

Аурика Луковкина

Инсульт. Нарушение мозгового кровообращения



Аурика Луковкина

**Инсульт. Нарушение
мозгового кровообращения**

«Научная книга»

2013

Луковкина А.

Инсульт. Нарушение мозгового кровообращения /
А. Луковкина — «Научная книга», 2013

В России, как и во многих других странах мира, инсульт занимает третье место среди причин смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Даже при благоприятном исходе далеко не всегда человеку удастся вернуться к труду и прежнему образу жизни. К сожалению, до настоящего времени не изобретено лекарств, не разработано эффективных способов лечения инсульта. Если мозговая катастрофа произошла, любой, даже самый лучший врач лишь в очень малой степени может повлиять на исход заболевания. Самое большее, на что приходится уповать; — на возможность сохранить больному жизнь, поскольку разрушенные участки мозга восстановлению не поддаются. Каковы же перспективы борьбы с этим грозным заболеванием?

Содержание

Введение	5
Эпидемиология	7
Патологическая анатомия	8
Этиология, патогенез	9
Факторы риска эссенциальной гипертонии (ЭГ).	10
Барорецепторный рефлекс	13
ЮГА	14
ИК мозгового вещества и клетки собирательных трубочек	15
Калликреин-кининовая система	16
Взаимодействие эндокринных аппаратов почек	17
Механизм «давление – натрийгидроурез» при ЭГ	21
Теории патогенеза ЭГ	22
Центрогенно-нервная теория патогенеза ЭГ	22
Конец ознакомительного фрагмента.	23

Аурика Луковкина

Инсульт. Нарушения мозгового кровообращения

Введение

На сегодняшний день 9 млн человек в мире страдают цереброваскулярными болезнями. Основное место среди них занимают инсульты, каждый год поражающие от 5,6 до 6,6 млн человек и уносящие 4,6 млн жизней. Многие миллионы людей становятся инвалидами. Смертность от мозгового инсульта в странах с низким и средним уровнем развития в несколько раз превышала таковую в странах с развитой экономикой, составив 4,2 млн к 0,9 млн. Ожидаемый к 2020 г. уровень смерти от мозгового инсульта составляет 7,6 млн человек. Социальную значимость проблемы усиливает и наблюдающаяся в последние годы тенденция к омоложению инсульта: у значительного числа больных острые нарушения мозгового кровообращения развиваются в возрасте высокой творческой активности и профессионального мастерства. Инсульт сильно помолодел – так, на 100 000 жителей в возрасте 20–30 лет приходится 10,2 случая этого заболевания, в возрасте 30–40 лет —39, а в 40–50 лет —108,8 инсультов.

В России, как и во многих других странах мира, инсульт занимает третье место среди причин смертности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Даже при благоприятном исходе далеко не всегда человеку удается вернуться к труду и прежнему образу жизни.

Ежегодно более 5 млн россиян переносят инсульт. Только 15 % больных, перенесших мозговую катастрофу, возвращаются к привычному образу жизни.

Острые нарушения мозгового кровообращения сокращают длительность предстоящей жизни мужчин на 1,62—3,41, а женщин – на 1,07—3,02 года.

К сожалению, до настоящего времени не изобретено лекарств, не разработано эффективных способов лечения инсульта. Если мозговая катастрофа произошла, любой, даже самый лучший врач лишь в очень малой степени может повлиять на исход заболевания. Самое большее, на что приходится уповать; – на возможность сохранить больному жизнь, поскольку разрушенные участки мозга восстановлению не поддаются.

Каковы же перспективы борьбы с этим грозным заболеванием?

Профилактические программы по борьбе с артериальной гипертонией, проводимые и в нашей стране, и за рубежом, дают хороший эффект, уменьшая заболеваемость инсультом на 45–50 %. В последние 30 лет в экономически развитых странах наблюдается снижение смертности от инсульта. Так, в Австралии с 1967 по 1992 гг. она снизилась более чем на 70 % как у мужчин, так и у женщин. Но, к сожалению, Россия пока входит в число стран с наиболее высокой смертностью от инсульта.

Инсульт можно предотвратить, поскольку причины его возникновения, методы профилактики и лечения достаточно хорошо изучены. Опыт как отечественных, так и зарубежных исследователей показывает, что в группах населения, где происходят раннее выявление, лечение и диспансерное наблюдение пациентов с повышенным артериальным давлением, удается снизить заболеваемость инсультом в 2 раза.

До недавнего времени во взглядах на проблему неотложной помощи больным с инсультом доминировал терапевтический нигилизм. Однако улучшение понимания патофизиологических процессов и новые лечебные технологии изменили тактику лечения больных с инсультом.

