

В.М. Делягин, А.Г. Румянцев

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

РУКОВОДСТВО



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
Глава 1. Определение понятия. Распространенность и структура синдрома артериальной гипертензии	8
Глава 2. Регуляция артериального давления	22
2.1. Общие принципы регуляции артериального давления	22
2.2. Частные проблемы	26
Генетика артериальной гипертензии	26
Нейрогенные механизмы артериальной гипертензии	32
Гуморальные механизмы артериальной гипертензии	42
Глава 3. Принципы и методы измерения артериального давления. Клинические результаты	69
3.1. Общие принципы измерения артериального давления	69
Глава 4. Прегипертензия	83
Глава 5. Клиническая картина. Диагностика и дифференциальная диагностика синдрома артериальной гипертензии	93
Глава 6. Артериальная гипотензия	163
Глава 7. Лечение артериальной гипертензии и артериальной гипотензии	189
7.1. Практические подходы к лечению артериальной гипертензии	205
Заключение	218
Приложение	221
Список основной использованной литературы	235
Предметный указатель	244

РЕГУЛЯЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

2.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Человек — многократно дублированная система, защищенная от сбоев и нарушений. По выражению И.В. Давыдовского, «для реализации каждой причины необходимы ряд сопричин». В природе нет изолированных явлений. Рассматривать явление с одной позиции — «узость, однобокость человеческого познания, не охватывающего предмет до конца во всей его сложности»¹. Поэтому ни один из возможных патофизиологических механизмов АД не действует изолированно. В зависимости от хитросплетения внутренних патофизиологических механизмов возникает многообразие форм любого заболевания. Внешние привходящие факторы могут обеспечивать разные соотношения патофизиологических механизмов либо менять эти соотношения на протяжении болезни. Более того, патологический механизм может на определенном этапе приобретать значение приспособительного. Становится понятным высказывание академика Н.С. Кисляк о том, что высокое АД при болезнях почек может быть приспособительной реакцией, обеспечивающей фильтрацию через измененные базальные мембраны клубочков.

По расчетам В.В. Киликовского (1981), для циркуляции крови достаточно разности в 20 мм рт.ст. между величинами САД и ДАД. Другими словами, при разнице между САД и ДАД в 20 мм рт.ст. кровь из левого желудочка, пройдя по малому и большому кругу, достигнет правого. В реальности эта разница составляет практически величину ДАД. Величина САД в нормальных условиях почти в 2 раза выше, чем ДАД. Таким образом, у взрослого при ДАД в 60 мм рт.ст. гипотетическое САД в 80 мм рт.ст. обеспечит перетекание крови из левого желудочка в правый. Мы не говорим сейчас о вязкости крови, не учитываем скорость возврата

¹ В.И. Ленин. Сочинения. Изд. 4-е. Т. 21. С. 210.

крови. Для нас важен принцип возврата. Однако, будучи врачами, мы знаем о перфузионном давлении. Так, перфузионное давление в коронарных артериях у подростка и взрослого в состоянии покоя в положении лежа на спине составляет 60–80 мм рт.ст., т.е. это та самая разница между САД и ДАД. Среднее перфузионное давление в почечной артерии составляет приблизительно 100 мм рт.ст. Становится понятным, почему существенное и длительное падение АД приводит к необратимым повреждениям, прежде всего, мозга и почек, полиорганной недостаточности. Давление крови меняется на протяжении сосудистой системы (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Ориентировочные показатели давления крови (мм рт.ст.) на разных участках системы кровообращения (на примере подростков и взрослого)

Участок сосудистой системы \ Давление	Систолическое артериальное давление	Диастолическое артериальное давление	Среднее артериальное давление
Левый желудочек	140	100	120
Аорта	135–130	90–85	110–100
Артерии крупные	120–100	80–70	100–90
Артериолы	100–55	70–45	90–40
Капилляры	40–30		
Вены	25–0		
Правое предсердие	До –5		

Таким образом, по мере удаления от сердца давление крови снижается, разница между максимальным и минимальным артериальным давлением сглаживается.

Механизмы регуляции кровообращения и АД сложны. Давление в закрытой системе кровеносного русла определяется минутным объемом (МО) и периферическим сопротивлением (ПС): $AD = MO \times PS$. МО сердца определяется произведением частоты сердечных сокращений на ударный объем сердца (выброс объема крови за одно сокращение). В итоге МО (или сердечный выброс — СВ) будет определяться состоянием миокарда, преднагрузкой (венозным возвратом крови) и посленагрузкой (сопротивлением выбрасываемой в аорту крови). Преднагрузка определяется скоростью и объемом возврата крови. Посленагрузка — тонусом стенок сосудов и объемом жидкости (крови). Объем жидкости

может меняться либо абсолютно (гиповолемия или гиперволемия), либо относительно (тахикардия; наличия шунтов и быстрого возврата крови). При отсутствии внешних воздействий объем циркулирующей крови определяется почками.

Таким образом, для поддержания АД в физиологически оправданных пределах необходимо соотношение сердца (насосная функция), кровеносных сосудов (периферическое сопротивление, варианты возврата при шунтах), почек (объем циркулирующей крови), нервной системы и гормонов (регуляция активности ранее перечисленных систем) (рис. 2.1).

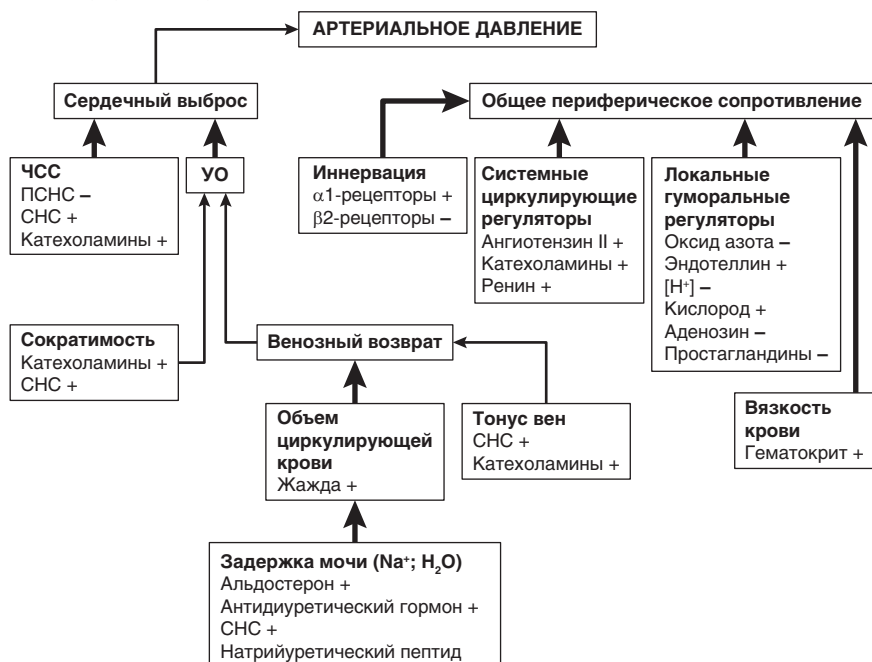


Рис. 2.1. Схема регуляции артериального давления (по С. Лилли с изменениями). ЧСС — частота сердечных сокращений; ПНС — парасимпатическая нервная система; СНС — симпатическая нервная система; УО — ударный объем; + — положительное влияние; — — отрицательное влияние

Величина АД регулируется многими взаимодополняющими и взаимовосполняющими механизмами. В развитии АГ, даже если она не эссенциальная, а органно обусловленная (симптоматическая),

задействованы иногда прямо противоположные механизмы. Наряду с ренином, ангиотензином, альдостероном включаются предсердный натрийуретический пептид, калликреин-кининовая система, естественные вазодилататоры (рис. 2.2).

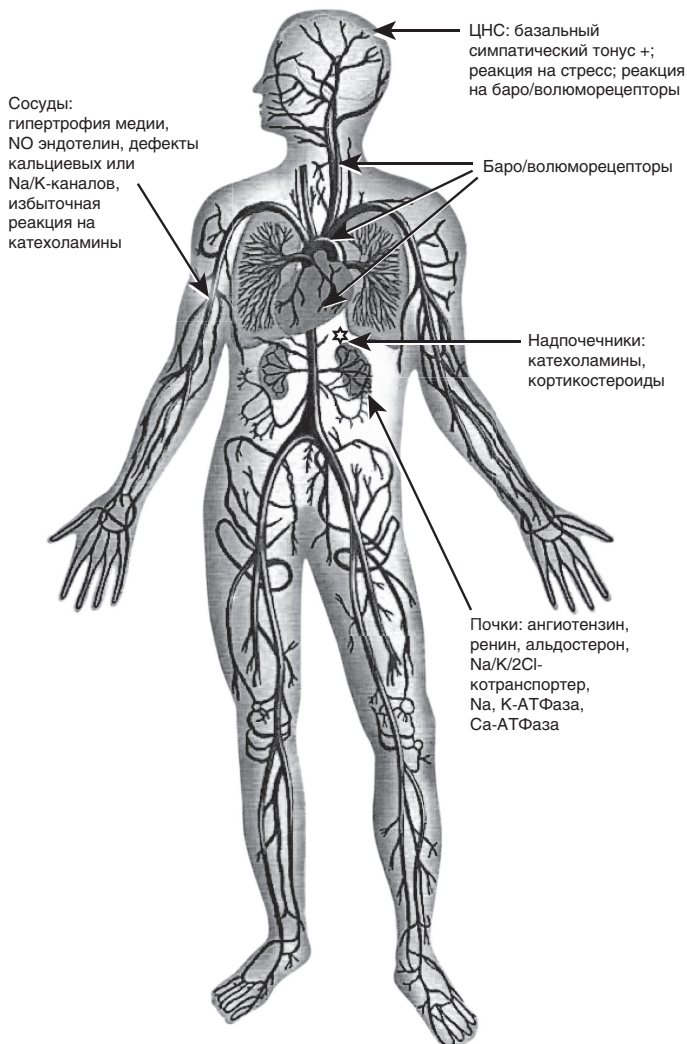


Рис. 2.2. Схематическое изображение регуляторов артериального давления

Принципиальными являются нейрогенный и гуморальный механизмы. Их патогенетическое значение неразделимо. Соотношение и внутреннее наполнение нейрогенных и гуморальных составляющих меняются в зависимости от того, является ли АГ эссенциальной (первичной) или вторичной, и какой именно вторичной по своему генезу. Более того, даже при одном и том же варианте АГ триггерные факторы и отдельные патогенетические звенья могут различаться в зависимости от генетических, средовых и других условий.

2.2. ЧАСТНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

ГЕНЕТИКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Существует два принципиально важных фактора, определяющих АД: сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление. В свою очередь, они регулируются соотношениями объема внеклеточной жидкости, сократимости миокарда, нейрогенной регуляцией, тонуса сосудов. Последний определяется почками, нервной и эндокринной системами. Генетические факторы или факторы окружающей среды (например, количество принимаемой поваренной соли) либо их сочетание приводят к нарушениям регуляции АД.

Близнецовые исследования показали, что у монозиготных близнецов корреляция показателей САД составила 0,55–0,88 и ДАД — 0,54–0,80. Для дизиготных близнецов коэффициенты корреляции были существенно ниже: 0,25–0,50 для САД и 0,27–0,54 для ДАД. Наблюдение за родными и приемными детьми в одних и тех же семьях продемонстрировало значимые коэффициенты корреляции между САД (0,16–0,38) и ДАД (0,21–0,53) для родственников и очень низкие коэффициенты для генетически неродственных детей: для САД — 0,08–0,15 и ДАД — 0,10–0,18. По результатам семейных обследований высказана мысль, что наследственность ответственна за 30–50% всех случаев гипертензии (31–68%, по разным исследованиям), включая аллельный эффект одного гена, взаимодействие генов и взаимодействие гена и окружающей среды. 30–50% факторов, определяющих АД, приходится на воздействие внешней среды. Национально-этнические, семейные традиции (пищевые привычки, тип жизни) объясняют 10% вариабельности АД. Еще 10% причин остаются неизвестными. Хотя эти расчеты касаются в основном взрослых. У преобладающего большинства вклад генетических факторов в развитие гипертензии ниже,

чем при редких моногенных формах с менделевским типом наследования. Сами генетические детерминанты неоднородны, что еще больше затрудняет их идентификацию. Более того, многие гены и варианты одного гена могут вызвать АГ одного и того же фенотипа (фенокопии), далее — один и тот же вариант гена может привести к разным фенотипам АГ (плейотропия). Эти противоположности, кажется, противоречат здравому смыслу. На самом деле они объясняются различной пенетрантностью мутаций, действием генов, понижающих давление, влиянием окружающей среды, сопутствующими заболеваниями, выбором препаратов и ответом пациента на эти препараты.

Моногенная гипертензия составляет не более 1% всех вариантов повышения АД у взрослых. Все эти случаи касаются мутации генов, отвечающих за транспорт натрия и хлорида в канальцах. В одних случаях повышается реабсорбция натрия и хлорида, существенно увеличиваются объем внеклеточной жидкости и повышение давления. В других случаях — мутация гена, ответственного за синтез гормона, стимулирующего реабсорбцию натрия и воды. Следует отметить, что преобладающая часть генетических механизмов АГ реализуется через гормональные пертурбации. Собственно, и неврогенные механизмы АГ реализуются через выброс медиаторов как вариант гормонов.

