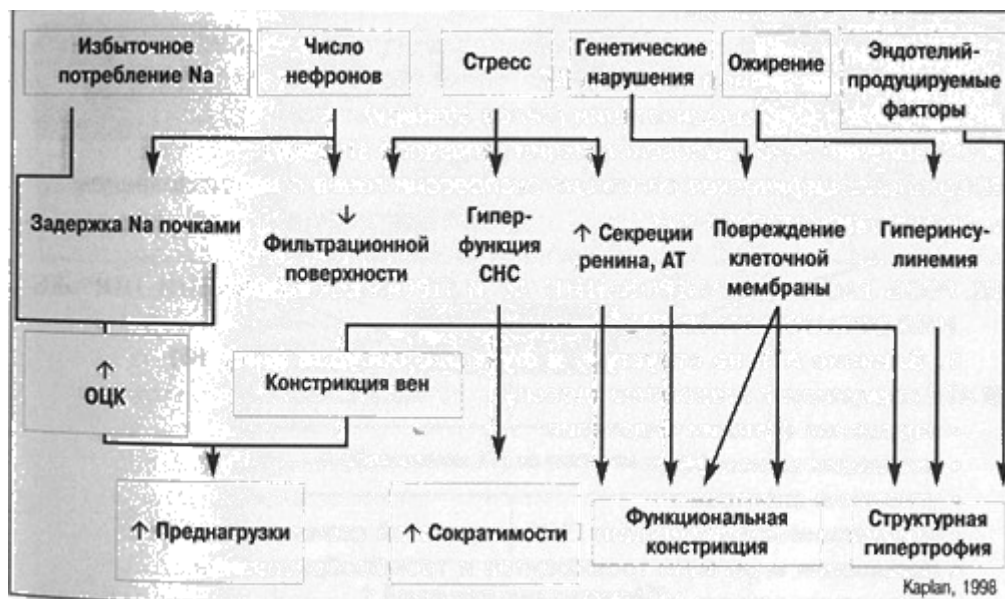


Рис.2. Мозаичный патогенез АГ

Роль РАС в формировании АГ и прогрессировании поражения органов мишеней

Влияние АП II на структуру и функцию сосудов (рис.2)

АП II стимулирует атерогенез путем:

- нарушения функции эндотелия;
 - активации моноцитов;
 - угнетения апоптоза;
 - стимуляции пролиферации ГМК сосудистой стенки;
 - повышения агрегации тромбоцитов и тромбообразования;
- повышения захвата ХС ЛНП.

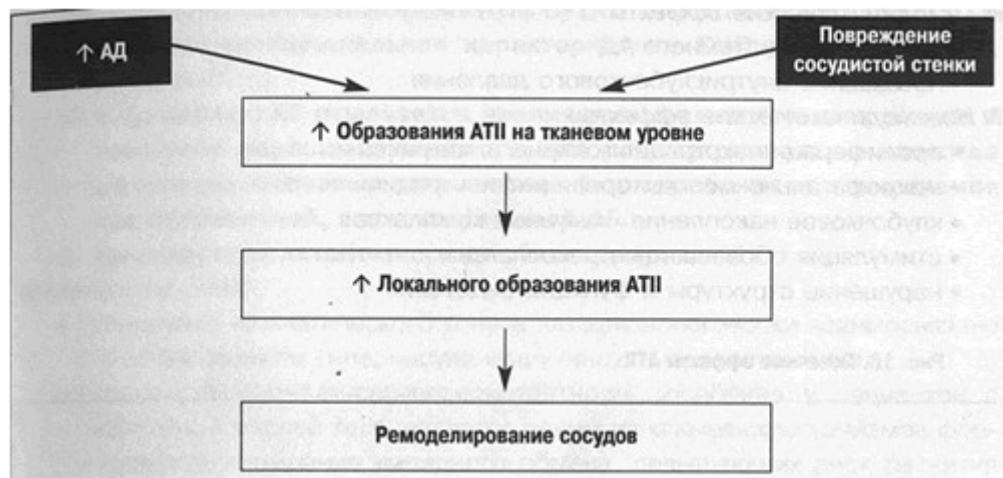


Рис.3. Предполагаемые сосудистые эффекты АТII

Кардиальные эффекты АТII (рис.4)