Лечить инсульт надо в зависимости от вызвавшей его причины, установить которую позволяют современные медицинские диагностические технологии. Арсенал их достаточно велик и представляет такие возможности, о которых еще полвека назад врачи не могли и мечтать. Благодаря новым методам можно установить характер, величину и расположение очага поражения в мозге, а также конкретный механизм нарушений кровообращения. Это необходимое условие для обоснованного выбора способов и средств лечения.

Поскольку артериальная гипертония – это основной фактор риска для инсультов, в том числе и повторных, гипотензивная терапия имеет особое значение.

Артериальная гипертония – одна из важнейших, но не единственная причина возникновения инсульта. Не меньшее значение имеет атеросклероз. С ним бороться труднее, но и здесь имеются большие резервы. Прежде всего – отказ от курения. Яды, которые содержатся в табачном дыме, поражают внутреннюю оболочку сосудов, что способствует развитию атеросклеротических бляшек. В результате возникают стеноз (сужение просвета) или закупорка сосудов, ухудшается кровоснабжение, т. е. создаются все условия для развития острых нарушений мозгового кровообращения.

Здоровый образ жизни предусматривает рациональное питание с ограничением животных жиров и высококалорийных углеводов (сахара, кондитерских изделий, белого хлеба). Это особенно необходимо больным сахарным диабетом, который сам по себе представляет серьезную угрозу поражения сердца и сосудов. Обязательны свежие овощи, фрукты, рыбные продукты. Необходимы физическая активность, регулярные занятия физкультурой.

При атеросклерозе редко наблюдаются изменения только в одной сосудистой системе. Гораздо чаще отмечается комбинированное поражение сосудов сердца, мозга и ног. Это чрезвычайно опасное сочетание особенно характерно для злостных курильщиков.

Если возникает подозрение на сосудистое заболевание мозга, больного направляют в неврологическую клинику для амбулаторного или стационарного обследования. Применение современных методов диагностики позволяет точно установить причину неполадок в системе кровообращения и принять действенные меры, чтобы не допустить развития мозговой катастрофы.

Современные методы исследования, среди которых рентгеновские, радиологические, магнитно-резонансные, ультразвуковые, электрофизиологические, реологические, позволяют получить разнообразную информацию как об изменениях в стенках сосудов и веществе мозга (получение изображения), так и о функциональных характеристиках мозгового кровообращения (скорости кровотока по сосудам и другие показатели). Для улучшения качества изображения, оценки состояния мозга используют различные способы контрастирования, функциональные пробы и математическую обработку результатов исследования.

Таким образом, улучшение социальных условий, экологии, здоровый образ жизни, своевременное выявление и адекватное лечение страдающих основными сердечно-сосудистыми заболеваниями и имеющих факторы их риска – вот основные принципы снижения заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения. Это должно способствовать сохранению золотого фонда нации – людей трудоспособного возраста, их активному творческому долголетию.

Эпидемиология

Инсульт (от лат. *insultus* – «удар»), или острое нарушение мозгового кровообращения, встречается довольно часто. В индустриально развитых странах инсульт занимает третье место среди причин смерти после ишемической болезни сердца и злокачественных новообразований. В Европе смертность от инсульта колеблется в пределах от 64 до 274 на 100 000 жителей в год. Заболеваемость инсультом в европейских странах составляет от 100 до 200 новых случаев заболевания на 100 000 жителей в год.

Сосудистые заболевания мозга наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства.

В США материальные потери от инсультов составляют от 7,5 до 11,2 млрд долларов в год, в России – от 16,5 до 22 млрд долларов в год, поскольку в нашей стране эти недуги возникают в 4 раза чаще, чем в США и странах Западной Европы.

В России инсульт возникает ежегодно более чем у 400 тыс. человек. Риск развития инсульта прогрессивно нарастает с увеличением возраста. У молодых людей (до 45 лет) инсульт ежегодно возникает только у одного человека из 30 тысяч, а к 80 годам вероятность его развития становится очень высокой (у одного из четырех мужчин и у одной из пяти женщин).

Инсульт – одна из самых частых причин смерти. В острой стадии (первые 3 недели) погибают 30–35 % больных, а к концу первого года после инсульта число неблагоприятных исходов превышает 50 %. Около 10 % переживших инсульт становятся зависимыми от посторонней помощи. Лишь 20 % больных возвращаются к своей прежней работе.

Количество больных, перенесших инсульт (или выживших в течение первого месяца заболевания), составляет в России ежегодно около 300 тыс. человек.

Показатели смертности в стране от сосудистых заболеваний мозга остаются одними из самых высоких в мире, имеется тенденция даже к некоторому их росту. Отмечено увеличение показателя смертности от цереброваскулярных заболеваний за период с 1980 по 1995 гг. на 18,5 %. Во многом это объясняется недостаточным вниманием к работе по предупреждению инсультов и хронических прогрессирующих сосудистых заболеваний мозга.