У детей доля вторичной гипертензии несравнимо выше, поэтому и моногенные варианты АГ встречаются чаще (табл. 2.2).

Наряду с этим, АГ возможна при полиморфизме отдельных нуклеотидов в гене (табл. 2.3)

Распространенность полиморфизма того или иного гена варьирует в разных расах. Дополнительно полиморфизм в разных генах по-разному сказывается на САД и ДАД. Например, полиморфизм гена *STK39* (серотонин-треонин киназа 39) ассоциируется с ДАД, *CDH13* — с САД, *ATP2B1* (регулирует транспорт Ca^{2+} из цитоплазмы во внеклеточное пространство, минерализацию костей и чувствительность к инсулину) — с ДАД и САД. Показанная только что плейотропность (от греч. πλειων — больше и греч. τρεπειν — поворачивать, превращать) локусов, т.е. множественность действия одного гена, способность его влиять на разные фенотипические признаки, существенно запутывает проблему регуляции АД. Так, локус *SH2B3* является общим для АД, целиакии, массы тела и липопротеинов высокой плотности. Другие локусы являются общими для АД и хронических заболеваний почек. В частности, уромодулин, кодирующий белок Тамм Хорсфалля, соотносится как с АД, так и с поражением почек. Точно так же редкие варианты полиморфизма *PLCE1* связаны с фокальным гломерулосклерозом,

Таблица 2.2

Моногенные варианты артериальной гипертензии

Состояние	Тип наследования	Фенотип	Локализация гена	Биологический эффект
Геллера синдром	а/д	Гипертензия, спроводимая беременностью	4q31.23	Активация прогестероном рецепторов минералокортикоидов
Гипертензия, связанная с мутацией PPAR γ	а/д	Гипертензия, резистентность к инсулину, СД 2-го типа	3p25	Рецептор γ , активированный пероксисомным пролифератором (PPAR γ). Нарушение функции ядерного рецептора PPAR γ
Гордона синдром (псевдогипоальдостеронизм типа 2)	а/д; а/р	Гипокалиемия, метаболический ацидоз	2q36, 5q31, 12p13, 17q21	Гиперактивный механизм котранспортера Na ⁺ Cl ⁻ с разнообразным регуляторным механизмом
Кортикостероид 11 β -дегидрогеназы изоцим-2 дефицит	а/р	Гипертензия клинически полиморфная. Адrenокортикотропный гормон \uparrow	8q21	Снижение концентрации и активности фермента
Кушинга синдром	а/д	Кортизол \uparrow	19p13, 2p13.12, 16p11.2	PKA \uparrow , цАМФ-зависимая протеинкиназа А. Инактивация ARMC5
Относительное повышение концентрации минералокортикоидов	а/р	Гипокалиемия. Метаболический алкалоз. Ренин \downarrow Альдостерон $\uparrow\uparrow$	16q	\downarrow Кортикостероид 11 β -дегидрогеназы, изоцизм 2

Окончание таблицы 2.2

Состояние	Тип наследования	Фенотип	Локализация гена	Биологический эффект
Лидля синдром	а/д	Гипокалиемиа, метаболический ацидоз. Ренин ⁺ , Альдостерон ↓	12p13.31, 16p12.2	Нарушения ENaC
Первичный альдостеронизм	а/д	Альдостерон ↑. Гипокалиемиа. Ренин ⁺ . Ca ²⁺ внутриклеточный ↑	8q24.3, 11q24.3, 16p13.3	FN-1 (химерные гены <i>CYP11B1-CYP11B2</i>); FN-3A и FN-3B (K1g3.4 нарушения); FN-4 (<i>CACNA1H</i> мутация)
Первичный гиперпаратиреозидизм	а/д; а/р	ПТГ ↑. Гиперкальциемиа	12p13.1, 11q13.1, 1q31.2, 3q21.1, 3q21.1, 19q13.32, 17q21.31	Вариабельный
Стероид 17α-гидроксилазы/17,20 лилазы дефицит	а/р	Отсутствует половое созревание. Гипокалиемиа	10q24.32	Стероид 17α-гидроксилазы/17,20 лилаза ↓
Феохромоцитома	а/д преимущенно; а/р реже	Вариабельный	3p25-26, 10q11.2, 17q11, 11q23, 1q21-23, 1p23-25, 1q42, 1p36.2, 11q12.2, 2q34, 2q11.2, 5p15	Вариабельный

Примечание. ↑ Повышение активности. ↓ Снижение активности, концентрации, концентрации. АКГТ — адренокортикотропный гормон. *AIMS5* — протеникодирующий ген; заболевания, связанные с нарушениями данного гена, включают макронодулярную АКГТ-независимую гипертазию коры надпочечников с клинической картиной синдрома Кушинга. задействованы также синтез и секреция альдостерона. *SACSM1H* — вольтажзависимая субъединица α1N-кальциевого канала T-типа. *CYP11B1* — цитохром P450 11B1 митохондриальный. ENaC — эпителиальный натриевый канал. FN-1 — семейный гиперальдостеронизм тип 1. K1g3.4 — G протеин-активируемый входящий калиевый канал 4. PKA — цАМФ-зависимая протеникиназа А. ПТГ — паратиреоидный гормон.

Таблица 2.3

**Наиболее известные локусы, ответственные
за регуляцию артериального давления**

Полиморфизм нуклеотидов	Локус	Хромо-сома	Позиция базовых пар азотистых оснований нуклеотидов	Возможный ген-кандидат
rs880315	CASZ1	1	10 796 866	<i>CASZ1</i>
rs5068	NPPA/NPPB	1	11 905974	<i>MTHFR, CLCN6, NPPA, NPPB</i>
rs17030613	ST7L-CAPZA1	1	113 190 897	<i>SLC16A1</i>
rs2004776	AGT	1	230 848 702	<i>AGT</i>
rs16849225	FIGN-GRB14	2	164 906 820	<i>FIGN</i>
rs13082711	SLC4A7	3	27 537 909	<i>SLC4A7</i>
rs9815354	ULK4	3	41 912 657	<i>ULK4, CTNNB1</i>
rs319690	MAP4	3	47 927 484	<i>MAP4, SMARCC1</i>
rs419076	MECOM	3	169 100 886	<i>MECOM</i>
rs871606	CHIC2	4	54 799 245	<i>PDGFRA</i>
rs16998073	FGF5	4	81 184 341	<i>FGF5</i>
rs13197325	SLC39A8	4	103 188 709	<i>SLC39A8</i>
rs6825911	ENPEP	4	111 381 638	<i>ENPEP, PITX2</i>
rs13139571	GUCY1A3-GUCY1B3	4	156 645 513	<i>GUCY1A3, GUCY1B3</i>
rs1799945	HFE	6	26 091 179	<i>HFE</i>
rs805303	BAT2-BAT5	6	31 616 366	<i>DDAH2, HSPA1L, HSPA1A, HSPA1B</i>
rs17477177	PIC3CG	7	106 411 858	?
rs3918226	NOS3	7	150 690 176	<i>ABP1, KCNH2, NOS3, ACCN3</i>
rs2898290	BLK-GATA4	8	11 433 909	<i>PINX1, GATA4, MTMR9</i>

Окончание таблицы 2.3

Полиморфизм нуклеотидов	Локус	Хромосома	Позиция базовых пар азотистых оснований нуклеотидов	Возможный ген-кандидат
rs2071518	NOV	8	120 435 821	<i>NOV, ENPP2</i>
rs11014166	CACNB2	10	18 708 798	<i>CACNB2</i>
rs1530440	C10orf107	10	63 524 591	?
rs932764	PLCE1	10	95 895 940	<i>PLCE1</i>
rs11191548	CYP17A1-NT5C2	10	104 846 178	<i>CYP17A1</i>
rs1801253	ADRB1	10	115 805 056	<i>ADRB1</i>
rs661348	LSP1-TNNT3	11	1 905 292	<i>CTSD</i>
rs7129220	ADM	11	10 350 536	<i>ADM</i>
rs2014408	SOX6	11	16 365 282	<i>SOX6</i>
rs381815	PLEKHA7	11	16 902 268	<i>PLEKHA7</i>
rs633185	FLJ32810-TMEM133	11	11 538 410	<i>PGR, TRPC6</i>
rs1122084	ADAMTS8	11	130 273 230	?
rs17249754	ATP2B1	12	90 060 586	<i>ATP2B1</i>
rs653178	SH2B3	12	112 007 756	<i>ALDH2, PTPN11SH2B3</i>
rs2384550	TBX3-TBX5	12	115 352 731	<i>TBX5, TBX3</i>
rs1378942	CYP1A1-CSK	15	75 077 367	<i>CYP1A1, CYP1A2, CSK, ULK3, MPI</i>
rs2521501	FES-FURN	15	91 437 388	<i>FEST, FURN</i>
rs13333226	UMOD	16	20 356 654	<i>UMOD</i>
rs17608766	GOSR2	17	45 013 271	<i>GOSR2</i>
rs16948048	ZNF652	17	47 440 466	<i>ZNF652, NGFR</i>
rs1327235	JAG1	20	10 969 030	<i>JAG1</i>
rs6015450	GNAS-EDN3	20	57 751 117	<i>GNAS, ZNF831, EDN3</i>

семейной формой гломерулонефрита, а более частые варианты этого же локуса — с АГ. Из этих сведений вытекает вопрос: являются ли почки органом-мишенью при АГ, или они, изменяясь первоначально субклинически на генном уровне, запускают АГ. Высокое АД повреждает органы-мишени, в том числе и почки, и они, деградируя все больше, приводят к неконтролируемой АГ. Круг замыкается.

Так, гипертензия может быть определена как классическое состояние с комплексом генетических составляющих, при которых АД формируется, наряду с генетическим разнообразием, множеством привходящих факторов внешней среды и эпистатического взаимодействия ген—ген. Таким образом, АГ — комплекс генетических нарушений, во многом реализующихся и/или спровоцированных влиянием окружающей среды. Поэтому генетические исследования по идентификации отдельных генов, ответственных за повышение АД, оказались не столь успешными, как при других заболеваниях.

Выяснение генетических механизмов моногенной семейной АГ крайне важно для понимания патогенеза и перспективно для разработки новых методов лечения и профилактики. Разработка на основе генетических исследований новых препаратов и выяснения причин феномена «ускользания» при лечении АГ — важнейшее направление персонифицированной медицины. Не менее важным направлением следует считать генетические исследования при эндокринных гипертензиях, при феохромоцитоме, параганглиоме, семейном гиперальдостеронизме и т.д.

Генетические исследования наиболее оправданы в референсных центрах, где возможны комплексное обследование и лечение детей с вторичными вариантами АГ и корреляция результатов с итогами генетических тестов.

НЕЙРОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Внимание ученых давно привлекали центральные, прежде всего церебральные, механизмы развития АГ. Признанием продолжает пользоваться схема патогенеза артериальной гипертензии Г.Ф. Ланга (1950), построенная на основе кортико-висцеральной теории. Развитие науки позволило уточнить, расширить и пересмотреть многие положения.

Одна из теорий (по А.Ю. Шишонину) объясняет АГ как результат нарушения кровоснабжения мозга, что трактуется как вариант эссенциальной гипертензии. Повышение АД происходит за счет нарушения кровотока ствола мозга. Смещение шейных позвонков и спазм

глубоких мышц шеи сужает позвоночные артерии и вены. Снижается объем кислорода, доставляемого в головной мозг. В результате голодающий мозг усиливает работу сердца, увеличивается частота сердечбиений. Теория о влиянии изменения кровотока по вертебральным артериям соответствует работам профессора А.Ю. Ратнера по натальным травмам шейного отдела позвоночника у новорожденных.

Эмоциональный статус и характер переживаемого стресса сказываются на величине АД. Доказано значение слуховых, зрительных, тактильных раздражителей. Клинические наблюдения показывают, что разная музыка способна повышать или понижать АД. На примере спонтанно гипертензивных крыс изучен синтез допамина в головном мозгу, индуцированный кальцием через систему кальмодулина. Повышение концентрации допамина снижает АД. Прослушивание крысами музыки Моцарта приводило к снижению систолического АД. Гипотензивный эффект значительно угнетался при ингибировании пути синтеза допамина. Прослушивание музыки Моцарта крысами сопровождалось повышением ионизированного кальция в крови и концентрации допамина в *corpus striatum*, в больших внутренних серых ядрах на передней и латеральной стороне *thalamus opticus*. Результаты свидетельствуют, что музыка определенного типа ведет к повышению синтеза допамина по кальций-/кальмодулинзависимому пути, что влечет за собой снижение АД. Более того, есть основания предполагать, что музыка способна влиять на функции мозга.

Как важнейший фактор гипертензии рассматривается психический стресс. Тип жизни напрямую влияет на распространенность АГ в популяции. Гипертоническая болезнь практически не известна у монахов. Психический острый стресс ведет к дисфункции эндотелия и нарушению релаксации сосудов. Хронический стресс, особенно в детском, подростковом и юношеском возрасте, ведет к формированию АГ. В эксперименте доказано, что стрессовая реакция с повышением АГ реализуется на основе генетических изменений гипоталамуса и надпочечников.

Стресс пренатальный, интра- и постнатальный, свойственный недоношенным и маловесным, приводит к тому, что у большинства из них в зрелом возрасте развивается АГ, хотя при рождении величина АД у недоношенных, незрелых и маловесных детей ниже, чем у благополучных новорожденных. Склонность к раннему развитию АГ наблюдается и у детей, матери которых перенесли пре- и эклампсию.