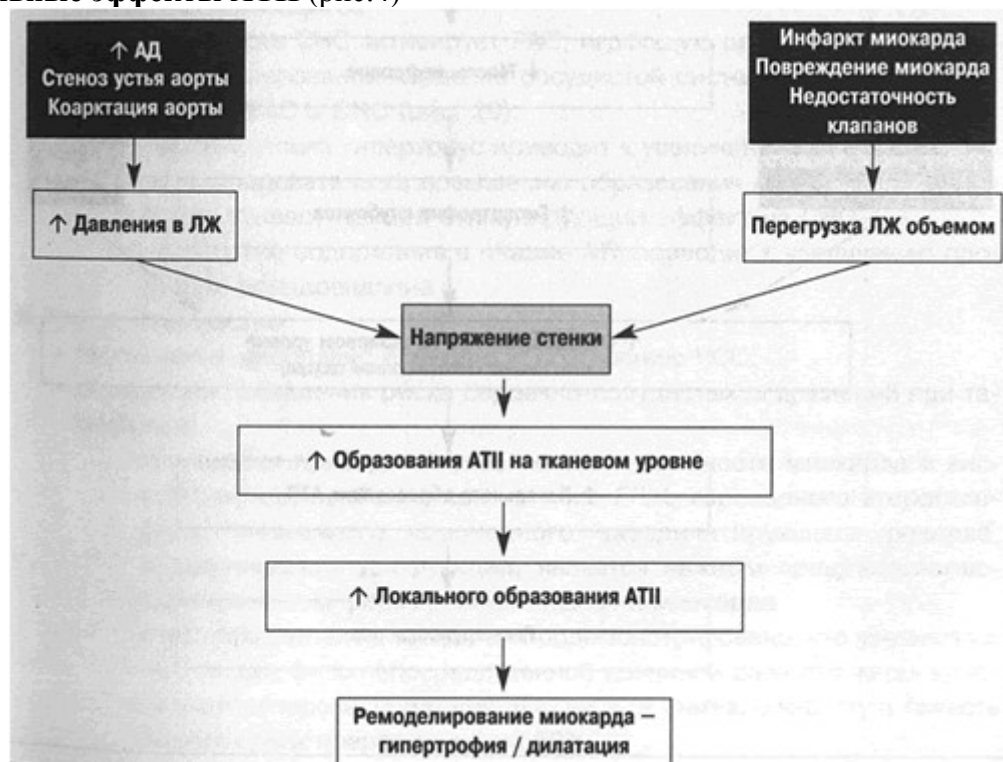


Рис.4. Кардиальные эффекты АТII

Почечные эффекты АТII (рис.5)

- Гемодинамические эффекты:
 - повышение системного АД;
 - повышение внутриклубочкового давления.
- Негемодинамические эффекты:

- пролиферация экстрацеллюлярного матрикса;
- макрофагально-моноцитарная инфильтрация;
- клубочковое накопление иммунных комплексов;
- стимуляция образования проколлагена;
- нарушение структуры и функции эндотелия.



Рис.5. Почечные эффекты АТ

Роль симпато-адреналовой системы в формировании АГ и прогрессировании поражения органов-мишеней

У больных с АГ отмечается увеличение симпатического тонуса и снижение парасимпатического, что рассматривается в качестве одного из ключевых механизмов формирования и становления как пограничной, так и стабильной АГ.

Последствия вегетативного дисбаланса)

Метаболические:

повышение симпатического тонуса патофизиологически взаимосвязано с формированием гиперинсулинемии/инсулинорезистентности; гиперинсулинемия/инсулинорезистентность, особенно у пациентов с избыточной массой тела, является одним из ключевых механизмов формирования нарушения липидного обмена, повышающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Трофические:

симпатический гипертонус приводит к пролиферации ГМК, нарушению роста кардиомиоцитов;

гиперактивность СНС активирует РАС, играющую одну из ключевых ролей в ремоделировании сердечно-сосудистой системы; взаимосвязь РАС и СНС (рис. 2):

симпатический гипертонус приводит к увеличению секреции ренина и, следовательно, повышению образования АТII;

АТII оказывает прямой стимулирующий эффект на СНС;

повышение содержания в плазме АТII приводит к увеличению продукции норадреналина.

Гемодинамические:

автономный дисбаланс приводит к повышению ЧСС;

механизмы повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при тахикардии:

тахикардия приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, что, особенно при наличии ГЛЖ, коронарного атеросклероза, сниженного коронарного вазодилатирующего резерва, эндотелиальной дисфункции, является важным предрасполагающим фактором формирования ишемии миокарда;

в экспериментах на животных продемонстрировано, что увеличение ЧСС может быть непосредственной причиной развития коронарного атеросклероза; снижение ЧСС на 30 % снижало частоту и тяжесть ишемических повреждений на 50 %;

нарушение вегетативного баланса может быть причиной снижения порога возникновения нарушений ритма.