Высокая инвалидизация больных с поражением нервной системы обуславливает особую актуальность данной проблемы. Среди причин инвалидности в России преобладают сосудистые, инфекционные (в основном вирусные) заболевания, поражения периферической нервной системы, травмы, прежде всего черепно-мозговые. Из сосудистых заболеваний наиболее частой причиной стойкой инвалидности является ишемический инсульт. Высокая летальность и инвалидизация больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга обуславливают особую актуальность данной проблемы неврологии.

Патологическая анатомия

Геморрагический инсульт возникает после предшествующего спазма артериол, плазматического пропитывания их стенок, изменения тонуса капилляров, появления мелких периваскулярных геморрагий. Такие расстройства кровообращения мозга наблюдаются обычно во время очередного криза гипертонической болезни и соответствуют клинике так называемого предынсультного состояния. Оно может прекратиться, оставив лишь следы в виде периваскулярных отложений гемосидерина. Если гипертонический криз затягивается, альтеративные изменения стенок артериол и мелких артерий завершаются разрывом их эластических мембран. Это приводит к образованию микроаневризм, в результате разрыва которых возникают гематомы.

В месте кровоизлияния ткань мозга разрушается, образуется полость, заполненная свертками крови и размягченной тканью мозга. Кровоизлияние локализуется чаще всего в подкорковых узлах головного мозга (зрительный бугор, внутренняя капсула) и мозжечка. Размеры его различны, иногда оно охватывает всю массу подкорковых узлов, кровь прорывается в боковые, 3 и 4 желудочки мозга, просачиваясь в область основания мозга. Если больной переживает инсульт, то по периферии кровоизлияния в ткани мозга появляется много сидерофагов, зернистых шаров, клеток глии и сгустки крови рассасываются. На месте гематомы образуется киста, имеющая стенки ржавого цвета и буроватое содержимое. У больных, длительно страдавших мозговой формой гипертонической болезни и умерших от инсульта, наряду со свежими кровоизлияниями часто находят кисты как следствие возникавших ранее геморрагий.

Ишемические инфаркты мозга, образующиеся при тромбозе атеросклеротически измененных артерий, имеют те же локализацию и исходы, как и геморрагические.

В головном мозге чаще возникает так называемый белый инфаркт, который представляет собой очаг белого размягчения мозга. Если инфаркт образуется на фоне значительных расстройств кровообращения, венозного застоя, то очаг омертвения мозга пропитывается кровью и становится красным (очаг красного размягчения мозга).

Помимо острых нарушений мозгового кровообращения, в ткани головного мозга (особенно во 2 и 3 слоях коры) и продолговатого мозга (соматических и вегетативных его ядрах) развиваются гипоксические изменения в виде дистрофии и некроза нейронов с пролиферацией в очагах опустошения клеток глиальных элементов. Сходные изменения встречаются в узлах вегетативной нервной системы, в нервных волокнах, их окончаниях в рефлексогенной зоне дуги аорты и каротидном синусе.

Этиология, патогенез

Инсульт определяется как внезапный неврологический дефицит, возникающий вследствие ишемии или геморрагии в центральной нервной системе (ЦНС). Инсульт, или нарушение мозгового кровообращения, возникает в результате нарушения кровоснабжения определенных участков мозга, приводящего к поражению мозговой ткани на этом участке. Масса мозга человека всего лишь около 1,5 кг, что составляет приблизительно 2 % массы тела, и все же 15 % сердечного выброса направляются непосредственно к мозгу, который поглощает 20 % объема кислорода, используемого организмом.

Мозг – уникальный жизненно важный орган, поэтому природа позаботилась о его защите. Кровоснабжение мозга в норме является автономным, во многом не зависящим от уровня общего кровообращения, так как имеет собственную систему регуляции. Однако эта независимость сохраняется лишь до тех пор, пока систолическое (верхнее) артериальное давление не превышает 180 мм рт. ст. Если же оно переходит эту грань, то мозговой кровоток начинает пассивно следовать за увеличением общего артериального давления. Функционируя в нормальных условиях, мозг перераспределяет потоки крови между отдельными своими зонами соответственно их энергетическим затратам. Значительное повышение артериального давления может вызвать срыв саморегуляции мозгового кровообращения и нарушение функций мозга.

Главные виновники возникновения инсульта – сердечно-сосудистые заболевания, прежде всего артериальная гипертония и атеросклероз. Артериальная гипертония (АГ).

Артериальная гипертония – состояние, кардинальным признаком которого является повышение АД до уровня 140 и (или) 90 мм рт. ст. и выше, причем повышение данного параметра должно быть зафиксировано не менее 2–3 раз и не быть связанным с ситуацией (реакцией на белый халат).