Риск АГ повышен у детей и подростков, рожденных с помощью так называемых вспомогательных репродуктивных технологий, например

экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). В развитых странах это 2–5% всех новорожденных и более 6 млн уже живущих людей. Доказано, что у таких детей и подростков отмечаются преждевременное «старение» сосудистой системы в виде нарушения морфологии сосудов (изменение соотношения интимы/медии), эндотелиальная дисфункция с замедленным и неполным расслаблением сосудов, повышение жесткости сосудистой стенки. Соответственно преждевременному старению сосудистой системы развивается и повышение АД, причем без классических факторов риска.

По результатам когортных исследований люди, пережившие блокаду Ленинграда в детском и подростковом возрасте, в последующем чаще имели гипертоническую болезнь, повышенный риск смерти от инфаркта миокарда и инсульта (в том числе геморрагического), чем их сверстники с благополучным детством. Число пациентов с АГ было выше среди людей, переживших блокаду Ленинграда или находившихся на фронте.

Подросткам с АГ свойственны избыточная секреция симпатических медиаторов, эмоциональная тревожность и неустойчивость, страхи при школьных проверках, экзальтированность, демонстративность, экстравертность.

Нейрогенная регуляция АД включает в себя центральный уровень со сложной иерархией, афферентное звено (механо- и барорецепторы) и эфферентное звено, передающее сигналы от центрального органа на периферию. К числу нейрогенных механизмов, работающих по принципу обратной связи, принадлежит *барорецепторный рефлекс*. Рефлекс реализуется через барорецепторы в дуге аорты и каротидном синусе. Повышение АД ведет к растяжению стенки сосуда, рецепторы активируются, увеличиваются частота и интенсивность импульсов, посылаемых в продолговатый мозг. От рецепторов дуги аорты импульсы отправляются через X пару (блуждающий нерв, *n. vagus*) черепно-мозговых нервов. По обратной отрицательной связи через вегетативную нервную систему импульс отправляется в систему кровообращения, и давление снижается.

От рецепторов каротидного синуса сигналы передаются через IX пару черепно-мозговых нервов (языкоглоточный нерв, *n. glossopharyngeus*). *N. vagus* и *n. glossopharyngeus* сходятся в продолговатом мозгу в *tractus solitarius*.

Каждый из этих уровней включает и гормональные, и гуморальные механизмы. Вся регуляция АД, в том числе и через музыку Моцарта, замыкается на вегетативной нервной системе. Вегетативная нервная

система предназначена для регуляции функций нашего тела и координации специализированных функций органов, обуславливая соответствие реакций тела на меняющиеся условия существования. Клеточные тела преганглионарных нейронов расположены в грудном и поясничном отделе спинного мозга. Терминальные нейроны СНС, за исключением ЦНС, сгруппированы в ганглии. Приводящие волокна располагаются в боковых рогах торакального и верхнего поясничного отделов спинного мозга. Преганглионарные аксоны покидают спинной мозг через передние корешки в составе спинальных нервов до паравертебральной цепочки ганглиев. Отсюда осуществляется холинергическая передача сигнала на постганглионарные волокна. Они доносят адренергический сигнал до органа-мишени (исключение — потовые железы). Вегетативные центры парасимпатической нервной системы залегают в стволе головного мозга и 2–4 крестцовых сегментах спинного мозга. Исходящие отсюда аксоны в составе черепно-мозговых нервов и *n.n. splanchnici pelvici* достигают парасимпатических ганглиев близ или внутри органов-мишеней. Трансмиттером в ганглиях и в органах выступает ацетилхолин. Большинство органов иннервируется симпатическим и парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы, поэтому ответ может быть синергическим или антагонистическим. Таким образом, нервная регуляция эффекторных органов в физиологических условиях представляет собой сумму симпатических и парасимпатических влияний.

Влияние нервной системы на величину АД оценивается минутным объемом кровообращения, объемом циркулирующей крови и тонусом сосудов. Последнее характеризуется величиной общего периферического сопротивления, т.е. сопротивлением кровотоку в мелких и средних артериях. В свою очередь, состояние вегетативной нервной системы определяется, наряду с генетическими факторами, и влиянием внешних факторов (стрессы, физическая активность, масса тела). В частности, регулярные физические упражнения ведут к снижению концентрации норадреналина плазмы в покое. Это касается как здоровых пробандов, так и пациентов с гипертонической болезнью и коронарной патологией. Одним из определяющих факторов стресс-индуцированной АГ рассматривается несоответствие низкой физической нагрузки высокой психологической нагрузке.

Первоначально при эссенциальной гипертензии обычно увеличивается минутный объем кровообращения. Если в этот момент назначить гипотензивные препараты, то удастся зафиксировать резкий подъем содержания норадреналина в крови, что демаскирует роль

симпатической нервной системы в патогенезе. Ранняя гипердинамическая фаза АГ сменяется длительной фазой хронической АГ, при которой минутный объем возвращается к норме. По мере необратимости сосудистого спазма, ремоделирования сосудистого русла определяющим фактором становится периферическое сопротивление. Нейрогенные механизмы развития АГ особенно отчетливы в дебюте АГ. Клинически это выражается общей раздражительностью, симпатикотонией, тахикардией, склонностью к гиперкинетическому типу гемодинамики, лабораторно — повышением концентрации норадреналина в крови. Всплески концентраций норадреналина в крови у таких субъектов наблюдаются после изометрической нагрузки и стрессов. В подтверждение этого можно указать, что у подростков с нормальной массой тела и повышенной центральной реактивностью вегетативной нервной системы отмечается хорошо известная реакция «повышения АД на белый халат». Системный симпатический тонус в покое остается в норме, но при стрессах концентрация катехоламинов повышается непропорционально нагрузке. Повышение концентрации норадреналина в крови типично для детей, чьи родители страдают ранними формами эссенциальной гипертензии, что заставляет думать о семейных вариантах реакции на стрессовые ситуации. Однако задолго до системного повышения норадреналина в крови отмечается повышение его содержания в почках и сердце.

Именно в области вегетативных центров, в таламусе, гипоталамусе, гиппокампе, полосатом теле, черной субстанции и т.д. сосредоточены независимые системы ренин—ангиотензин—альдостерон. Возникает вопрос, являются ли нейрогенные нарушения первичными, или это только первый звонок? Сказывается ли на дисрегуляции центральных механизмов хронический стресс, который считается во многом ответственным за АГ, или генетические особенности организма обуславливают собой этих механизмов в ответ на раздражители, которые именно этими субъектами воспринимаются как хронический стресс? Вполне вероятно, имеется сочетание этих механизмов.

Длительная или чрезмерная активация симпатической нервной системы способна привести к расстройству центральных механизмов регуляции кровообращения. Нарушается обратный захват норадреналина из синапса, изменяется чувствительность барорецепторов. Усиление сократительной активности миокарда, повышение тонуса гладкомышечных клеток сосудистой стенки ведут к повышению объема кровообращения, увеличению периферического сопротивления. Изменяются скорости синтеза и экскреции ренина, вазопрессина,

простагландинов и т.д. Расстройства нейрогенных механизмов контроля АД проявляются сохранением повышенной частоты сердечных сокращений при повышенном артериальном давлении, снижением чувствительности рецепторов низкого давления, расположенных в правом желудочке и сосудах малого круга кровообращения. Снижается активность парасимпатической нервной системы. В дебюте гипертонической болезни чувствительность адренорецепторов артерий и вен повышается, десенситизация α -адренорецепторов затягивается. Самое примечательное, что особенно высокие концентрации симпатомиметиков обнаруживаются в скелетных мышцах, почках и сердце. Это свидетельствует о региональных нарушениях симпатической иннервации.

Вегетативная нервная система, видимо, по-разному задействована при различных вариантах гипертензии. Это заметно из соотношения концентраций различных медиаторов. При эссенциальной гипертензии соотношение норадреналин/адреналин в плазме выше нормы ($N=2$), содержание триптофана — ниже нормы, уровень свободного серотонина ($N=0,7-1,5$ нг/мл) и допамина — в норме. При вторичной АГ соотношение норадреналин/адреналин <2 , уровень триптофана в норме или даже повышено, содержание серотонина и адреналина увеличено.

Взаимоусиливающее влияние симпатической нервной системы и системы ренин—ангиотензин может привести к стабильному существенному повышению АД, так как адренергические рецепторы являются посредниками в освобождении ренина. Одновременно АТ-II активирует симпатическую нервную систему.

Косвенный гипертензивный эффект симпатикотонии заключается в торможении синтеза оксида азота, увеличении реабсорбции натрия, повышении резистентности к инсулину.

Деятельность симпатической нервной системы во многом определяется мозговым (хромаффинным) веществом надпочечников, на которое приходится 10% всей массы надпочечника. Четкой границы между мозговым и корковым веществом нет. Адреномедуллярные клетки носят название «хромаффинные» (окрашиваются солями хрома в коричневый цвет), или «феохромоциты». Коричневый цвет обусловлен окислением адреналина и норадреналина хромовой кислотой в меланин.

В мозговом веществе надпочечников сгруппированы клетки, в эмбриогенезе покинувшие первоначальную нервную закладку. Мозговое вещество надпочечников представляет собой измененный симпатический ганглий, образованный модифицированными постганглионарными нейронами. Под действием кортизола в центре

мозгового слоя надпочечника происходит дифференциация хромоаффинных клеток. Часть клеток мигрирует и образует параганглии. Самое большое скопление хромоаффинных клеток вне мозгового вещества образуется вокруг нижней брыжечной артерии (*орган Цукеркандля*). Максимальные размеры этого скопления — у плода. Весь первый год жизни орган Цукеркандля — основной поставщик катехоламинов.

За счет каких же медиаторов и реакций осуществляется регулирующая деятельность симпатической нервной системы?

Катехоламины. В группу катехоламинов включены адреналин, норадреналин и допамин. Термин «катехоламины» указывает на наличие циклического соединения катехола (ортодигидроксибензена) и боковой аминогруппы. Адреналин синтезируется и депонируется в мозговом веществе надпочечников, откуда поступает в кровь. Норадреналин синтезируется не только в надпочечниках, но и в периферических симпатических нервах (95%) и в ЦНС. Синтез норадреналина является показателем активности симпатической нервной системы, активности постганглионарных симпатических нейронов. Допамин, прекурсор норадреналина, находится как в мозговом веществе надпочечников, так и в периферических симпатических нервах, но действует преимущественно в ЦНС как нейротрансмиттер.

Биологический эффект катехоламинов начинается с активации рецептора, связанного с G-протеином. Идентификация трех вариантов адренергических рецепторов (α , β и допаминергических), а также их субтипов (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 , D₁ и D₂) позволила понять их ответ на эндогенный катехоламин и назначенный экзогенно. Нобелевская премия по химии 2012 г. была присуждена Brian K. Kobilka и Robert J. Lefkowitz за их исследование G-протеин-связанного рецептора.

Субтип α_1 -постсинаптические рецепторы, обуславливающие сокращение гладкой мускулатуры, в том числе в сосудах, что вызывает повышение АД. α_2 -Рецепторы расположены в пресинаптических концевых отделах симпатических нервов. Их активация блокирует освобождение норадреналина. В итоге подавляется центральная симпатическая активность и снижается АД. β_1 -Рецептор влияет на работу сердца, отзываясь в большей степени на изопротеренол, чем на адреналин или норадреналин. Стимуляция β_1 -рецептора оказывает на сердце положительные инотропный и хронотропный эффекты, стимулирует секрецию ренина в почках и липолиз в адипоцитах. β_2 -Рецептор обеспечивает расслабление мускулатуры бронхов, сосудов и матки. Его стимуляция приводит к расширению бронхов, сосудов в поперечнополосатой мускулатуре и расслаблению гладкой мускулатуры матки, гликогенолизу

и усиленному выбросу норадреналина из симпатических нервных окончаний. β_3 -Рецептор регулирует энергетический баланс и липолиз.

D1-рецептор локализован в сосудах мозга, почек, брыжейки, сердца. Его стимуляция вызывает расширение этих сосудов. D2 — пресинаптический рецептор. Он локализован в окончаниях симпатических нервов, в симпатических ганглиях и в мозгу. Стимуляция этого рецептора блокирует освобождение норадреналина и пролактина, передачу импульса в ганглиях.

Преобладающее большинство клеток нашего тела несут на себе адренергические рецепторы. Знание о разнообразии этих рецепторов и их функции позволило создать избирательно действующие препараты. Например, β_1 -антагонисты (атенолол, метопролол) широко используются при лечении ишемической болезни сердца, нарушений ритма и АГ. Назначение β_2 -агонистов (альбутерол, тербуталин) в виде ингаляций — классическая терапия бронхиальной астмы.

Катехоламины оказывают эрготропное действие: увеличивают объем дыхания и минутный объем сердца, усиливают кровоснабжение работающих мышц, ускоряют гликогенолиз и липолиз. В покое надпочечники выделяют 8–10 нг на 1 кг массы тела в минуту катехоламинов. При угрожающих ситуациях (кровотечение, гипоксия, гипогликемия, инфаркт, анестезия, предельные физические нагрузки) количество катехоламинов резко увеличивается. При эмоциональных стрессах под действием лимбической системы и гипоталамуса количество выделяемых катехоламинов увеличивается в 10 раз и более.