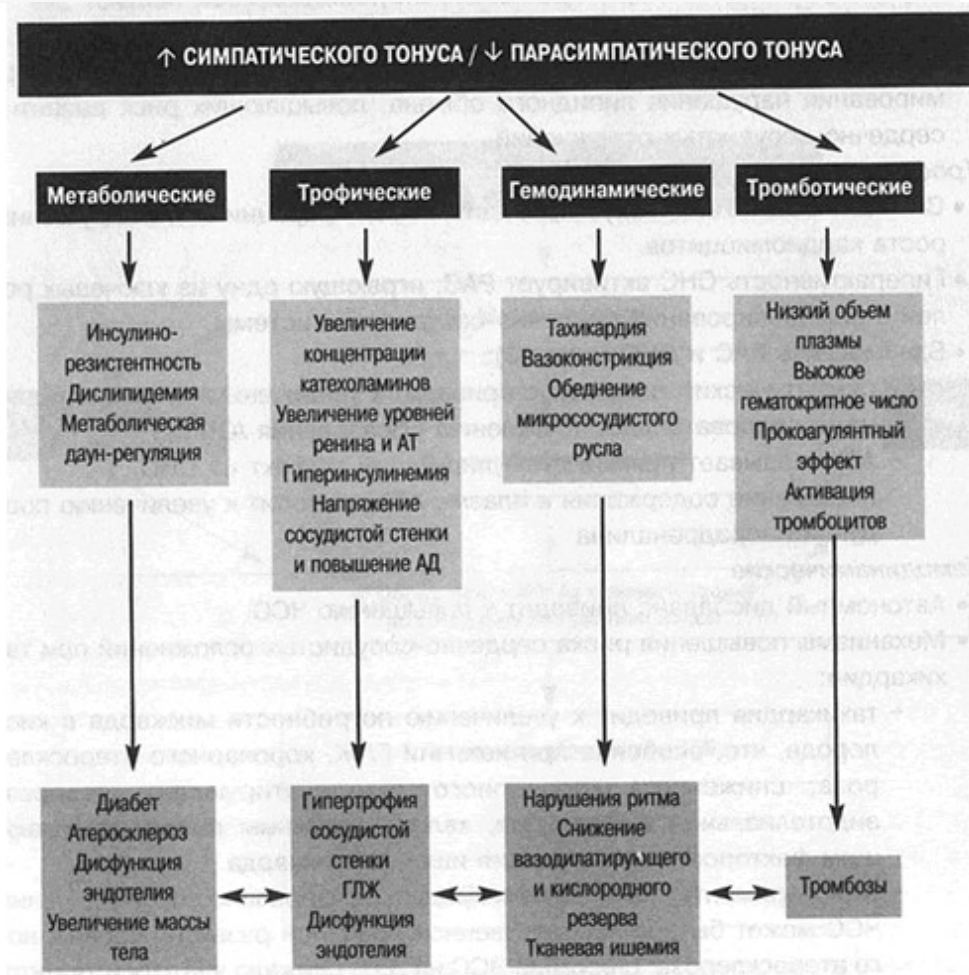
Тромботические:

повышение симпатического тонуса приводит к констрикции посткапиллярных венул, опосредованному через α -адренорецепторы. Следствием этого являются увеличение выхода плазмы в интерстициальное пространство, снижение объема циркулирующей плазмы, увеличение гематокритного числа;

адреналин стимулирует агрегационную способность тромбоцитов;

повышение вязкости крови и агрегационной способности тромбоцитов, дислипидемия, являющиеся следствием симпатической гиперактивности, стимулируют коагуляцию и увеличивают риск тромбообразования (рис.6).

Рис.6. Последствия вегетативного дисбаланса



Взаимосвязь СНС и РАС подтверждена в экспериментах на животных,

свидетельствующих о способности антагонистов рецепторов ДТП снижать АД, повышенное вследствие симпатической стимуляции.

- По способности снижать АД, обусловленное стимуляцией СНС, антагонисты рецепторов АТII располагаются следующим образом: эпросартан > валсартан > лозартан > ирбесартан.
- Максимальная эффективность эпросартана может быть объяснена механизмом его действия на уровне симпатического синапса.

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы - универсальная компенсаторно-приспособительная реакция в условиях длительно существующих патологических состояний (повышение АД, инфаркт миокарда и т. д.), формируется за счет механизмов: пролиферации - увеличение массы клеток вследствие увеличения их числа; и гипертрофии - увеличение массы клеток без увеличения их числа.

Таблица 4.

Основные проявления ремоделирования сосудов при различных патологических состояниях

Патологические состояния	Процесс ремоделирования	Функциональные последствия
АГ	Гипертрофия стенки артерии Уменьшение числа артериол Уменьшение числа коронарных капилляров	Уменьшение эластичности артерии Уменьшение податливости желудочков Увеличение сопротивления кровотоку
Атеросклероз	Утолщение интимы артерий Изменение состава внеклеточного матрикса	Уменьшение вазодилаторного резерва Уменьшение эластичности артерий Локальные препятствия кровотоку
Рестеноз	Образование неоинтимы Экспрессия молекул, обеспечивающих прилипание Изменение состава внеклеточного матрикса	Уменьшение вазодилаторного резерва Уменьшение эластичности артерий Локальные препятствия кровотоку

В последнее время все чаще публикуются материалы, связывающие патогенез АГ с ДЭ. На молекулярном уровне СДЭ – это прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны [NO, простагландин, тканевый активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора], и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны [эндотелин, супероксиданион, тромбоксан А₂, ингибитор тканевого активатора плазминогена].

Снижение выработки NO или снижение его биодоступности из-за инактивации, например, при избыточном образовании свободных радикалов [супероксиданиона], модулирует диаметр сосуда и процессы ремоделирования с последующим формированием фиброза или атеросклеротической бляшки, что приводит к повышению ОПСС и развитию ГЛЖ.

Таким образом, торможение двигательных компонентов реакции приводит к выходу усиленной волны возбуждения на вегетативные центры, одним из последствий которого является усиление сосудистого тонуса и повышение АД.

Один из основных вопросов, почему именно сосудистый центр реагирует в первую очередь, объясняется, с одной стороны, высокой его лабильностью, с другой – особенностями реактивности организма людей, подверженных гипертонии. Таков патогенез I стадии гипертонической болезни, когда снятие невроза приводит к нормализации давления. Но постепенно возбуждение сосудодвигательного центра приобретает следующие черты:

- 1) стойкость и длительность без явлений нормализации;
- 2) высокую инертность;
- 3) высокую чувствительность к специфическим раздражителям;
- 4) способность усиливаться от посторонних раздражений.