Все артериальные гипертонии делятся на:

- 1) гипертоническую болезнь, или эссенциальную гипертонию (80 %). При этом повышение артериального давления – основной, иногда даже единственный симптом заболевания;
- 2) вторичную, или симптоматическую, гипертонию (20 %).

Гипертоническая болезнь (ГБ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. В России гипертоническая болезнь выявляется у 14–23 % взрослого населения.

Гипертоническая болезнь – один из факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), главная причина цереброваскулярных заболеваний, в том числе мозгового инсульта. В популяции трудоспособного возраста сосудистые заболевания головного мозга выявлены у 20 % лиц, из которых 65 % страдали артериальной гипертонией (АГ), а среди больных с нарушением мозгового кровообращения более 60 % имели мягкую АГ.

Гипертоническая болезнь возникает чаще всего в высокоразвитых странах и у людей с повышенной психоэмоциональной нагрузкой, что является прямым доказательством ведущей роли ЦНС в развитии гипертонической болезни. Длительное психоэмоциональное напряжение и отрицательные эмоции – основной предрасполагающий фактор гипертонической болезни.

Факторы риска эссенциальной гипертензии (ЭГ).

1. Наследственность. Наиболее доказанный фактор риска. Особое значение имеет ЭГ у матерей больных. Считается, что в 30 % случаев колебания АД генетически детерминированы, а на 50 % обусловлены факторами внешней среды. О полигенности этого заболевания свидетельствует тот факт, что наследование большинства случаев АГ не подчиняется классическим менделеевским законам. Предполагается, что за развитие АГ ответственны гены РААС (гены АПФ, ангиотензиногена, рецептора к А-II), аполипопротеинов, аддуцина, эндотелиальной NO-синтетазы. Ряд форм артериальной гипертензии развивается в результате мутаций одного гена, в связи с чем эти случаи описываются как моногенные разновидности гипертензии, а их наследование подчиняется менделеевским законам (синдром Лиддла, синдром GRA, синдром Г ордорна, синдром кажущегося избытка минералокортикоидов). Ю. В. Постновым на линии крыс SHR доказано, что геномной детерминантой спонтанной гипертензии является не изменение гена или группы генов, а количественные изменения и перемещения повторяющихся последовательностей генома – элементов, не несущих конкретной генетической информации. Увеличение числа копий (амплификация) повторяющихся последовательностей или реорганизация кластеров этих последовательностей рассматриваются в качестве физической основы последующего нарушения функции генов, вовлеченных в область подобной перестройки.

2. Масса тела. При избыточной массе тела риск увеличивается в 2–6 раз (индекс Кетле более 25, окружность талии более 85 см у женщин и более 98 см у мужчин).

3. Метаболический синдром (синдром X) – ожирение андроида типа, резистентность к инсулину, гиперинсулинемия, нарушения липидного обмена (снижение уровня ЛПВП положительно коррелирует с подъемом артериального давления).

4. Потребление алкоголя. Систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) у лиц, ежедневно потребляющих алкоголь, соответственно на 6,6 и 4,7 мм рт. ст. выше, чем у лиц, употребляющих алкоголь 1 раз в неделю.

5. Потребление соли. Имеется связь между развитием АГ и потреблением хлорида натрия, но между высотой подъема АД и количеством употребления соли наблюдается лишь слабая корреляция.

6. Физическая активность. У лиц, ведущих сидячий образ жизни, вероятность развития АГ на 20–50 % выше, чем у физически активных людей.

7. Психосоциальный стресс. Длительный хронический стресс ведет к развитию ЭГ. Имеют значение и личностные особенности больного:

- высокая степень ответственности, высокие требования к себе и окружающим;
- высокая эмоциональность;
- амбивалентная зависимость больного от значимых фигур в его окружении (в сочетании с гипертрофированной потребностью во внимании, любви, страхом потерять это внимание и любовь);
- фрустрированная потребность в доминировании над значимыми фигурами в своем окружении;
- повышенная тенденция реагировать «агрессией» на фрустрацию;
- равносильная тенденция подавлять агрессивные эмоции (в том числе связанные с фрустрацией).

Основные и дополнительные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений:

1) основные факторы риска:

- мужской пол и менопауза у женщин;
- курение;
- холестерин более 6,5 ммоль/л;
- семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (<65 лет у мужчин и <55 лет у женщин);

2) дополнительные факторы риска;

- снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП);
- повышение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП);
- микроальбуминурия при диабете;
- нарушение толерантности к глюкозе;
- ожирение;
- сидячий образ жизни;
- повышение уровня фибриногена;
- эндогенный тканевой активатор плазминогена;
- ингибитор активатора плазминогена тип 1;
- липопротеин (а);
- фактор VII;
- гомоцистеин;
- D-димер;
- С-реактивный белок;
- дефицит эстрогенов;
- *Chlamidia pneumoniae*;
- Определенное социально-экономическое положение;
- этническая принадлежность;
- географический регион.