Ацетилхолин через преганглионарные симпатические волокна стимулирует холинергические рецепторы, что приводит к деполяризации хромаффинных клеток в мозговом веществе надпочечников. Деполяризация активирует вольтажзависимые кальциевые каналы, в результате из секреторных везикул во внеклеточное пространство выбрасывается адреналин. Регуляция освобождения норадреналина из пресинаптических мембран контролируется α_2 -рецепторами. Стимуляция пресинаптических α_2 -рецепторов подавляет секрецию норадреналина (аналогично действию гипотензивного препарата клоидина).

Задача катехоламинов — мобилизовать энергию для «борьбы и бегства». Энергия прежде всего освобождается за счет глюкозы. Катехоламины обеспечивают ускоренный транспорт кислорода и окисляемых субстанций в сердце, скелетную мускулатуру и мозг. Усиливаются разрушение гликогена в печени и мышцах, гликонеогенез и протеолиз в печени, стимулируется липолиз в жировой ткани.

В стрессовых реакциях дополнительно задействованы и глюкокортикоиды. При тяжелых стрессовых реакциях активируется ось гипоталамус—гипофиз—надпочечники. В крови резко возрастает уровень кортизола, который действует на обмен глюкозы и жирных кислот синергично с адреналином и норадреналином. Одновременно кортизол резко усиливает вазоконстрикторный эффект катехоламинов, хотя сам по себе кортизол не способен спазмировать сосуды.

Синтез адреналина проходит несколько этапов: тирозин → допа → допамин → норадреналин → адреналин. Тирозин поступает в хромоаффинные клетки или в окончания симпатических нервов из крови и с помощью митохондриальной тирозингидроксилазы превращается в допу. Допа при участии фермента L-аминодекарбоксилазы трансформируется в допамин. Допамин поступает в гранулы и под действием допамин-β-гидроксилазы переводится в норадреналин. В этом процессе участвует аскорбиновая кислота, будучи кофактором и донором электронов.

Норадреналин в мозговом слое надпочечников покидает гранулы и под влиянием фермента фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы превращается в адреналин.

При раздражении симпатических нейронов в кровь выделяется смесь из 80—95% адреналина и 5—20% норадреналина. Катехоламины — одни из наиболее коротко живущих сигнальных молекул. Время полужизни катехоламинов в циркуляции составляет 10—100 с. 50% всех катехоламинов циркулирует в плазме в очень непрочной связи с альбумином, поэтому концентрация катехоламинов в плазме непостоянная.

Половина всего выделившегося норадреналина разрушается через 2—3 мин. Удаление катехоламинов осуществляется за счет захвата терминальными участками симпатических нервов или метаболизацией двумя ферментами. Ферментная утилизация катехоламинов проходит в основном в тех же клетках, в которых они и синтезируются. 90% катехоламинов утилизируются обратным захватом в симпатических синапсах (путь 1). Этот путь блокируется кокаином, трициклическими антидепрессантами и фенотиозином.

Свободный катехоламин могут захватывать и экстраневральные ткани (путь 2). Этот катехоламин метаболизируется катехол-O-метилтрансферазой (основная часть) и моноаминоксидазой. Разрушение катехоламинов завершается образованием ванилилминдальной кислоты, выделяющейся через почки.

Адреналин в малых концентрациях (1—10 мкг) через β-рецепторы повышает частоту сердечных сокращений, увеличивает минутный объем сердца, расширяет сосуды сердца и мышцы. При больших концентрациях

начинают превалировать α -рецепторы, развивается системный вазоспазм и повышение АД. Норадреналин в общем и целом действует как адреналин. Однако α -адренергическое действие развивается уже при малых концентрациях и начинается превалировать спазм артериол.

Допамин, предшественник норадреналина, характеризуется особыми свойствами. Допамин не только нейротрансмиттер, но и оказывает аутокринный и паракринный эффекты в соматических тканях. Стимулируя специфические рецепторы в сосудах или вдоль нефрона, допамин регулирует почечную гемодинамику, транспорт натрия и воды, ингибирует секрецию альдостерона в надпочечниках. У людей с эссенциальной гипертензией ответ на допамин подавлен на уровне рецепторов. В почках допамин регулирует экскрецию натрия через допаминовый рецептор D3. Этот же рецептор — важнейший регулятор освобождения ренина почкой. Через допаминовые рецепторы D1 и D2 он усиливает кровоток в коронарных сосудах и в почках.

В неотложной медицине высокие дозы допамина используют для повышения сердечного объема и периферического сопротивления, низкие — для повышения почечного кровотока и снижения периферического сопротивления.

Итак:

- Катехоламины оказывают эффект на весь метаболизм человека, повышая частоту сердечных сокращений, усиливая сократимость миокарда и скорость проведения по миокарду, величину АД. Идентификация трех типов адренергических рецепторов (α , β и допаминергических), а также их субтипов ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, D1 и D2) позволили понять особенности ответа на эндо- и экзогенное поступление катехоламинов.
- Опухоли, секретирующие катехоламины (феохромоцитома и катехоламин-продуцирующая параганглиома = вненадпочечниковая феохромоцитома), встречаются редко (в общей популяции — 1:100 000, из них 10–20% — у детей). Задача врача — помнить о редком. Предположение о такой опухоли, ее поиски и локализация опухоли, диагностика позволяют хирургически убрать новообразование. Это радикальное вмешательство. Исчезает риск летального пароксизма, не менее 10% таких опухолей злокачественные и 40% случаев — семейные. Другими словами, выявление одного случая в семье может быть основанием для ранней диагностики такой же опухоли у родственника.
- Мутации в герминогенных клетках ответственны за 40% случаев всех катехоламин-секретирующих опухолей. Эти мутации

сводятся к 2 вариантам: а) гены, кодирующие белки, отвечающие за устойчивость клеток к гипоксии, и б) гены, кодирующие белки, активирующие киназы.

- Наличие феохромоцитомы/параганглиомы подтверждается биохимически (определение концентрации метанефрина (менее чувствительный тест — определение концентрации ванилилминдальной кислоты) и катехоламинов в плазме и моче. Локализация опухоли производится методами УЗИ и КТ. 85% всех случаев опухоли располагаются в надпочечниках, 95% — в животе и тазу. Перед операцией обязательна фармакологическая блокада катехоламинов, в том числе у бессимптомных пациентов с нормальным АД.

ГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В 1934 г. Гарри Голдблатт (Канада) вызвал симптомы АГ у собак путем пережатия почечной артерии и приступил к выделению белкового вещества — ренина из почечной ткани. Год спустя сразу две независимые группы исследователей (из Буэнос-Айреса и США) выделили другое вещество, повышающее АД. Одни назвали его гипертензином, другие — ангиотонином. Через 23 года, в 1958 г., выяснили, что имеют дело с одним и тем же соединением и дали ему химерное название «ангиотензин». В итоге в середине XX в. сформировалась концепция о функционировании ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

Существует не менее полутора десятка эндокринных заболеваний, манифестирующих с АГ. Своевременное выявление этих заболеваний определяет выбор хирургической или терапевтической тактик.

Гуморальные и нейрогенные механизмы регуляции артериального давления тесно сопряжены, взаиморегулируются и проявляются нераздельно. Их раздельное описание, как и раздельное описание их составляющих, приводится из дидактических соображений. В качестве гуморальных механизмов, влияющих на АД, известны системы ренина, ангиотензина, альдостерона, симпатомиметиков, кортикостероидов, гормонов щитовидной железы и др. (табл. 2.4).

Система ренин—ангиотензиноген

Ангиотензиноген (АТГ) — прекурсор семейства таких пептидов, как ангиотензин (АТ) I, АТ-II, АТ-III (А2–8), АТ-IV (А3–8) и АТ1–7. Указанные гормоны синтезируются в основном в печени, где находится

Таблица 2.4

Эндокринные заболевания, протекающие с артериальной гипертензией

Надпочечниково обусловленная:
феохромоцитома;
первичный альдостеронизм;
гипердезоксикортикостеронизм:
врожденная гиперплазия надпочечников;
11 β -гидроксилазы дефицит;
17 α -гидроксилазы дефицит;
дезоксикортикостерон-продуцирующие опухоли;
первичная резистентность к кортизолу;
Кушинга синдром.
Относительный избыток минералокортикоидов (11β-гидростероид дегидрогеназы дефицит)
Генетический:
тип 1;
тип 2.
Приобретенный (пищевая АГ):
тип 1 (корича или карбеноксолон);
тип 2 (Кушинга синдром).
Тиреозависимая АГ:
гипертиреозидизм;
гипотиреозидизм.
Ренин-секретирующие опухоли.
Гипофизарнозависимая АГ:
акромегалия;
Кушинга синдром

общий прекурсор *препроангиотензиноген*. Последний синтезируется и гликозилируется в гепатоцитах. Некоторая часть гормонов синтезируется в сердце, почках, кровеносных сосудах, жировых клетках. В головном мозгу существует независимая система АТГ.

Ген *АТГ* располагается на хромосоме 1q42–43, насчитывает 11 800 базовых пар. Ген имеет 5 экзонов, кодирующих белок, и 4 интрона. Экзоны 1 и 5 кодируют соответственно 3'- и 5'-нетранслируемые регионы м-РНК. В экзоне 2 имеются сигнальный пептид и кодирующий регион. Полиморфизм гена *АТГ* ассоциирован с деменцией, семейной

гипертензией, заболеваниями почек и вероятностью сердечно-сосудистых катастроф. Например, возможна замена метионина (М) в 235-й позиции треонином (Т). М-аллель в гене *АТГ* ассоциируется с болезнью Альцгеймера. Это касается только европеоидов. У жителей Чёрной Африки такой зависимости нет.

У людей, гомозиготных по Т-аллели, уровень АТГ повышается на 20% и на 10% при гетерозиготах МТ по сравнению с гомозиготами ММ. Этот молекулярный вариант гена *АТГ* имеет значение только для белых и не имеет никакого значения для мексиканцев и китайцев. Из этого следует, что мутации гена *АТГ*, безусловно, влияют на величину АД, но это влияние неабсолютно.

Секреция АТГ определяется генетически, но на величину секреции по принципу положительной обратной связи влияют глюкокортикостероиды, эстрогены, гормоны щитовидной железы, инсулин и АТ-II.

Время полураспада АТГ в крови — 16 ч. Приблизительно 10% АТГ расщепляется ренином до АТ-I. Кроме ренина, АТГ расщепляется катепсином G, химазой и тонином.

Существует много доказательств ответственности АТГ за развитие АГ. С помощью эпидемиологических исследований показана связь между содержанием АТГ и синдромом артериальной гипертензии в популяции. Высокомолекулярный вариант АТГ, синтезируемый у беременных, ответственен за гипертензию беременных. В жировой ткани находится АТГ, уровень которого повышается под действием инсулина. АТГ достоверно повышается под действием кортикостероидов и гормонов щитовидной железы.

Ренин — протеолитический фермент, расщепляющий АТГ между лейцином в 10-й позиции и валином в 11-й позиции до декапептида АТ-I. Далее начинает действовать ангиотензинконвертин фермент (АСЕ), расщепляющий АТ-I до АТ-II. Для диагностических и научных целей как показатель активности системы ренин—ангиотензин используется концентрация ренина, так как определение метаболитов ангиотензиногена очень трудоемко.

Ген ренина расположен в локусе 1q32, содержит 10 экзонов и 9 интронов. Синтез ренина начинается с образования препроренина в юстагломерулярных клетках (ЮГК) почек. Препроренин переносится в эндоплазматический ретикулум, где от него отщепляется неактивная форма проренина (23 аминокислотных остатка). Часть неактивного проренина может поступать в кровь непосредственно. Преренин не регулируется факторами освобождения ренина (АД и изменения объема жидкости), его уровень выше, чем уровень ренина. Роль преренина

в циркуляции неясна. Из крови он достаточно быстро переводится в гипофиз, надпочечники, слюнные железы и почки.

Большая часть преренина проходит через аппарат Гольджи, гликозилируется и депонируется в лизосомальных гранулах. Здесь под действием катепсина В от преренина отщепляется активная форма ренина. И уже эта форма освобождается под действием разнообразных сигналов. Базальная секреция ренина низкая, но в ответ на раздражители может увеличиваться в несколько раз. Реакция секреции ренина в ответ на раздражители, как и контроль его секреции, определяется генетически. ЮГК, производные сосудистых клеток, располагаются в афферентных артериолах недалеко от клубочков и *macula densa*. Задержка солей ведет к увеличению числа клеток, способных синтезировать ренин. Экспрессия гена ренина увеличивается при задержке натрия.

Максимальное поступление ренина в кровь происходит при низкой перфузии почек (стеноз почечной артерии, малый объем циркулирующей крови) и гипокалиемии. Секреция ренина блокируется высоким перфузионным давлением в почках (АГ), большим количеством натрия в пище и гиперкалиемии.

Контроль за освобождением ренина мультифакторный: барорецепторы почек, ЮГК, *macula densa*, β 1-адренергическая система почек, гуморальные факторы.

Ингибиторами ренина являются катепсин D и E, химопсин, пепсин, протеазы вируса иммунодефицита человека, плазмопсин (*Plasmodium falciparum*), секреторная аспартил-протеаза (*Candida albicans*), β -секретаза. Фермент β -секретаза играет одну из ключевых ролей в развитии сосудистой деменции и деменции при болезни Альцгеймера. Причиной указанных состояний считается амилоид- β -пептид, который в норме должен разрушаться ренином. При высокой активности β -секретазы протеолитическая способность ренина угнетается, в результате накапливается патологический белок, снижается кровоток в головном мозгу, появляются микрокровоотечения, геморрагические инсульты.