В результате невроза сосудодвигательный центр приходит в состояние патологического доминантного возбуждения, которое реализуется спазмом периферических сосудов. Гипертония переходит во II стадию, и в стабилизации АД в этом случае принимают участие многие другие факторы, действующие по принципу порочных кругов, когда результирующее действие усиливает причину, его вызвавшую. **Основными “порочными кругами”** являются следующие:

Почечный: спазм сосудов → ишемия почек → выброс ренина → спазм сосудов.

Хеморецепторный: спазм сосудов → повышение чувствительности хеморецепторов к адреналину → малые дозы катехоламинов вызывают сильную реакцию → спазм сосудов.

Эндокринный: спазм сосудов → ишемия передней доли гипофиза → гиперпродукция АКТГ → выброс минералокортикоидов → спазм сосудов.

Барорецепторный: спазм сосудов → повышение АД → парабактериальное торможение барорецепторов → гипертония растормаживания за счет отключения депрессорных механизмов → спазм сосудов.

По современным представлениям важную роль в развитии гипертонической болезни играет увеличение сердечного выброса, возникающее вследствие активации симпатoadреналовой системы, в результате чего повышаются периферическое сосудистое сопротивление и системное кровяное давление.

Длительное стойкое повышение сосудистого тонуса приводит к атеросклеротическому повреждению сосудистой стенки, и гипертония переходит в III стадию – стадию органических изменений. Характерными особенностями этой стадии являются также компенсаторная гипертрофия миокарда с последующим переходом в сердечную недостаточность и развитие соединительной ткани в почках с закреплением почечного порочного круга на морфологическом уровне.

Этапы обследования больных с АГ

1. Подтверждение стабильности и оценка степени повышения АД.
2. Исключение вторичного характера АГ.
3. Выявление устранимых и неустранимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
4. Оценка наличия повреждения органов-мишеней, сердечно-сосудистых и ассоциированных заболеваний.
5. Оценка индивидуальной степени риска ИБС и сердечно-сосудистых осложнений.

Принципы диагностики АГ

- Диагноз АГ должен основываться на данных многократных (не менее двух) измерений АД в различной обстановке. АГ диагностируют, если САД составляет 140 мм рт. ст. и более, ДАД – 90 мм рт. ст. и более у лиц, не принимающих антигипертензивных препаратов.
- В качестве критерия диагностики и эффективности лечения следует в равной мере использовать уровни САД и ДАД.
- Риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти увеличивается с повышением АД даже в пределах нормальных значений. Абсолютное большинство сердечно-сосудистых осложнений регистрируется у лиц с небольшим повышением АД.

•

ХРОНОМЕДИЦИНСКИЙ ПОДХОД

Амбулаторное суточное мониторирование АД (СМ АД)

Преимущества СМ АД

Большое количество измерений на протяжении суток

Возможность регистрации АД в обстановке, максимально приближенной к обычной жизнедеятельности пациента

Регистрация АД во время дневной активности и во время сна

Возможность оценки кратковременной вариабельности АД

Возможность оценки двухфазного ритма

Устранение «эффекта белого халата», плацебо-эффекта

Более тесная корреляция с поражением органов-мишеней по сравнению с традиционным измерением АД

Недостатки СМ АД

Ограниченная доступность оборудования и высокая стоимость исследования

Дискомфорт, обусловленный процедурой, способный влиять на показатели

Отсутствие нормальных значений показателей

Недостаточное число продолжительных широкомасштабных исследований, демонстрирующих преимущества по сравнению с традиционным измерением в отношении прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений

Показания к проведению СМ АД

Необычные колебания АД во время одного или нескольких визитов к врачу

Подозрение на «гипертонию белого халата» у больных с низким риском ССЗ

Симптомы гипотонии

АГ, рефрактерная к медикаментозному лечению

Показатели суточного профиля АД и их клиническое значение

В настоящее время не установлены общие нормальные значения средних величин АД

Рекомендуемые ориентировочные нормальные значения АД:

- среднесуточное АД 135/85 мм рт. ст.
- период бодрствования < 140/90 мм рт. ст.
- период сна < 120/70 мм рт. ст.
- степень снижения АД в ночные часы 10–20 %

Доказаны корреляционные взаимосвязи среднесуточного АД с факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений:

- увеличением ММЛЖ
- нарушением функции ЛЖ
- микро- и макропротеинурией
- цереброваскулярными нарушениями, ретинопатией