Гемодинамические факторы, определяющие уровень АД:

- 1) сердечный выброс или минутный объем сердца (МОС);
- 2) проходимость резистивных сосудов.

Сосуды резистивного типа по классификации Фолкова (1967 г.) и Ткаченко (1994 г.) – это артериолы и вены, расположенные в пре- и посткапиллярных областях сосудистого русла. Соппротивление осуществляется:

- 1) морфологически – толстая стенка по сравнению с просветом;
- 2) физиологически – способностью мышечной оболочки находиться в постоянном тонусе. Тонус этих сосудов обусловлен двумя факторами:

- а) структурными особенностями – жесткая «сосудистая сумка из коллагена»;
- б) миогенным фактором – та часть сокращения, которая возникает в ответ на растяжение кровью и обусловлена изменениями обмена в мышечной ткани, в частности обмена катионов;

3) упругим напряжением стенок аорты и ее крупных ветвей, создающим общее эластическое сопротивление (Е₀);

4) вязкостью крови.

Вязкость – способность оказывать сопротивление течению жидкости при перемещениях одних частиц относительно других за счет внутреннего трения. Вязкость крови увеличивается при увеличении крупномолекулярных белков (фибриногена, липопротеинов), уменьшении суспензионных свойств крови). Кровь – неньютоновская жидкость: При понижении артериального давления вязкость крови увеличивается, при повышении АД вязкость уменьшается.

Основное влияние на уровень АД оказывают МОС и проходимость резистивных сосудов, поскольку у здоровых людей вязкость крови является постоянной величиной (при сужении резистивных сосудов вязкость может возрасти, дополнительно увеличивая проходимость резистивных сосудов).

Согласно синтетической концепции регуляции АД (А. Гайтон) биокбернетические механизмы сосредоточены в двух основных системах.

1. Система кратковременного действия, или адаптационная (пропорциональная) контрольная система представлена 2-мя основными регуляторными контурами или петлями биологической обратной связи:

– барорецепторы крупных артерий – центры головного мозга (ГМ) – симпатические нервы – резистивные сосуды, емкостные сосуды, сердце – повышение АД; о почечный (плазменный) эндокринный контур (юстагломерулярный аппарат ЮГА) – ангиотензин II – резистивные сосуды – повышение АД.

2. Система длительного действия, или интегральная контрольная система.

Барорецепторный рефлекс

Барорецепторы дуги аорты и синокаротидной зоны + изменение АД – залповая афферентная импульсация через IX–X пару черепно-мозговых нервов (ЧМН) – 3 интегральных участка ЦНС:

1) дорзомедиальная медулла, *nuclei tractus solitarii* (NTS) – депрессорный эффект (опосредованный L-глутаматом, субстанцией P);

2) каудальная вентролатеральная медулла – снижение периферической симпатической активности, снижение проходимости резистивных сосудов – депрессорный эффект (опосредован норадреналином);

3) ростральная вентролатеральная медулла – повышение АД.

Барорефлексы достигают максимального эффекта через 10–30 с после начала воздействия и отвечают за колебание АД от 100 до 125 мм рт. ст.

Почечный (плазменный) эндокринный механизм К эндокринным аппаратам почек относят:

– юстагломерулярный аппарат (ЮГА), выделяет ренин и эритропоэтин; о интерстициальные клетки (ИК) мозгового вещества и нефроциты собирательных трубок (НСТ), вырабатывают простагландины; о калликреин-кининовая система (ККС); о клетки APUD-системы, содержащие серотонин.

ЮГА

В этом аппарате выделяют 4 компонента:

- 1) гранулированные эпителиоидные клетки в стенке афферентной артериолы (юктагломерулярные клетки);
- 2) клетки плотного пятна;
- 3) клетки Гурмагтга (J_{acis}-клетки);
- 4) мезангиальные клетки клубочка.

ЮГА-клетки вырабатывают ренин – катализатор начального этапа образования ангиотензина. В ЮГА-клетках ренин сосредоточен в специальных секреторных гранулах. Помимо этих гранул, в клетках имеются и неспецифические, например гранулы липофусцина.

Роль своеобразного рецептора играет плотное пятно, реагирующее на качественный состав содержимого дистального канальца. Плотное пятно в свою очередь взаимодействует с эпителиоидными клетками через клетки Гурмагтга, что имеет морфологические доказательства. Клетки Гурмагтга, негранулированные гладкомышечные клетки и мезангиальные клетки при гипертрофии ЮГА могут участвовать в выработке ренина, превращаясь в ЮГА-клетки.