Барорецепторы почек — самый мощный механизм освобождения ренина — внутрипочечные сосудистые рецепторы в афферентных артериолах, стимулирующие секрецию ренина в ответ на снижение перфузионного давления. Благодаря этому механизму даже односторонний стеноз почечной артерии ведет к ренинзависимой форме АГ. При повышении перфузионного давления секреция ренина угнетается.

Macula densa — группа клеток в дистальных канальцах вблизи конца петли Генле, являющихся хеморецепторами. Клетки прилежат к афферентным артериолам и ЮГК. Эти клетки цилиндрической формы со смещенным к апикальной поверхности ядром участвуют в регуляции электролитного состава крови путем определения концентрации ионов Na^+ в дистальном канальце. Задержка натрия ведет к усилению реабсорбции воды за счет активации альдостеронового механизма, повышению объема крови и АД. Усиливается выброс ренина, стимулируется образование АТ-II. Афферентные артериолы сокращаются, гидростатическое давление в клубочках возрастает, скорость фильтрации падает.

Аденозин, простагландин E₂, оксид азота, β 1-адренергическая система и диуретики, стимулирующие транспорт ионов, способствуют секреции ренина, активируя *macula densa*.

Нервы почек (β 1-адренергическая система) стимулируются механорецепторами сердца, барорецепторами аорты, хеморецепторами блуждающего нерва. Центральная симпатическая стимуляция повышает секрецию ренина, являясь важнейшим путем реакции на стресс и положение тела. Например, в вертикальном положении активность ренина в плазме возрастает в 2–4 раза.

β 1-адренергическая стимуляция и/или простагландины индуцируют циклическую аденозинмонофосфатазу (цАМФ) — важнейший внутриклеточный путь освобождения ренина. Повышение концентрации внутриклеточного кальция включает другой механизм — подавление секреции ренина. Деполяризация ЮГК при повышении концентрации АТ-II приводит к открытию кальциевых каналов, и нарастающая концентрация внутриклеточного кальция угнетает синтез и освобождение ренина. Гиперполяризация ЮГК сопровождается понижением концентрации внутриклеточного кальция и приводит к обратному эффекту.

К ингибиторам освобождения ренина относятся также аденозин-A₁, α -адренергические агонисты, тромбоксан, эндотелин. Предсердный натрийуретический пептид и оксид азота стимулируют циклическую гуанозинмонофосфатазу и гранулятициклазу, ингибируя тем самым освобождение ренина. На секрецию ренина влияет и фосфолипаза-C, вмешиваясь в обмен внутриклеточного кальция.

Клиническое значение различной активности ренина. При АГ существует большая вариабельность активности ренина. Концентрация ренина может быть в норме, повышенной или даже пониженной. Для определения активности ренина проводят ортостатическую пробу,

определяют задержку натрия, реакцию на диуретики и корреляцию между концентрацией ренина и экскрецией натрия. Активность ренина и экскреция натрия характеризуются обратной зависимостью. Реакция на мочегонные при различных вариантах ренинемии одинакова, но стабильность АД различна и существуют особенности ответа на солевую диету.

Артериальная гипертензия с нормальной концентрацией ренина.

При эссенциальной АГ у 60% пациентов обнаруживается нормальное содержание ренина. АГ объясняют аномальным тканевым ответом на АТ-II. Состояние генетически обусловлено повышенной чувствительностью к АТ-II. Оно связано с полиморфизмом в кодирующем регионе гена ангиотензина в кодоне 235. У 85% больных в семьях зафиксированы случаи повышения АД. АГ с нормальным содержанием ренина встречается у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин.

Артериальная гипертензия с повышенной концентрацией ренина.

При эссенциальной АГ содержание ренина повышено у 10–20% пациентов. Именно у них существенно повышен риск сердечно-сосудистых катастроф. Причиной данного варианта синдрома АГ является нарушенное соотношение секреции ренина и экскреции натрия. В клинических условиях зависимость повышения АД от концентрации ренина подтверждается высоким терапевтическим эффектом подавления системы ренин–ангиотензин назначением ингибиторов АСЕ или блокаторов рецепторов ангиотензина II. При вторичной АГ повышенная концентрация ренина встречается при реноваскулярной гипертензии, злокачественной гипертензии и ренинпродуцирующих опухолях.

Артериальная гипертензия с низким содержанием ренина встречается у 30% пациентов с повышенным АД. Типична для негров и людей старческого возраста. Если пациент с АГ, развившейся в молодом или зрелом возрасте, доживает до старческого возраста, концентрация ренина не снижается. Риск сердечно-сосудистых катастроф минимален. Реакция АД на прием большого количества соли максимальная. Механизм АГ при низком уровне ренина мультифакториальный. Он включает в себя избыток минералокортикоидов, нарушения тканевой системы ренин–ангиотензин, кальциевого и магниевого обмена, низкую активность симпатической нервной системы. Обнаружены положительная корреляционная связь между содержанием кальция в цитозоле и диастолическим АД и обратная корреляционная связь между показателями систолического

и диастолического АД и концентрацией внутриклеточного свободного магния. Активность симпатической нервной системы у таких пациентов снижена. Примером АГ с низким содержанием ренина может служить первичный альдостеронизм, при котором перегрузка сосудов объемом подавляет синтез ренина. При АГ с низким содержанием ренина наблюдается наиболее благоприятный эффект от применения блокаторов кальциевых каналов и диуретиков. Вариабельность ответа АД на тиазидные диуретики в зависимости от уровня ренина минимальна.

Система ангиотензиноген—ангиотензин

Как было указано, в системе ренин—ангиотензин—альдостерон юкстагломерулярный аппарат помогает регулировать объем и давление. Ренин, протеолитический фермент, образующийся в гранулах клеток юкстагломерулярного аппарата, катализирует превращение белка ангиотензиногена в АТ-I. Активность производных ангиотензиногена и точки их максимального приложения разнятся. Например, АТ-I не влияет на АД, но регулирует эритропоэз. Декапептид АТ-I под действием ангиотензин-I-конвертин-энзима (АСЕ) превращается в активный вазоконстриктор октапептид АТ-II. Одновременно АСЕ метаболизирует вазодилататор брадикинин. Таким образом, блокаторы АСЕ не только снимают прессорный эффект АТ-II, но и предотвращают распад вазодилататора брадикинина. АТ-II — наиболее активный и физиологически важный энзим. В крови обнаружен и гептапептид АТ-III (A2-8), образующийся под действием глутамил аминопептидазы (рис. 1.1). По сравнению с АТ-II он значительно слабее как вазоконстриктор, но сильнее как стимулятор освобождения альдостерона. АТ-III под действием аргинил аминопептидазы расщепляется до АТ-IV (A3-8). Прессорная активность АТ-IV крайне мала. Однако энзим повышает активность циклической гуанозинмонофосфатазы, имея тем самым центральный эффект.

Наиболее известные эффекты АТ-II — сохранение эффективной циркуляции при снижении объема внутрисосудистой жидкости. Это жизненно важная функция. Поэтому она, наряду с АТ-II, обеспечивается более чем 50 другими механизмами. Весь этот сложный механизм осуществляет вазоконстрикцию, задержку солей с помощью альдостерона, повышение его концентрации, увеличение сердечного выброса, стимуляцию симпатической нервной системы.

Существует непосредственное влияние АТ-II на реабсорбцию Na^+ в дистальных канальцах. Частично это осуществляется за счет прототока $\text{Na}^+ \leftrightarrow \text{H}^+$ и обеспечивает 40–50% реабсорбируемых натрия и воды. Система ренин–ангиотензин ответственна за две базовые функции гомеостаза: стабилизацию скорости клубочковой фильтрации и сохранение оптимальных дилюции и концентрации.

Трансформация ангиотензиногена в различные варианты АТ происходит под действием АСЕ. АСЕ является металлоэнзимом, содержащим цинк в качестве кофактора и требующим ионы хлора для расщепления большинства субстратов. Молекулярная масса АСЕ — 150–180 кДа. Основная часть АСЕ связана с мембраной эндотелиоцитов. АСЕ внедрен в мембрану своим гидрофобным регионом, состоящим из остатков 17 аминокислот, вблизи карбоксильного конца (*C-terminus hydrophobic anchor peptide* = мембранно-якорный домен протеина АСЕ). Данный домен кодируется в 25-м экзоне.

АСЕ освобождается от мембран эндотелиальных клеток путем протеолитического отщепления. Небольшое количество растворенного АСЕ обнаруживается в крови, лимфе, моче, отечной жидкости, амниотической, спинномозговой, семенной жидкости и в простате. Наибольшая концентрация АСЕ обнаружена в сосудах легких, сетчатки и головного мозга. Очень большое количество этого фермента содержится в почках. В основном энзим сосредоточен в щеточной кайме проксимальных канальцев, где он определяет транспорт электролитов. Высокая концентрация АСЕ обнаружена в эпителии тонкой кишки, плаценте, в хориоидальном сплетении. Максимально высокая концентрация энзима обнаруживается в структурах головного мозга: *substantia nigra*, *locus ceruleus*¹, *corpus mamillarae*, таламусе, гипоталамусе и гиппокампе. «Экспрессия гена АСЕ зависит от возраста. У детей экспрессия указанного гена значительно ниже, чем у взрослых. Это в какой-то степени объясняет более редкое развитие АГ в детском возрасте».

Ген *ACE* расположен в локусе 17q21 и состоит из 26 экзонов и 25 интронов. Ген АСЕ полиморфен по наличию (I) или отсутствию (D) в некодирующем регионе 287 остатка в 16-м интроне. У людей, гомозиготных по наличию 287 остатка (II), уровень АСЕ в крови ниже, чем у людей с генотипом DD. При анализе вариабельности АД у подростков-носителей различных генотипов (II, ID, DD) выявлено, что

¹«Голубоватое место». Небольшой синеватого цвета участок, цвет которого зависит от залегающих здесь пигментных клеток. Располагается в верхних отделах ромбовидной ямки ближе к *pedunculus cerebellaris superior*.

носители генотипа DD имели максимальные показатели вариабельности дневного систолического и диастолического АД, а наименьшие показатели вариабельности имели носители генотипа II. Среди носителей II, ID-полиморфизма отмечена тенденция преобладания пациентов типа «dipper», а среди носителей DD-аллелей — «non dipper».

Полиморфизм гена ACE сказывается не только на вероятности формирования АД. Оказалось, что I-аллель свойственна пациентам с болезнью Альцгеймера. D-аллель ассоциируется с развитием депрессии. D-аллель ответственна за повышенный риск инфаркта миокарда и в случае развития СД — диабетической нефропатии. Связь D-аллели с уровнем ингибитора-1, активатора плазминогена у пациентов с диабетической микроангиопатией позволяет предположить, что неблагоприятный по последствиям механизм гиперкоагуляции инициируется делеционным геном ACE.

Люди с генотипом DD более чувствительны к солевой диете и значительно хуже отвечают на терапию ингибиторами ACE. Более того, у людей с делеционным вариантом генотипа при развитии IgA-нефропатии она приобретает катастрофическое течение. Аллель D связана с развитием болезни Альцгеймера. При этом развитие деменции не коррелирует с аполипопротеином $\epsilon 4$.

Вариант DD-ACE коррелирует с продолжительностью жизни. Не в последнюю очередь это связано с взаимодействием гена ACE и гена гормона роста, который расположен в локусе 17q23 в непосредственной близости от гена ACE.

ACE не является узкоспецифичным энзимом. Он в большей степени кининаза, чем конвертин. Поэтому ACE задействован в массе биохимических реакций, что обуславливает очень необычные проявления собственно АГ или ответов на терапию ингибиторами ACE.

ACE расщепляет лютеинизирующий рилизинг-фактор, энкефалин, субстанцию P и вазодилатор брадикинин. В результате положительный эффект ингибиторов ACE на состояние сердца и почек является следствием как снижения уровня АТ-II, так и накопления брадикинина. Кроме того, ACE активует N-ацетил-серил-аспартиллизил-пролин (Ac-SDKB), являющийся одним из факторов гемопоза. После назначения ингибиторов ACE резко возрастает уровень Ac-SDKB в плазме, и число эритроцитов снижается без какого бы то ни было изменения уровня эритропоэтина. Поэтому блокаторы ACE используются для лечения эритроцитоза как первичного, так и возникшего после трансплантации почки. ACE, влияя на гиперплазию интимы, определяет рестеноз после стентирования артерий.

В почках система ренин–ангиотензин задействована в росте и развитии органа. Назначение АСЕ в период беременности приводит к аномалиям развития почек. В патологических условиях АСЕ стимулирует нефросклероз.

Большие количества АСЕ обнаружены в Т-лимфоцитах. Здесь АСЕ в 28 раз больше, чем в моноцитах. АСЕ в цитотоксических Т-лимфоцитах выполняет иммуномодулирующую роль. В В-лимфоцитах АСЕ совершенно нет (Costeronss O. et al., 1993).

Секреция ангиотензина регулируется четырьмя механизмами:

- 1) точечные сосудистые рецепторы отвечают на изменение напряжения стенки приносящей артериолы;
- 2) рецепторы определяют скорость поступления и концентрацию хлористого натрия в дистальных канальцах;
- 3) циркулирующий АТ влияет на секрецию ренина по принципу обратной связи;
- 4) симпатическая нервная система стимулирует секрецию ренина через β -рецепторы.