Показатели суточного профиля АД

Стандартные показатели	
▪ Усредненные показатели САД, ДАД, среднего, пульсового АД и ЧСС за сутки, день, ночь, почасовые ▪ Максимальные и минимальные значения АД и ЧСС за различные периоды суток ▪ «Нагрузка давлением» (индекс измерений, индекс времени гипертензии, индекс площади гипертензии) ▪ Вариабельность САД, ДАД, среднего и пульсового АД и ЧСС ▪ Суточный индекс (степень ночного снижения АД)	
Дополнительные показатели	
▪ Гипотонические эпизоды (индекс времени гипотензии, индекс площади гипотензии) ▪ Утренний подъем АД (величина и скорость, индекс утренних часов) ▪ Двойное произведение ($АД \times ЧСС / 100$)	
Показатели «нагрузки давлением»	
▪ Индекс времени гипертензии – процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за отдельные временные периоды (обычно днем 140/90 мм рт. ст., ночью – 120/80 мм рт. ст.). ▪ Индекс измерений – процент измерений, дающих значения выше пограничных; отражает частоту повышения АД за определенные временные периоды. ▪ Индекс площади гипертензии (area under curve) – площадь фигуры, ограниченной кривой повышенного и линией нормального АД. ▪ Индекс времени гипертензии (измерений) у здоровых людей не превышает 10–25 %. Стабильная АГ диагностируется при индексе времени гипертензии не менее 50 % в дневное и ночное время. Показатели «нагрузки давлением» сильнее коррелируют с индексом ММЛЖ, максимальной скоростью наполнения ЛЖ и индексом левого предсердия, чем традиционные показатели АД.	
Суточный индекс	
▪ Ритм АД двухфазный: в течение суток регистрируется два пика – утренний, когда АД достигает максимальных значений, и менее выраженный – вечерний. Во время сна между 2 и 4 ч регистрируется ночной минимум АД, после которого отмечается резкий скачок АД, и к 6 ч достигается его дневной уровень. ▪ Выраженность двухфазного ритма АД оценивают по степени ночного снижения АД (суточный индекс), которую рассчитывают по формуле $(\text{дневное АД} - \text{ночное АД}) \times 100 \% / \text{дневное АД}$. ▪ Суточные колебания АД коррелируют с колебаниями в плазме крови в течение суток уровня норадреналина, АТII, активности ренина. ▪ Экзогенные факторы, влияющие на выраженность двухфазного ритма: возраст, курение, употребление алкоголя, повышенное потребление соли, физическая активность, умственная активность • Типы суточных кривых в зависимости от величины суточного индекса САД (рис. 1–4): ▪ «Dipper» («диппер») 10–20 % ▪ «Non-dipper» («нон-диппер») <10 % ▪ «Night-peaker» («найт-пикер») <0 ▪ «Over-dipper» («овер-диппер») >20 %	

Рис.7. Суточный профиль больного с нормальным снижением АД («dipper»)

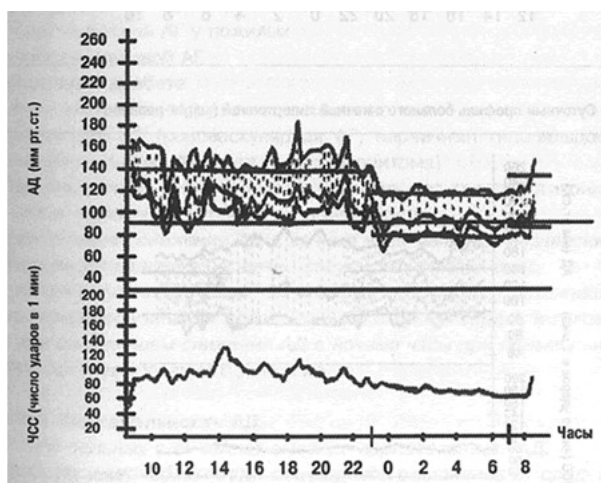


Рис.9. Суточный профиль больного с ночной гипертензией («night-peaker»)

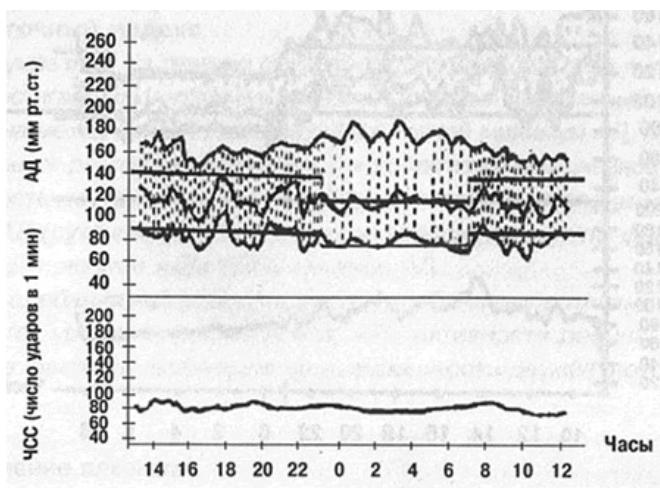


Рис.8. Суточный профиль больного с недостаточным снижением АД («non-dipper»)