ИК мозгового вещества и клетки собирательных трубочек

Ось ИК мозгового вещества ориентирована перпендикулярно к длиннику сосочка пирамиды, они расположены параллельно друг другу и лежат между собирательными трубочками, сосудами и тонкими сегментами петель Генле. ИК имеют длинные цитоплазматические отростки, позволяющие им контактировать с сосудами, канальцевым аппаратом почки и друг с другом. Клетки содержат липидные капли, причем концентрация гранул в ИК и самих ИК в мозговом веществе почки возрастает по направлению к вершине сосочка.

Функция ИК заключается в синтезе и выделении почечных простагландинов. Нефроциты собирательных трубочек также участвуют в синтезе почечных простагландинов, но меньше, чем ИК.

Калликреин-кининовая система

Представлена в почках нефроцитами дистальных канальцев. Калликреин, выделяясь в просвет канальцев, взаимодействует с кининогенами; образующиеся кинины могут достигать мозгового вещества почки и вызывают высвобождение простагландинов из ИК и НСТ.

Взаимодействие эндокринных аппаратов почек

Клеточная гетерогенность ЮГА обеспечивает ауторегуляцию его функций: клетки плотного пятна улавливают изменения состава мочи (снижение концентрации хлорида натрия в моче, например, ведет к повышению активности ренина в плазме); мезангиальные клетки, обладающие рецепторами к ангиотензину II, улавливают изменения состава плазмы крови, а эпителиоидные и гладкомышечные клетки ЮГА, имеющие II-рецепторы, – изменения уровня артериального давления. Синтез ренина находится под контролем простагландинов, синтез простагландинов – под контролем ККС.

Почечный механизм проявляет активность в узком диапазоне – от 100 до 65 мм рт. ст. В основном включается при острой гипотензии.

ЮГА выделяет ренин, который в норме на 80 % находится в неактивном состоянии (проренин). Ренин является протеолитическим ферментом – аспартилпротеазой. Допускается, что активизация проренина осуществляется почечным калликреином. Поврежденные почки, в отличие от здоровых, секретируют преимущественно активный ренин, но повреждение не влияет на выделение проренина.

Ренин взаимодействует с плазменным белком П₂-глобулином (тетрадекапептидом), называемым субстратом ренина или ангиотензиногеном. В результате образуется ангиотензин I (декапептид).

Ангиотензин I под влиянием ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ) превращается в ангиотензин II. АКФ является дипептидилкарбоксипептидазой, отщепляющей с С-концевого участка молекулы ангиотензина I 2 аминокислотных остатка. Дигидропептидилкарбоксипептидаза выполняет 2 функции:

- 1) функцию АКФ;
- 2) функцию киназы II – инактивацию брадикинина в результате отщепления с С-конца двух аминокислотных остатков.

Кроме того, АКФ участвует в метаболизме атриопептина, субстанции P, энкефалинов, t-цепи инсулина, t-липотропина, рилизинг фактора лютеинизирующего гормона.

АПФ (дипептидилкарбоксипептидаза) идентична киназе II, вызывающей разрушение брадикинина.

В соматической форме АКФ имеются 2 активных центра, гомологичных домена: в N-участке, С-участке молекулы фермента. Каталитическая активность и химическая структура N и С доменов неодинаковы. С-домен катализирует расщепление ангиотензина I и брадикинина, тогда как N-домен расщепляет преимущественно рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона.

Ингибиторы АКФ различаются по силе и избирательности связывания с активными центрами в молекуле соматической формы АКФ: каптоприл имеет сродство с N-доменом, лизиноприл – с С-доменом, трандолаприл – с обоими.

В микрососудах АПФ располагается на мембранах клеток. Этот фермент находится в адвентиции крупных сосудов в связи с vasa vasorum. Циркулирующие молекулы АПФ попадают в кровь, отделяясь от тканевых гликопротеидов. Важнейшая роль легких в превращении А! в АП обусловлена богатой их васкуляризацией и тем, что вне легких АП не подвергается инактивации.

Физиологические эффекты А-II, опосредованные АТ1 и АТ2 рецепторами – ангиотензиновыми рецепторами первого и второго типов

AT ₁ -РЕЦЕПТОРЫ	AT ₂ -РЕЦЕПТОРЫ
Вазоконстрикция	Стимуляция апоптоза
Стимуляция синтеза и секреции альдостерона	Антипролиферативный эффект
Реабсорбция натрия в почечных канальцах	Дифференцировка и развитие эмбриональных тканей
Гипертрофия кардиомиоцитов	Снижение пролиферации клеток эндотелия
Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов	Вазодилатация
Усиление периферического действия норадреналина	
Усиление активности центральных звеньев САС	
Усиление высвобождения вазопрессина;	
Снижение почечного кровотока	
Торможение секреции ренина	

Все известные физиологические сердечно-сосудистые и нейроэндокринные эффекты. А II опосредованы AT₁-рецепторами. Все они способствуют повышению АД, развитию гипертрофии левого желудочка, утолщению стенок артериол, что способствует уменьшению их просвета. Эффекты АН, которые опосредуются AT₂ рецепторами, – вазодилатация и торможение пролиферации клеток, в том числе кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток. Таким образом, через AT₂-рецепторы АПГ частично ослабляет свои эффекты.