У пациентов с первичной гипертензией плазменная активность ренина снижена в 25% случаев, повышена — в 15% и не изменена — в 60%. При злокачественной гипертензии активность ренина повышена. Однако единого мнения о роли системы ренин–ангиотензин–альдостерон при первичной (идиопатической) гипертензии, за исключением далеко зашедших случаев с высоким АД, нет.

Наряду с традиционным путем превращения ангиотензина через участие АСЕ существует альтернативный. Химаза в клетках миокарда, сосудов, головного мозга, почек и других тканей способна переводить АТ-I в АТ-II. Это объясняет случаи неполного положительного ответа при длительной терапии АСЕ-ингибиторами. Глутамил аминопептидаза расщепляет АТ-II в АТ-III. Аргинин аминопептидаза переводит АТ-III в АТ-IV.

Система ренин–ангиотензин, кроме почек, существует во многих других органах. Локальные системы способны продуцировать АТ-II независимо от циркуляторной системы ренин–ангиотензин.

Система ренин–ангиотензин существует и в здоровом, и в больном сердце. Здесь она регулирует сосудистый тонус, сократимость миокарда, его рост и гипертрофию.

Активно функционирующая система ренин–ангиотензин обнаружена в эндотелии и в меньшей степени в гладких мышечных волокнах сосудистой стенки. Система запускает влияние инсулина и инсулиноподобного фактора роста I, что вызывает рост и гипертрофию сосудистых

элементов. Указанное влияние инсулина и инсулиноподобного фактора роста I ослабляется ACE-I и блокаторами рецепторов AT-1.

В яичниках синтезируется большое количество проренина и ренина. В жидкости фолликулов обнаруживаются все компоненты системы ренин—ангиотензин. Проренин активно секретируется в течение всей беременности, и рассматривается ее важное функциональное обеспечение. Считается, что в яичниках AT-II является репродуктивным гормоном.

В яичках обнаружено большое количество AT-I, AT-II, AT-III, в клетках Лейдига — рецепторы AT-1. ACE и AT-II участвуют в сперматогенезе и имеют значение для мужской фертильности.

Жировая ткань содержит большое количество ангиотензиногена. Образующийся в жировой ткани AT-II вызывает спазм сосудов и АГ, особенно в случаях избытка жировой ткани.

Система ренин—ангиотензин в фибробластах кожи определяет заживление ран, активируя фактор роста.

В коре надпочечников, особенно в пучковой и гломерулярной зоне, обнаружена одна из наибольших по сравнению с другими органами концентрация AT-II. Он участвует в синтезе кортикостероидов и альдостерона. Ренин в надпочечниках синтезируется и действует вне зависимости от его уровня в плазме.

Гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению компонентов системы ренин—ангиотензин из крови в мозг. Поэтому мозг имеет свою собственную систему. Экспрессия м-РНК ренина в головном мозге невелика, но ангиотензиноген активно синтезируется глиальными клетками. Экспрессия и продукция ACE происходят по всему головному мозгу. AT1-рецепторы (вазоконстрикторные) сосредоточены в гипоталамусе, AT2-рецепторы (вазодилаторные) — в нижних долях олив. В головном мозгу обнаружены рецепторы AT-III и AT1–7. Непосредственная инъекция AT-II в ткань головного мозга вызывает жажду и повышение АД. Большое количество ренина и ангиотензина-II сосредоточено в гонадотропной ткани передней доли гипофиза, где участвуют в регуляции синтеза эстрогена у женщин и тестостерона у мужчин. Ангиотензин-II блокирует освобождение пролактина. Причем в головном мозгу, особенно в эпифизе, содержится большое количество химазы, превращающей AT-I в AT-II по альтернативному пути.

Есть другие, принципиально важные механизмы действия ангиотензина в головном мозгу. АТ влияет на когнитивные функции. Сведения о влиянии системы ренин—ангиотензин на обучение и когнитивные функции противоречивы. Видимо, эта противоречивость объясняется

полифункциональным эффектом действия ангиотензина, вариациями его структуры, зависимостью эффекта от концентрации сигнального вещества, типа задействованного рецептора и т.д. В частности, уже указывалось, что система ренин—ангиотензин участвует в развитии деменции. Блокада рецепторов АТ-1 улучшает когнитивные функции за счет восстановления клеток гиппокампа и предотвращает деменцию. Хроническая стимуляция рецепторов АТ-1 ведет к деменции, стимуляция рецепторов АТ-2 предупреждает деменцию и способна существенно уменьшить частоту и тяжесть приступов мигрени. По другим публикациям, АТ в головном мозгу способен предотвращать депрессию.

Таким образом, действие АТ-II оказывается очень разнообразным и суммировано в табл. 2.5.

Наряду с этим было доказано, что у пациентов с первичной гипертензией, в отличие от вторичных форм, повышено внутриклеточное содержание натрия и кальция. Нарушение катионного насоса может быть результатом высокой резистентности к инсулину. Повышенная концентрация солей в клетке сопровождается усилением реактивности мышечных волокон в стенках сосудов, увеличением объема плазмы и сердечного выброса. Как итог этого механизмы саморегуляции приводят к нарастанию периферического сопротивления. Стрессовые реакции, активация симпатико-адреналовой системы, повышенный ответ сосудов на вазопрессин также сказываются на величине АД.

Рецепторы ангиотензина. Действие ангиотензина II зависит от того, к какому из предназначенных для него рецепторов он присоединяется на поверхности клетки. Выделяют рецепторы АТ-1, АТ-2, АТ-3 и АТ-4. Наиболее изучены рецепторы АТ-1, АТ-2. Ген рецептора АТ-1 расположен на хромосоме 3, ген рецептора АТ-2 — на X-хромосоме.

АТ-1-рецепторы — представители суперсемейства рецепторов пептидных гормонов. АТ-1-рецепторы реализуют основные эффекты ангиотензина-II, включая сокращение сосудов, продукцию альдостерона и рост клеток. АТ-1 активируют фосфолипазу С, участвующую в гидролизе фосфоинозотида до инозитол трифосфата и диацилглицерола. В итоге повышается уровень внутриклеточного кальция, и уже он активирует протеинкиназу. Таким образом, АТ-1-рецептор действует при низких концентрациях внутриклеточной ц-АМФ, что особенно важно для контроля альдостерона в мозговом слое надпочечников. Благодаря рецептору АТ-1 активируются рецепторный и нерепторный типы тирозинкиназы. Поэтому ангиотензин-II, связываясь с рецептором АТ-1, активирует фосфолипазы А, С, D и аденилатциклазу.

Таблица 2.5

Эффект действия ангиотензина II

Эффект действия	Орган-мишень
Реабсорбция натрия	Проксимальные канальцы почек
Секреция альдостерона	Гломерулярный слой надпочечников
Вазоконстрикция	Гладкая мускулатура сосудов
Блокада освобождения ренина	Юкстагломерулярные клетки
Контроль давления	Мозг
Контроль барорецепторов	Мозг
Эмбриогенез	Почки
Сократимость, гипертрофия	Миокард
Стимуляция м-РНК в сердце и почках	Фиброз
Сократимость	Матка
Стимуляция овуляции	Яичник
Гипертрофия, гиперплазия	Гладкая мускулатура сосудов
Сжатие и уменьшение объема	Мезангий почки
Повышение уровня простагландинов, оксида азота, эндотелина	Эндотелий сосудов
Синтез внеклеточного матрикса	Соединительная ткань сосудов
Агрегация тромбоцитов	Тромбоциты
Адгезия моноцитов	Сосудистая стенка
Блокада синтеза пролактина	Передняя доля гипофиза
Блокада синтеза антидиуретического гормона	Задняя доля гипофиза (первый уровень контроля)
Контроль уровня антидиуретического гормона	Мозг (второй уровень контроля)
Освобождение норадреналина	Симпатический отдел вегетативной нервной системы
Освобождение катехоламинов	Мозговой слой надпочечников
Абсорбция соли и воды	Тонкая кишка (рецептор АГ-2)
Синтез ангиотензиногена	Печень
Гликогенолиз	Печень
Угнетение апоптоза	Ткани
Стимуляция трансформирующего фактора роста β	Сердце, почки (склероз)
Подавление кластерина*	Ткани

*Гликопротеин, образующийся в тканях при их повреждении. Вызывает деструкцию митохондрий, цитотоксический эффект (Debure L. et al., 2003), вовлечен в нейродегенерацию, экспрессия коррелирует с индексом апоптоза (Redondo M. et al., 2000), участвует в патогенезе болезни Альцгеймера (Nilsseld A.-M., 2005).

АТ-2-рецепторы — во многом противоположны рецепторам АТ-1 (табл. 2.6).

Таблица 2.6

Эффект действия рецепторов ангиотензин-1 и ангиотензин-2

Ангиотензин-1-рецептор	Ангиотензин-2-рецептор
Констрикция сосудов	Дилатация сосудов
Рост	Торможение роста
Антиапоптозный эффект	Проапоптозный эффект
Профибротический эффект	Фиброз?
Протромботический эффект	Тромбоз?
Прооксидантное действие	Антиоксидантное действие

АТ-2-рецептор впервые обнаружен в тканях плода, где он определяет рост и развитие органов. У взрослых рецепторы АТ-2 обнаружены в головном мозге, в гладкой мускулатуре, в стенках сосудов, в мозговом слое надпочечников, в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и во многих других органах. В тонкой кишке АТ-2-рецепторы обеспечивают реабсорбцию натрия. Антагонисты рецепторов АТ-2 способны скорректировать дисфункцию эпителия при артериальной гипертензии.

Кроме рецепторного аппарата, эффект действия системы ренин—ангиотензин определяется тем, где именно она оказывает свое действие: в циркуляции или в тканях (табл. 2.7).

Таблица 2.7

Особенности действия системы ренин—ангиотензин в зависимости от субстрата

	В циркуляции	В тканях
Эффект	Кратковременный, с быстрой обратной связью	Длительный
Сосуды	Спазм	Пролиферация интимы, рост клеток
Сердце	Хронотропное и аритмогенное действие	Рост и гипертрофия миокардиоцитов
Почки	Реабсорбция воды и катионов натрия через освобождение альдостерона	Повышение внутрисосудового давления. Ремоделирование почек (нефросклероз)

АТ-3-рецепторы обладают сродством к АТ-II, располагаются на мембранах нейронов, функция их неизвестна. АТ-4-рецепторы найдены на эндотелиальных клетках. Взаимодействуя с этими рецепторами, АТ-IV стимулирует высвобождение из эндотелия ингибитора активатора плазминогена I-го типа. АТ-4-рецепторы обнаружены также на мембранах нейронов, в том числе в гипоталамусе. Вероятно, в мозгу они опосредуют познавательные функции. Тропностью к АТ-4-рецепторам обладает, кроме АТ-IV, также АТ-III.

Альдостерон. Альдостерон — наиболее действенный гормон группы минералокортикоидов, отвечающий за реабсорбцию катионов натрия и секрецию катионов калия через почечный эпителий. Менее выраженным эффектом обладают другие минералокортикоиды: дезоксикортикостерон, 18-оксикортизон, 18-гидроксидезоксикортикостерон. Классическая функция альдостерона — регуляция внеклеточного объема и контроль равновесия калия. Это достигается за счет связывания свободного альдостерона с рецепторами минералокортикоидов в цитозоле эпителиальных клеток, принципиально важно — в почках (классический эффект альдостерона). Плотность расположения рецепторов минералокортикоидов варьирует в различных органах. Она максимальна в дистальном нефроне, толстой кишке и гиппокампе, минимальна — в сердце, желудке, тонкой и прямой кишке.

В нашем организме ничего не бывает «зря, без надобности». Расположение рецепторов минералокортикоидов вне почек и вне эпителия обеспечивает дополнительный, неклассический, путь действия альдостерона. Этот путь не затрагивает натриево-калиевый баланс. Альдостерон активирует экспрессию генов коллагена, генов трансформирующего фактора роста- β , активатора ингибитора плазминогена типа I и генов, вызывающих воспаление. В результате развивается микроангиопатия (вспомните сетчатку!), некрозы, фиброз миокарда, сосудистого русла и почек. Принципиально важно, что этот процесс совершенно не обязательно запускается высокой концентрацией альдостерона. Критически важным является нарушение соотношения объема жидкости и/или концентрации калия с концентрацией альдостерона.

Альдостерон синтезируется в гломерулярной области коры надпочечников. В гломерулярной зоне отсутствует фермент *17 α -гидроксилаза*, ключевой элемент синтеза кортизола, зато как ни в каком другом слое коры надпочечников в обилии находится фермент альдостеронсинтаза, задействованная на завершающих этапах синтеза альдостерона. *Альдостеронсинтаза* — представитель многофункционального энзима

P450, расположенного на внутренней поверхности митохондриальных мембран.

Известны два энзима этой группы: *11 β -гидроксилаза* и *альдостеронсинтаза*. Их гены расположены очень близко друг от друга на хромосоме 8 (q21–q22). В очень редких случаях образования химерического гена развивается глюкокортикоид-излечимый семейный гиперальдостенизм, проявляющийся артериальной гипертензией и вариабельной гипокалиемией.