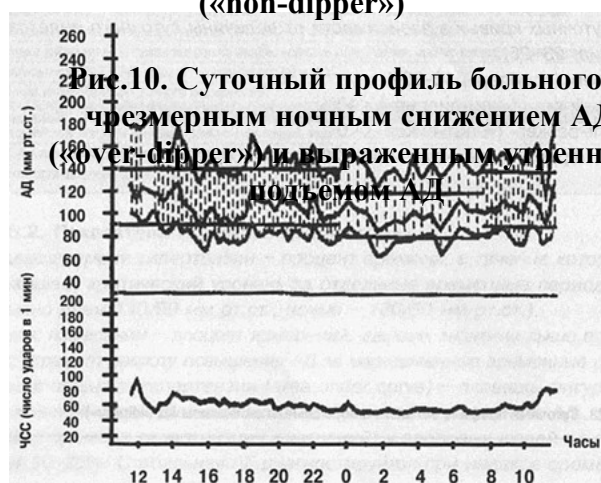
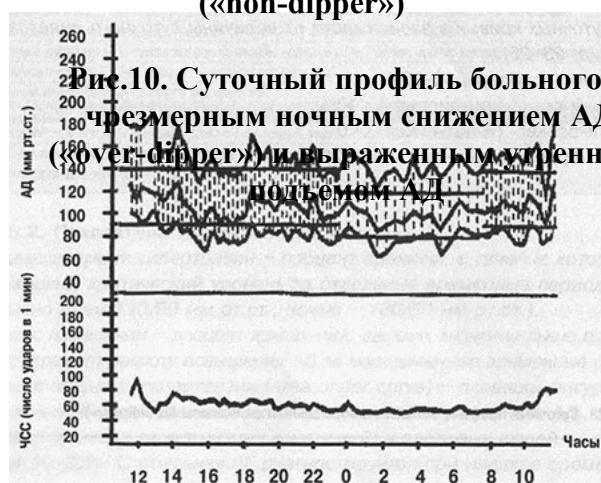


Рис.10. Суточный профиль больного с чрезмерным ночным снижением АД («over-dipper») и выраженным утренним подъемом АД



Вариабельность АД

- До 75 % больных с АГ имеют высокую вариабельность АД.
- Показатели вариабельности: стандартное отклонение от средней, коэффициент вариабельности.
- Повышенная вариабельность АД коррелирует с поражением органов-мишеней: аномальной геометрией ЛЖ, ГЛЖ, увеличением уровня креатинина в сыворотке крови, наличием ретинопатии.
- Факторы, влияющие на оценку вариабельности АД:
 - вариабельность АД увеличивается при увеличении интервалов между измерениями
 - вариабельность АД увеличивается с возрастом
 - оценка среднесуточной вариабельности АД некорректна, так как включает компоненты суточного ритма
 - вариабельность АД может увеличиваться при приеме препаратов короткого действия
 - Нормативы вариабельности АД не установлены. Ориентировочные нормальные значения вариабельности САД, рассчитанной как стандартное отклонение, составляют 11,9 мм рт. ст. в дневные часы и 9,5 мм рт. ст. в

ночные.

Утренний подъем АД

- Максимальная частота инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти отмечается в часы пробуждения и вставания.
- В период с 4 до 10 ч происходит подъем АД от минимальных ночных до дневных значений, который часто рассматривают как пусковой механизм развития сердечно-сосудистых осложнений.
- В утренние часы отмечается физиологическая активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, приводящая к повышению агрегационной способности тромбоцитов, снижению фибринолитической активности крови, повышению тонуса сосудов, в том числе коронарных и мозговых артерий. Все эти физиологические реакции, безопасные для здорового человека, приобретают критическое значение для людей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.
- Величина утреннего подъема АД может быть малоинформативной. Более полную информацию об утреннем пике АД дает анализ скорости изменения АД.
 - Величина утреннего подъема АД увеличивается с возрастом.

Оценка эффективности антигипертензивной терапии методом СМАД

- Антигипертензивный препарат не должен изменять нормальный двухфазный ритм АД, должен улучшать характеристики измененного суточного профиля АД, не должен оказывать неблагоприятного воздействия на нормальную вариабельность АД и желательно, чтобы он снижал повышенную; препарат пролонгированного действия должен обеспечивать адекватный контроль АД в ранние утренние часы.
- Антигипертензивный препарат для однократного приема в сутки должен сохранять с учетом плацебо-эффекта не менее 50 % максимального эффекта в конце междозового интервала, а препарат с незначительным пиковым эффектом – не менее 67 % (коэффициент отношения остаточного антигипертензивного эффекта к максимальному, [КОЭМ] – trough-peak ratio, [T/P ratio]).
 - Расчет КОЭМ позволяет получить клинически важное представление о длительности и равномерности действия антигипертензивного препарата.

Гипотонические состояния

Гипотонические состояния играют в клинике значительно меньшую роль и обычно являются одним из симптомов основного заболевания. Стойкое снижение АД может наблюдаться при некоторых инфекционных заболеваниях, при гипофункции коры надпочечников, в послеродовом периоде, при длительном голодании. Острое падение АД характерно для шока, коллапса и обморока.

Коллапс - острая сосудистая недостаточность, характеризующаяся резким падением артериального и венозного давления и уменьшением массы циркулирующей в сосудистой системе крови.

По этиологии различают следующие виды коллапса: токсико-инфекционный, геморрагический (при кровопотере), панкреатический, ортостатический, аноксический.

Общий патогенез.

Общим для всех видов коллапса является нарастающая по принципу “порочного круга” острая сосудистая недостаточность. Возникнув, она приводит к уменьшению объема циркулирующей крови (за счет скопления ее в расширенных сосудах депо), в связи, с чем уменьшаются объем кровотока и транспорт кислорода к тканям. Возникающая гипоксия приводит к увеличению проницаемости сосудов, что еще сильнее уменьшает объем циркулирующей крови, ведет к дальнейшему снижению тонуса сосудистой стенки и вызывает прогрессирующее падение артериального давления. Эти явления еще более усиливают гипоксию, и процесс вступает в новый порочный цикл.