AT₁-рецепторы на мембранах гепатоцитов и клетках ЮГА почек опосредуют механизмы обратной отрицательной связи в ренин-ангиотензиновой системе. Поэтому в условиях блокады AT₁-рецепторов в результате нарушения этих механизмов обратной отрицательной связи увеличивается синтез ангиотензиногена печенью и секреция ренина клетками ЮГА. То есть при блокаде AT₁-рецепторов происходит реактивная активация ренин-ангиотензиновой системы, которая проявляется повышением уровня ангиотензиногена, ренина, AT-I и AT-II. Повышение образования AT-II в условиях блокады AT₁-рецепторов приводит к тому, что преобладают эффекты стимуляции AT:-рецепторов.

Третий механизм антигипертензивного действия блокаторов AT₁-рецепторов объясняется повышением образования ангиотензина (I-7), обладающего вазодилатирующими свойствами, – он образуется из A-I под действием нейтральной эндопептидазы или из A-II под действием пролиловой эндопептидазы. AT (I-7) обладает, помимо вазодилатирующего, натрийуретическим свойствами, которые опосредуются простагландинами, простацилинами, кининами, эндотелиальным релаксирующим фактором. Эти эффекты обусловлены воздействием на ATx.

Влияние AT-II на функцию и структуру клетки

УВЕЛИЧЕНИЕ ОПСС	УВЕЛИЧЕНИЕ ОЦП
Сердце: инотропное действие; коронарная констрикция; гипертрофия левого желудочка.	Почки: освобождение альдостерона; задержка натрия; внутриклубочковая пролиферация.
Сосуды: вазоконстрикция; гипертрофия меди	ЦНС: симпатическая стимуляция; освобождение норадреналина; освобождение вазопрессина

Белки РААС и их генетические детерминанты

Белок	Известные генетические детерминанты
1. Ренин	Около 30 % больных ЭГ имеют более высокий уровень ренина, но для определенного вывода о влиянии гена ренина на развитие АГ необходимы дальнейшие исследования сцепления генов
2. Кининаза II (АКФ)	Уровень АКФ в плазме детерминирован генетически и на 50 % связан с полиморфизмом АКФ типа J/D (Insertio/Deletion) — наличием или отсутствием 287-й пары оснований; полиморфизм — наличие в генофонде популяции нескольких аллелей какого-либо гена; Аллели — сохранившиеся в популяции варианты одного гена в результате генных мутаций и отличающиеся друг от друга последовательностями нуклеотидов. Данный полиморфный участок расположен в 16-м интроне гена АКФ и содержит 2 аллеля в зависимости от наличия (аллель J) или отсутствия (аллель D) вставки из 287 пар оснований. У пациентов, гомозиготных по D-аллелю, уровень АКФ почти в 2 раза превышает уровень АКФ, гомозиготных по аллелю J
3. Ангиотензиноген	С гипертензией связывают 2 полиморфных варианта гена ангиотензиногена — T174M и M235T, объединенных заменой треонина (T) на метионин (M) в 174 и 235 положении АК-последовательности. У пациентов с АГ увеличена доля генотипа T235T
4. Рецепторы ангиотензину II	Ген к AT ₁ в своем третьем, нетранслоцируемом участке содержит полиморфный участок A1166C (замена аденозина на цитизин в 1166-м положении). У лиц с гипертензией аллель встречается чаще

Интегральная система регуляции АД включает:

- 1) цепь почки – кора надпочечников (альдостерон) – консервация ионов натрия – жидкая среда организма;
- 2) депрессорные механизмы, сосредоточенные в мозговом слое почек и стенках резистивных сосудов.

Помимо циркулирующей в крови (эндокринной системы), имеются местные системы ренин – АП, оказывающие аутокринные («на себя») и паракринные («на соседние клетки») влияния, изменяющие локальные тканевые функции.

Между почечной (эндокринной) и местными (аутокринной и паракринной) системами нет четкой связи. Локальные системы способны оказывать длительное воздействие на резистивные сосуды, регулируя их проходимость. Тканевые системы в большей степени участвуют

в осуществлении противогипертензивного эффекта. Ингибиторы АПФ тормозят образование АП на месте и вызывают обратное развитие гипертрофии гладкомышечных клеток и поперечно-полосатой мускулатуры миокарда.