50–70% циркулирующего альдостерона связаны с альбумином или слабо с кортикостероид-связывающим глобулином. 30–50% альдостерона плазмы циркулирует в свободном виде. Время полужизни альдостерона в циркуляции составляет 15–20 мин. Альдостерон быстро инактивируется в печени до тетрагидроальдостерона.

Контроль секреции альдостерона, как и любой контроль в разумно устроенной системе, осуществляется несколькими механизмами.

Система ренин–ангиотензин контролирует секрецию альдостерона через АТ-II, являясь важнейшим медиатором объемнозависимых изменений уровня альдостерона. Уменьшение объема и/или концентрации солей стимулирует выработку ренина, в результате чего образуется больше АТ-II, который начинает действовать на надпочечники. АТ-II способен переводить холестерол в прегненолон, он же способен, воздействуя на альдостеронсинтазу, переводить кортикостерон в альдостерон. Возникающая вслед за этим задержка натрия приводит к увеличению объема жидкости, восстановлению объема, подавлению синтеза ренина.

Противоположный эффект наблюдается при перегрузке объемом или солью. Угнетается система ренин–ангиотензин, подавляется секреция альдостерона, что приводит к экскреции избытка натрия.

Концентрация калия в плазме напрямую коррелирует с уровнем альдостерона. Гломерулярный слой коры надпочечников чрезвычайно чувствителен к изменению концентрации калия, который стимулирует выработку альдостерона. Повышение концентрации K^+ приводит к повышению уровня альдостерона, который вызывает усиленную экскрецию калия с его нормализацией в плазме. Это единственный путь предотвращения перегрузки организма катионом калия. АТ-II и K^+ действуют на гломерулярную зону с разных позиций, но могут выступать как синергисты. Так, эффект АТ-II на синтез альдостерона значительно выше, если человек получает с пищей избыток калия. Это объясняется усиленным синтезом ренина надпочечниками под действием K^+ . И дети, и взрослые имеют одинаковый уровень калия

в плазме и одинаково реагируют на введение калия. Период гиперкалиемии у взрослых, особенно у людей старческого возраста, после введения избытка калия значительно больше, чем у детей, так как латентный период ответа надпочечников увеличивается с возрастом.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ), активируя аденилатциклазу, резко дозозависимо стимулирует синтез альдостерона. Для хронической регуляции синтеза альдостерона АКТГ значения не имеет. АКТГ первоначально стимулирует, а затем угнетает ген альдостеронсинтазы. Кроме того, АКТГ через 17α -гидроксилазу уводит биосинтез с минералокортикоидного пути на путь образования глюкокортикоидов и андрогенов.

Слабым регулятором синтеза альдостерона являются ионы Na^+ . Гипернатриемия понижает уровень альдостерона, гипонатриемия характеризуется обратным эффектом. Резкие изменения плазменной концентрации Na^+ изменяют секрецию альдостерона вне зависимости от таких более сильных стимуляторов, как АТ-II или K^+ .

Казалось бы, любая гипонатриемия должна была бы усилить экскрецию альдостерона, последний — снизить фильтрацию с целью задержать натрий и, соответственно, воду. В условиях системного ацидоза при подавленной секреции АТ-II угнетается любое непосредственное влияние Na^+ на синтез альдостерона надпочечниками. Это важнейший компенсаторный механизм восстановления рН при ацидозе. Экскреция кислот повышается, кислотно-основное состояние нормализуется. Указанный эффект альдостерона реализуется через H^+ -АТФ-помпу.

Минералокортикоидные рецепторы (стероидные рецепторы типа 1, SR1) с одинаковой аффинностью связывают и альдостерон, и кортизол. В то же время стероидные рецепторы типа 2 (SR2) связывают только кортизол. Оба рецептора — представители большой группы регуляторов транскрипции стероидов/витамина D/ретиноидов. Оба рецептора очень близки по последовательности аминокислот и способны брать на себя функции рецепторов прогестерона и андрогена. Существуют 2 изоформы SR1: α и β . SR1 α сохраняет свою активность при перегрузке натрием, в то время как экспрессия SR1 β угнетается. SR1 находится преимущественно в эпителии почечных канальцев, в слюнных железах и в толстой кишке. В значительно меньшем количестве SR1 находится на гладкомышечных волокнах сосудов, в сердце и в головном мозге. SR2 обнаружен во всех тканях организма.

Аффинность как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов к рецепторам SR1 одинакова, но концентрация глюкокортикоидов

в 1000 раз выше, чем концентрация минералокортикоидов. Логично предположить, что рецепторы SR1 должны были бы быть насыщены только глюкокортикоидами. Этого не происходит благодаря ферменту *11β-гидроксистероиддегидрогеназе* (11β-HSD), которая окисляет кортизол в неактивный кортикостерон, что позволяет альдостерону связываться с рецептором. Таким образом, коэкспрессия в тканях SR1 и 11β-HSD обеспечивает возможность специфического действия альдостерона. В почках существует несколько вариантов 11β-HSD. При синдроме ложного дефицита минералокортикоидов отсутствует изоформа 11β-HSD2, что позволяет физиологически высокой концентрации кортизола в почках полностью блокировать рецепторы SR1. В результате реабсорбируется очень большое количество Na^+ , как следствие — задерживается вода, по законам противотока катионов теряется K^+ . Клинически развиваются гипертензия и гипокалиемия.

Этот же механизм известен как один из вариантов развития приобретенной пищевой гипертензии (см. ниже). Глицеризиновая кислота — активный компонент солодки, блокирует 11β-HSD2, вызывая приобретенный синдром дефицита минералокортикоидов.

Наиболее известный механизм действия альдостерона заключается в усилении реабсорбции Na^+ и секреции K^+ и H^+ . Для этого альдостерон проникает через мембрану в клетку, где избирательно связывается со специфическим рецептором, расположенным в цитоплазме. Принципиально важно, что соединение стероида с карбоксильным терминалом рецептора освобождает тепловой шок-протеин.

Комплекс альдостерон–рецептор в ядрышке действует на хроматин, повышая уровень м-РНК и транскрипцию рибосомальной РНК. Влияние минералокортикоида на баланс электролитов реализуется путем индукцирования и активации в эпителиальных клетках так называемого альдостерон-индуцированного протеина. Он является регулятором натриевого канала в мембране клетки, позволяющим натрию из просвета органа проникать в клетку (непосредственный эффект альдостерона). Основное значение альдостерона заключается именно в изменении проницаемости мембраны для натрия. Другой альдостерон-индуцированный протеин является частью натриево-калиевой помпы (косвенный эффект альдостерона).

Альдостерон действует преимущественно в почках, но действие альдостерона реализуется и в других органах.

В толстой кишке, потовых и слюнных железах альдостерон уменьшает в секрете долю катионов натрия и повышает долю калия. За счет

этого в терминальной стадии почечной недостаточности калий удаляется почти исключительно через эпителий толстой кишки.

Альдостерон участвует в ремоделировании сосудов, развитии коллагена и модификации эндотелия. Мишенью для действия альдостерона в этих направлениях является рецептор АТ-1. Локально синтезированный альдостерон, обнаруженный в гладкой мускулатуре сосудов, участвует в гипертрофии сосудистой стенки, индуцированной АТ-II.

Многие из эффектов альдостерона (величина АД, миокардиофиброз, другие неблагоприятные изменения в тканях) обусловлены его взаимодействием со специфическими минералокортикоидными рецепторами AV3V в головном мозге и сердце. Есть все основания утверждать, что артериальная гипертензия, миокардиофиброз, гипертрофия неэпителиальных тканей являются частично результатом первичного или вторичного гиперальдостеронизма.

В сердце возможен синтез альдостерона *de novo*. Aldosteron вовлечен в фиброз гипертрофированного левого желудочка и формирование застойной сердечной недостаточности. Назначение в комплексе с другими препаратами низких доз спиронолактона (антагониста рецепторов альдоктона) или эплеренона (селективного агониста рецепторов альдостерона) на 30% снижает смертность от застойной сердечной недостаточности и/или частоту госпитализаций.

При почечной недостаточности гиперальдостеронизм возникает при нормальном уровне ренина. В этих случаях альдостерон ответствен за деструкцию клубочков и нефросклероз.

Биохимические признаки синдрома АГ, обусловленного нарушениями глюкокортикоидного и минералокортикоидного обмена, суммированы в табл. 2.8.

Таким образом:

- АГ со сниженной активностью ренина и повышенной секрецией альдостерона известна при первичном альдостеронизме. Самыми известными вариантами первичного альдостеронизма являются альдостерон-продуцирующая аденома и двусторонний идиопатический альдостеронизм. Aldosteron-продуцирующие аденомы развиваются при соматических мутациях генов калиевых каналов (*KCNJ5*), натриево/калиевой и кальциевой аденозин (АТРases) (*ATP1A1* и *ATP2B3*), вольтажзависимого С-типа кальциевого канала (*CACNA1D*) и β-катенин-активирующей *CTNNB1* мутации. По результатам определения соотношения в плазме крови концентрации альдостерона и ренина обнаруживалось,

Таблица 2.8

Биохимические проявления синдрома артериальной гипертензии при нарушениях обмена глюкокортикоидов и минералокортикоидов

Состояния	Артериальное давление	Натрий сыворотки	Ренин плазмы	Альдостерон	Кортизол	Дезоксикортикостерон	Адренорегуляторный гормон
Первичный альдостеронизм	↑	↓	↓	↑	Норма	Норма	Норма
Аденома гипофиза или надпочечника (синдром Кушинга)	↑	Норма	Норма или повышен ¹	Норма	↑	Норма	↑ или норма, или ↓
Паранеопластическая гиперсекреция адренорегуляторного гормона (синдром Кушинга)	↑	↓	↓	↓	↑	↑	↑
11β-гидроксилазы дефицит	↑	↓	↓	↓	↓	↑	↑
17α-гидроксилазы дефицит	↑	↓	↓	↓	↓	↑	↑
Ложный избыток минералокортикоидов	↑	↓	↓	↓	Норма ²	Норма	Норма
Злоупотребление содой	↑	↓	↓	↓	Норма ²	Норма	Норма
Резистентность к кортизолу	↑	↓	↓	↓	↑	↑	↑

¹ Повышение уровня субстратов ренина.² Нарушение обмена кортикостероидов из-за дефицита в почках 11 β-гидроксилазы.

что 5–10% среди всех пациентов с так называемой эссенциальной гипертензией оказываются страдающими первичным гиперальдостеронизмом.

- Цель лечения пациентов с первичным гиперальдостеронизмом — предотвратить не только патологию, связанную с собственно гипертензией (патологию органов-мишеней), но и гипокалиемию, поражение почек и сердечно-сосудистой системы. Достичь этого только путем нормализации АД невозможно. Требуется снизить концентрацию альдостерона в плазме (спиронолактон (Альдактон[®] Калий-, Верошпирон[®])) или заблокировать рецепторы минералокортикоидов.

Натрий и гипертензия

Эпидемиологические исследования подтвердили значение натрия в развитии АГ. Однако АГ развивается далеко не у всех, кто потребляет повышенное количество поваренной соли. Выделяют сольчувствительных и сольнечувствительных пациентов. Под сольчувствительными понимают пациентов, у которых АД в ответ на прием большого количества соли повышается на 10 мм рт.ст. и более. Сользависимая гипертензия чаще встречается у пациентов старческого возраста, людей, страдающих СД, и африканцев. Натрий является элементом, который стыкует альдостерон, допамин, простагландины, брадикинин, ингибиторы натриевой помпы, аденозиннуклеотид фосфат (ANP), мембранную транспортную систему.

Жизненно важная функция клеток — выведение Na^+ в обмен на поступление из внеклеточного пространства K^+ , что осуществляется с помощью аденозин-трифосфатазы (Na^+, K^+ -помпа). Существующий градиент натрия служит в последующем для пассивного транспорта других ионов. Таким образом, Na^+, K^+ -помпа является центральным механизмом при острой и хронической регуляции ионного состава внутри клетки. У людей с эссенциальной гипертензией обнаружены повышенное содержание Na^+ в клетках и нарушение его трансмембранного переноса. Катехоламины, β_2 -агонисты повышают концентрацию внутриклеточного калия. Инсулин повышает уровень внутриклеточного K^+ за счет фосфатидилинозитол 3-киназы и протеин киназы С. Дигиталис непосредственно блокирует Na^+, K^+ -помпу и повышает содержание натрия в клетке. В скелетных мышцах активность помпы повышается при физических тренировках, под действием глюкокортикоидов и гормонов щитовидной железы. Активность Na^+, K^+ -помпы

снижается при сердечной недостаточности, заболеваниях мышц, гипотиреозидизме.

Нарушение Na^+, K^+ -помпы приводит к тому, что повышенная концентрация внутриклеточного натрия вызывает частичную деполяризацию мембран с открытием вольтажзависимых кальциевых каналов. Внутри клетки устремляется Ca^{2+} , развивается спазм кровеносных сосудов. Другой механизм — стимуляция внутриклеточным натрием $\text{Na}^+, \text{Ca}^{2+}$ -обмена с повышением уровня внутриклеточного кальция.