При лечении коллапса любой этиологии, прежде всего, необходимо направить основные терапевтические мероприятия на поднятие артериального давления и увеличение объема жидкости, циркулирующей в сосудистом русле. С этой целью проводят переливание крови и кровозамещающих жидкостей. Кроме того, при коллапсе целесообразно введение гормонов коры надпочечников. Глюкокортикоиды снижают проницаемость сосудистой стенки, уменьшая интенсивность выхода жидкой части крови из сосудов в ткани, а минералокортикоиды способствуют задержке натрия в организме, повышая тем самым уровень артериального давления. Этой же цели служит введение ангиотензина и катехоламинов. При коллапсе необходимо производить согревание больного, ибо вследствие расстройств кровообращения и замедления кровотока температура тела таких больных понижается.

1. Токсико-инфекционный коллапс. Развивается чаще всего при некоторых кишечных инфекциях: дизентерии, сальмонеллезах и т. д., т. е. при заболеваниях, возбудители которых выделяют эндотоксин, освобождающийся из микробных тел при их гибели. Таким образом, интенсивная антибактериальная терапия может привести к одномоментной гибели большого количества микробов и высвобождению значительных доз эндотоксина, под влиянием которого развиваются паралич нервно-мышечного аппарата сосудистой стенки, атония сосудов и возникает состояние коллапса.

2. Коллапс при кровопотере (геморрагический). Наблюдается при острой массивной геморрагии и связан с быстрым уменьшением объема циркулирующей крови. Помимо уменьшения объема крови, что само по себе резко нарушает функции организма в связи с гипоксией, вследствие “опорожнения” сосудов последние теряют свой тонус, а это приводит к дальнейшему падению артериального давления.

3. Панкреатический коллапс. Может наступить при тяжелой травме правой половины живота, ведущей к разможению ткани поджелудочной железы и поступлению панкреатического сока в кровь. Как показали экспериментальные исследования, трипсин, воздействуя на гладкую мускулатуру сосудистой стенки, вызывает резкое снижение ее тонуса, что приводит к развитию коллапса.

4. Ортостатический коллапс. Возникает при резком переходе из горизонтального положения в вертикальное после длительного многодневного постельного режима. За это время сосуды могут настолько потерять тонус, что при переходе в вертикальное положение наступает их атония и кровь перемещается в нижние отделы сосудистой

системы. У людей, страдающих гипотонической болезнью, Ортостатический коллапс может возникнуть даже после быстрого подъема с постели после сна.

5. Аноксический коллапс. Может возникать при быстром снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Вследствие наступающего кислородного голодания снижается тонус гладкомышечных элементов сосудистой стенки и возникает резкое расширение сосудов.

Обморок - острая сосудистая недостаточность, проявляющаяся кратковременной потерей сознания. В основе развития обморока чаще всего лежит остро возникающее повышение тонуса блуждающих нервов при эмоциональном возбуждении (страх, боль, венопункция и др.). Резкое падение тонуса артериальных сосудов приводит к перераспределению объема крови и скоплению ее в нижних отделах тела (в положении стоя). Развивается ишемия головного мозга, которая приводит к потере сознания. Обмороки такого генеза нередко встречаются у практически здоровых людей. При недостаточности барорецептивного рефлекса, обеспечивающего адаптивную реакцию системы кровообращения, в том числе при перемене положения тела, а также у больных со сниженным сосудистым тонусом обмороки могут возникать при резком вставании. Такие же явления могут наблюдаться у ослабленных больных, длительное время находящихся на постельном режиме. Ослабление барорецептивного рефлекса возникает в условиях невесомости, при длительной гиподинамии, после приема некоторых лекарственных препаратов (симпатолитики, ганглиоблокаторы).

Патофизиология ССС

Тестовые задания

Укажите все правильные ответы:

30. Правильно ли, что при тоногенной дилатации миокарда уменьшается ударный выброс сердца?

- а) да
- б) нет

1-б 2- а

31. Как изменяется интенсивность функционирования гипертрофированных кардиомиоцитов в фазе устойчивой компенсации?

- а) предельно увеличивается
- б) снижается до нормы
- в) прогрессивно падает

1-а 2- б 3-в

32. Как изменяется внутрисердечная гемодинамика при миогенной дилатации желудочков сердца?

- а) растёт скорость систолического изгнания крови из желудочков
- б) увеличивается диастолический объём крови в полости желудочков
- в) увеличивается остаточный систолический объём крови в полости желудочков
- г) снижается давление крови в правом предсердии и устьях полых вен
- д) уменьшается ударный выброс сердца

1-б,в 2- а,г 3-в,д 4- б,в,д

33. Укажите факторы, состояния и болезни, которые могут вызвать сердечную недостаточность посредством прямого повреждения миокарда:

- а) недостаточность трикуспидального клапана
- б) недостаток витамина В₁ (тиамина)
- в) гипертоническая болезнь
- г) септические состояния
- д) стеноз устья аорты
- е) алкоголь
- ж) инфаркт лёгкого
- з) амилоидоз

1-б,г,е,з 2- г,е,з 3-б,г,ж 4- е,ж,з

34. Укажите возможные причины левожелудочковой недостаточности:

- а) недостаточность митрального клапана
- б) инфаркт передней стенки левого желудочка
- в) инфаркт боковой стенки левого желудочка
- г) артериальная гипертензия малого круга кровообращения
- д) гипертоническая болезнь
- е) эмфизема лёгких

1-а,б,в 2- б,в 3-д,е 4- а,б,в,д

35. Укажите отличия гипертонической болезни от других артериальных гипертензий:

- а) повышение артериального давления возникает на фоне отсутствия значительных органических поражений внутренних органов, участвующих в его регуляции
- б) возникает в результате первичного нарушения функции почек и эндокринных

желез

- в) важное значение в её развитии имеет наследственная предрасположенность
- г) возникает в результате нарушения функции надпочечников
- д) развивается вследствие первичного повреждения рецепторов дуги аорты и синокаротидной зоны
- е) важное значение имеет повышение реактивных свойств нейронов симпатических центров заднего отдела гипоталамуса

1-а,в,е

2- б

3-г,д

4- в,е

36. Укажите вероятные причины гипертонической болезни:

- а) гипертиреоз
- б) хроническое психоэмоциональное перенапряжение
- в) хронический нефрит
- г) повторные затяжные отрицательные эмоции
- д) атеросклеротическое поражение сосудов
- е) генетические дефекты центров вегетативной нервной системы, регулирующих артериальное давление

1-а,б

2- б,г,е

3-а,б,в

4- г,д,е

37. Патогенез гипертонической болезни предположительно включает следующие звенья:

- а) стойкое повышение возбудимости и реактивности симпатических нервных центров заднего отдела гипоталамуса
- б) снижение тормозного влияния коры головного мозга, оказываемого ею в норме на подкорковые прессорные центры
- в) истощение функции коры надпочечников
- г) генетически обусловленное стойкое снижение натрий-, хлор- и водовыделительной функций почек
- д) генерализованный наследственный дефект мембранных ионных насосов: кальциевого и натрий-калиевого
- е) генетически обусловленная гипопродукция минералокортикоидов

1-б,г

2- в,г

3-а,б,г,д

4- д,е

38. Укажите болезни и состояния, которые сопровождаются повышением артериального давления:

- а) синдром Иценко-Кушинга
- б) синдром Клайнфельтера
- в) болезнь Иценко-Кушинга
- г) гипокортицизм
- д) гипотиреоз
- е) гипертиреоз
- ж) гиперкортицизм
- з) феохромоцитома

1-а,в,е

2- г,д,з

3-а,в,е,ж,з

4- б,ж,з

39. Увеличение секреции ренина вызывается:

- а) увеличением перфузионного давления в артериолах клубочков почек
- б) уменьшением перфузионного давления в артериолах клубочков почек
- в) гипонатриемией и гиперкалиемией
- г) гипернатриемией и гипокалиемией
- д) снижением уровня ангиотензина II в крови
- е) повышением уровня ангиотензина II в крови

1-г,е

2- б,в,д

3-а,е

4- в,д

40. Сосудосуживающий эффект ангиотензина II обусловлен:

- а) сокращением гладких мышц артериол
- б) сенсibilизацией сосудистой стенки артериол к вазоконстрикторным агентам
- в) увеличением секреции глюкокортикоидов
- г) усилением высвобождения катехоламинов из везикул аксонов симпатических нейронов
- д) стимуляцией секреции альдостерона
- е) активацией синтеза простациклина в клетках эндотелия

1-а,б,в

2- в,г

3-г,д,е

4- а,б,г,д

41. Перегрузка левого желудочка сердца повышенным давлением (после нагрузки) развивается при:

- а) стенозе аорты
- б) гипертонической болезни
- в) недостаточности митрального клапана
- г) симптоматических артериальных гипертензиях
- д) эритремиях

1-а,б,г

2- б,г

3-а,д

4- а,б

42. Изменения каких из перечисленных ниже показателей должны с наибольшей вероятностью свидетельствовать о недостаточности левого сердца?

- а) системное артериальное давление
- б) центральное венозное давление
- в) давление в капиллярах легочной артерии
- г) пульсовое давление.

1-в,г

2- б,г

3-а,б

4- б,в

43. Как изменится относительная поверхность мышечного волокна в гипертрофированном миокарде?

- а) уменьшится
- б) увеличится

1-а

2- б

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. А.Н.Климов, Е.В.Шляхто. Санкт-Петербург, изд. «Медицинская литература», 2006 г. 248 с.
2. Болезни органов кровообращения: Рук–во для врачей / Под ред. Е.И. Чазова. — М.: Медицина, 1997. — 464 с.
3. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции. Под ред. проф.Н.Н.Петрищева. Санкт-Петербург, 2007 г. 296 с.
4. Мазур Н.А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией.- М.: Медпрактика,2003.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АДср. – среднее гемодинамическое артериальное давление
АПФ – ангиотензин – превращающий фермент
ГМК – гладкомышечные клетки
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИМ – инфаркт миокарда
МОК – минутный объем кровотока
ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
САД – систолическое артериальное давление
САС – симпатoadреналовая система
СИ – сердечный индекс
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
УИ – ударный индекс
УПСС - удельное периферическое сосудистое сопротивление
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФР – факторы риска
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭК – эндотелиальные клетки