Воздействие А11 на баланс натрия и жидкой среды организма – важнейшая функция интегрирующей, длительно действующей системы регуляции. Усиление реабсорбции натрия обеспечивается двумя механизмами:

1) непосредственным воздействием А II на почечные каналы;

2) опосредованным усилением секреции альдостерона клетками клубочкового слоя коры надпочечников.

Системы регуляции АД

Прессорные системы	Депрессорные системы
1. Симпатическая нервная система	1. Барорецепторы синокаротидной зоны аорты
2. Ренин-ангиотензиновая система	2. Каллекреин-кининовая система
3. Система антидиуретического гормона (АДГ)	3. Система депрессорных простагландинов (A, D, E ₂ простациклин J ₂)
4. Система прессорных простагландинов (Тромбоксан A ₂ , простагландин F _{2α})	4. Предсердный натрийуретический фактор
5. Система эндотелинов	5. Эндотелийзависимый фактор релаксации
	6. Допаминэргическая депрессорная система

Данные системы не антагонистичны в функциональном плане.

Выявлены значительные гетерогенность и разнонаправленность действия различных типов α- и β-АР. В пределах системы простагландинов имеются как вазоконстрикторные (простагландины ПГ-F_{2α}, ТХ-A₂), так и вазодилаторные субстанции.

Эндотелиальные системы состоят из прессорных компонентов (эндотелинов) и депрессорных. При ЭГ взаимодействие прессорной и депрессорной систем рассогласовано. Вначале, при лабильной гипертензии, повышается активность как прессорных, так и депрессорных систем с преобладанием первых, далее активность и тех и других систем снижается – прессорных до нормы, а депрессорных ниже нормы (этим центрогенная теория объясняет феномен стабилизации гипертензии).

Механизм «давление – натрийдиурез» в норме является депрессорным, в условиях патологии способствует стабилизации АД.

Имеется связь между потреблением поваренной соли и артериальной гипертензией. Но между количеством потребляемой поваренной соли и высотой АД имеется лишь слабая корреляция.

У крыс линии SHR резко усилен солевой аппетит, что может быть подавлено блокадой ренин-ангиотензиновой системы. Можно предположить и вторичное увеличение потребления соли в условиях гипертензии и высокой активности А-II.

При высоком артериальном давлении увеличивается натрийурез и гидроурез (при повышении АД от 100 до 150 мм рт. ст. натрий-, гидроурез увеличивается в 3 раза). Этот механизм есть следствие изменения канальцевой реабсорбции в тубулярных сегментах почечной медуллы и сохраняется на изолированной почке. Решающую роль играет интерстициальное гидростатическое давление.

Механизм «давление – натрийгидроурез» при ЭГ

Нормальное функционирование этого механизма возможно лишь в том случае, если причины, вызывающие изменение АД, одновременно не повреждают базисных внутривисочечных механизмов. При нарушении этого условия для удаления с мочой равновеликого (у здоровых людей) количества натрия и воды требуется более высокое АД, следовательно, происходит становление гипертензии (переключение почек на более высокий уровень регуляции).

В результате переключения почек происходит задержка натрия и воды. Вначале имеется недостаточное расширение артериол при высоком МОС, но оно относительно. Позже (в эксперименте с форсированным введением жидкости – на второй неделе) АД зависит от абсолютного повышения ОПС. Этот эффект опосредован эндогенным гликозидом – оаубаином, выделяемым в условиях гипергидратации нейронами гипоталамуса и ингибирующего Na^+/K^+ АТФазу у мембран гладко-мышечных клеток резистивных сосудов – накопление в миоплазме ионов кальция и более интенсивное сокращение мышечных клеток с сужением просвета артериол и прекапилляров.

Теории патогенеза ЭГ

Можно выделить 3 наиболее распространенные теории:

- 1) центрогенную;
- 2) мембранную;
- 3) «мозаичную».

Центрогенно-нервная теория патогенеза ЭГ

С точки зрения Г. Ф. Ланга, ЭГ есть следствие психического перенапряжения человека, воздействия на его психическую сферу эмоций отрицательного характера, психотравматизации.

В эксперименте повышение норадреналина было обнаружено лишь у части молодых людей с лабильной и пограничной артериальной гипертензией. У больных в возрасте 40–60 лет концентрация норадреналина не отклоняется от нормы. Таким образом, нет оснований полагать наличие прямой связи между тонусом симпатической системы и артериальным давлением.

Первопричины, пускающие в ход цепную реакцию патогенеза, со временем у большинства больных сходят на нет («мавр сделал свое дело»). АД по-прежнему поддерживается на высоком уровне, но за счет других самовоспроизводящихся механизмов.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.