Одновременно для пациентов с АГ характерно нарушение Na^+, Li^+ -противотранспорта. Na^+, Li^+ -противотранспорт кодируется генетически. Ускоренный Na^+, Li^+ -противотранспорт типичен для больных гипертензией. Повышение скорости противотранспорта у молодых может служить надежным маркером развития АГ в будущем. Высокая скорость Na^+, Li^+ -противотранспорта типична для гиперлипидемии, для пациентов с повышенной массой тела, повышенной концентрацией глюкозы натощак и после проведения теста на толерантность к глюкозе, у людей с сользависимой гипертензией. Высокая скорость Na^+, Li^+ -противотранспорта коррелирует с микроальбуминурией при СД и является маркером риска по развитию диабетической нефропатии. Примечательно, что нарушения практически полностью коррелируются тиоловыми группами.

У больных эссенциальной гипертензией и у нормотензивных субъектов с АГ в семейном анамнезе ускорен обмен Na^+, H^+ . Физиологическое значение Na^+, H^+ обменной помпы состоит в выравнивании уровня внутриклеточной кислотности. Существует 3 изоформы Na^+, H^+ обменного белка (*exchanger*): NHE-1 (наиболее изученная), NHE-2, NHE-3. При гипертензии в эритроцитах, тромбоцитах и фибробластах повышена активность NHE-1 и NHE-3. Ген *NHE-1* не сказывается на развитии АГ, он вовлечен в регуляцию роста. На Na^+, H^+ -обмене сказываются метаболический ацидоз, инсулин, высокосолевая диета. Скорость обмена замедляют ингибиторы АСЕ.

В различных популяциях пациентов с артериальной гипертензией отмечается либо повышение, либо понижение $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорта. Котранспорт определяется наличием гипертензии в семейном анамнезе, полом, гипотензивной терапией. Этот транспортный путь ингибируется петлевыми диуретиками (фуросемид, буметанид).

Наличие всех указанных механизмов транспорта ионов свидетельствует, что участие натрия в развитии гипертензии не сводится только к натриевой помпе, натрийуретическому гормону. Обмен натрия

контролируется многими механизмами, и их нарушение способно привести к перераспределению ключевого катиона.

Эндогенный натрийуретический пептид

Существует целая группа эндогенных натрийуретических пептидов: предсердный натрийуретический пептид (ANP), натрийуретический пептид мозга (BNP), С-натрийуретический пептид (CNP). ANP синтезируется в миоцитах предсердия. Он способен усиливать выделение натрия, снимать сосудистый спазм, подавлять систему ренин—ангиотензин, альдостерон, активность симпатической нервной системы и системы эндотелина. BNP имеет те же самые свойства, что и ANP, но синтезируется и накапливается и в головном мозге, и в предсердии. Синтез ANP и BNP усиливается при растяжении предсердия (повышение внутрисосудистого объема, повышение давления в предсердии). При АГ уровень BNP выше, чем ANP, что послужило поводом для дискуссии о значении каждого из видов натрийуретического пептида для снижения повышенного АД. Однако влияние ANP и BNP на показатель повышения АД при эссенциальной гипертензии сравнительно невелико.

CNP синтезируется в эндотелии, в кровоток не поступает. CNP — активный вазодилатационный агент, воздействующий на артерии и вены, натрийуретическим действием не обладает. Большинство из известных функций натрийуретических пептидов определяется рецепторами. Рецепторы ANPR-A и ANPR-B связаны с гуанилатциклазой. ANP и BNP соединяются с рецептором А в эндотелии кровеносных сосудов. CNP связывается с рецептором В. ANPR-C-рецептор определяет длительность циркуляции пептидов, играет роль клиренсового. Поэтому при лечении АГ гипотензивного эффекта добиваются регуляцией клиренсового рецептора ANPR-C и назначением ингибитора нейтральной эндопептидазы (омапатрилат[®]), сохраняя биоактивность эндогенных натрийуретических пептидов. Эти же препараты ингибируют АСЕ и аккумулируют кинины.

Вазодилататоры и артериальная гипертензия

Есть очень интересный момент в теории возникновения и развития АГ. Обычно мы объясняем ее как результат действия прессорных факторов. Однако, как оказалось, и здесь все неоднозначно. Доказано, что дефицит вазодилататоров сказывается на артериальном давлении

быстрее и значительней, чем избыток вазоконстрикторов. Экстракт из медуллярного слоя почки содержит вазодилаторы брадикинин, нейтральные липиды, простагландин. Отсутствие этих вазодилаторов (при поражении паренхимы почки или при двусторонней нефрэктомии) ведет к резкому повышению АД. Артериальная гипертензия, максимально чувствительная к натрию и водному балансу, формируется у людей с удаленными почками (ренопривная гипертензия). Клетки эндотелия продуцируют такие вазодилаторы, как оксид азота, простагландин и самый сильный вазодилатор — эндотелин (ЭТ). Хотя эндотелин способен оказывать и вазопрессорное, и вазодилатирующее влияние.

Система эндотелинов задействована при сользависимой АГ, в этом случае она выступает как вазоконстриктор. Эндотелин участвует в патогенезе гипертензии при почечной недостаточности, циклоsporин-индуцированной или эритропоэтин-индуцированной гипертензии, гипертензии при феохромоцитоме, гипертензии беременных. Антагонисты эндотелина предотвращают ремоделирование.

Роль эндотелина при АГ еще предстоит осмыслить. В человеческом организме имеется 3 варианта эндотелина: наиболее известное соединение ЭТ-1 (преимущественно в сердечно-сосудистой системе), ЭТ-2 (преимущественно в почках, сведений очень мало), ЭТ-3 (в ЦНС). Наряду с регуляцией сосудистого тонуса эндотелины задействованы в регуляции сердечной деятельности, тонуса гладкой мускулатуры бронхов, деятельности ЖКТ, эндокринных желез, почек, нервной системы.

Система эндотелинов имеет большое значение для развития плода. Различные нарушения в гене эндотелина приводят к аномалиям развития дыхательных путей, дуги аорты, толстой кишки, нарушениям пигментации. При этом величина АД не меняется.

В эндотелиальных клетках образуется препроэндотелин, далекий предшественник эндотелина. Препроэндотелин под действием нейтральной пептидазы эндотелинконвертинэнзима превращается в так называемый большой эндотелин (39 аминокислотных остатков), а он уже превращается в собственно эндотелин (22 аминокислотных остатка). В ответ на умеренную физическую нагрузку, АТ-II, вазопрессин, катехоламины и трансформирующий фактор роста β эндотелий сосудов синтезирует в основном ЭТ-1.

Прямо противоположные эффекты указанных соединений определяются их дозой. Например, ЭТ-1 в низких дозах — вазодилатор, в высоких — спазмирует сосуды и оказывает на фибробласты и гладкомышечные клетки митогенный эффект. Вдобавок имеется 2 типа

рецепторов эндотелина: ЭТ-а и ЭТ-б. ЭТ-а при взаимодействии с ЭТ-1 реализует сосудосуживающий эффект, пролиферацию и гипертрофию клеток. ЭТ-б — расширяет сосуды (за счет освобождения оксида азота и простациклина). Этот же рецептор может за счет простациклина вызвать вазоконстрикцию. Соотношение указанных рецепторов в различных органах неодинаково. ЭТ-а преобладает в сосудах мелкого и среднего калибров, на мембранах гладкомышечных клеток. В почках ЭТ-а рецепторы находятся преимущественно в мезангиальных клетках и в стенке сосудов. В дистальных канальцах ЭТ-а регулируют экскрецию натрия. Рецепторы ЭТ-б обнаружены в сосудах легких и в коронарных артериях. Равное количество ЭТ-а и ЭТ-б находится на миокардиоцитах.

Если принять как условие, что есть 3 изоморфных вещества, действующих каждое в двух вариантах, и 2 вида рецепторов, то по законам комбинаторики существует 48 вариантов различных эффектов. А если заложить в условие задачи особенности тканевых реакций, взаимодействие обсуждаемых изоформ с другими веществами, то число комбинаций возрастет неограниченно. В результате остается только удивляться, что мы вообще что-то знаем.

Для каждого из вариантов эндотелина существует свой вариант проэндотелина, который превращается в активную форму с помощью своего варианта металлопротеазы эндотелинконвертинэнзима (ЭКЭ). Недостаток ЭКЭ-1 способствует развитию АГ, в качестве отдаленного эффекта — благоприятствует развитию болезни Альцгеймера за счет накопления аполипопротеина $\epsilon 4$. Последний разрушается именно под действием ЭКЭ. Наряду с этим ЭКЭ разрушает брадикинин, субстанцию Р, нейротензин.

Оксид азота образуется из аргинина при участии азотоксидсинтазы (NOS) или из эндогенных нитровазодилататоров (нитроглицерин). Назначение аргинина, предшественника оксида азота, приводит к умеренному понижению АД как в эксперименте на животных, так и в клинической практике.

Существует 3 изоформы NOS: нейрональная (n-NOS), индуцибельная (i-NOS) и эндотелиальная (e-NOS). e-NOS связана с аппаратом Гольджи. Активность энзимов зависит от таких кофакторов, как восстановленный никотинамиддинуклеотидфосфат (НАДФ), флаavin, адениндинуклеотид, тетрагидробиоптерин. В качестве простетической группы используется гем. Активация синтеза NOS и NO происходит под влиянием внутриклеточного кальция и кальмодулина, но существует и кальций-независимый путь. Действие NO реализуется через гуанилатциклазу с образованием циклического гуанозинмонофосфата

(цГМФ). NO связывается с содержащим гем энзимом, гуанилатциклазой, превращающей гуанозинтрифосфатазу в цГМФ. Эта реакция активирует протеинкиназу G с фосфорилированием большого количества белков, обеспечивающих расслабление стенки сосудов и тормозящих рост. Регуляция NO осуществляется через изменение активности NOS и комплекса NO-цГМФ. В число таких агентов включают ингибиторы фосфодиэстеразы, внутриклеточный кальций, ингибиторы NOS, антагонисты рецепторов, гормоны.

Комплекс NO-цГМФ обуславливает расслабление гладкой мускулатуры сосудов и других полых органов. Система обнаружена в тромбоцитах, макрофагах, нервах и других органах. NO принимает участие в регуляции секреции и действия инсулина, функции тромбоцитов, нейротрансмиссии, памяти, индуцированной макрофагами цитотоксичности, атерогенезе, эрекции. Действуя по цГМФ-независимому пути, NO влияет на железосодержащие энзимы, свободные радикалы и синтез ДНК.

Роль NO в развитии АГ неоднозначна. Логично предположить, что снижение экспрессии e-NOS приводит к повышению АД. Действительно, блокада NO-синтазы ведет к повышению давления. Ген *e-NOS* полиморфен в 7-м экзоне и 13-м интроне. Причем характеристики полиморфизма гена однотипны для различных расовых групп. Изменения в этих участках повышают риск АГ и кардиальных катастроф. Индикатором эндотелиальных дисфункций и сниженной активности NO является снижение кровотока после назначения ацетилхолина. Образование NO может быть повышено у людей с АГ, и степень повышения варьирует на различных участках сосудистого русла. Так, при первичной гипертензии экспрессия eNOS повышена в аорте и не изменена в других отделах сосудистого русла. Другим определяющим фактором функции эндотелия является кислородный стресс. Усиленное образование супероксида O_2^- , подавляющего активность NO, может быть причиной артериальной гипертензии. Высокая внутрисосудистая концентрация O_2^- приводит к гиперхолестеринемии и повышению АД.

Кинины

Кинины — производное калликреин-кининовой системы, обладают диуретическим и натрийуретическим действием. Кинины являются вазодилататорами за счет активации простагландинов и оксида азота. Кинины образуются из прекурсора кининогена, от которого

под действием калликреина образуются 2 главных соединения группы кининов: брадикинин и каллидин (лизил-брадикинин). В противоположность нейропептидам и многим другим эндогенным гормональным агентам, которые синтезируются и депонируются в нервных и эндокринных клетках, кинины образуются в крови и тканях. Калликреин, ответственный за образование кининов, синтезируется в печени (плазменный калликреин), в экзокринных железах (железистый калликреин), в почках, во многих других органах и тканях. Из эндогенных активаторов известны фактор Хагемана, фактор XI, трипсин, плазмин.

Самая активная система инактивации кининов и активации перевода АТ-I в АТ-II (т.е. блокада вазодилатации и стимулирование вазоконстрикции) — кининаза II. Кининаза II — карбоксидипептидаза, находящаяся в плазме, эндотелиальных клетках, в легких, почках и во многих органах. Кининаза II особенно активна в сосудистой сети легкого. 80–95% всех кининов успевают элиминироваться из кровотока за очень короткий период времени прохождения крови по сосудам легкого.

Другой пептидазой, гидролизующей кинины, является АСЕ. Ингибиторы АСЕ блокируют распад кининов, после чего возрастает уровень кининов в тканях и моче. Хотя кинины и усиливают гипотензивный эффект ингибиторов АСЕ, назначение ингибиторов кининов блокирует только острый гипотензивный эффект ингибиторов АСЕ, в то время как хронический гипотензивный эффект остается неизменным.

Эффект кининов реализуется через рецепторы V1 и V2. V2-рецепторы регулируют кровоток в ответ на изменения метаболизма. В почках кинины регулируют микроциркуляцию, обмен воды и натрия. Натрийуретический эффект реализуется через простагландины. В клинической картине низкий уровень кининов у детей рассматривается как маркер генетически обусловленной гипертензии.

Витамин D. Низкая концентрация в сыворотке 25-гидроксивитамина D четко коррелирует с АГ. Дефицит витамина D активирует систему ренин–ангиотензин–альдостерон, вызывает дисфункцию эндотелиальных факторов расширения сосудов, что приводит к повышению АД.