

**Запорожский государственный медицинский университет  
Кафедра патологической физиологии**

**Патофизиология кровеносных сосудов.  
Артериальная гипертензия и гипотензия,  
атеросклероз: виды, этиология, патогенез,  
механизмы развития клинических и  
лабораторных признаков и осложнений**

**Лектор: профессор Абрамов А.В.**

# **АТЕРОСКЛЕРОЗ**

**Хроническое заболевание, возникающее в результате нарушения жирового и белкового обмена, характеризующееся поражением артерий эластического и эластически-мышечного типа в виде очагового отложения в интиме липидов и белков и реактивного разрастания соединительной ткани.**

**Атеросклероз связывают с повышенным уровнем холестерина и триглицеридов в плазме крови.**

**Холестерин и триглицериды** циркулируют в плазме крови в составе липопротеинов. Гидрофобное ядро липопротеинов содержит триглицериды и эфиры холестерина, а оболочка - фосфолипиды, холестерин и апопротеины.

# МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИНОВ

**ХС** - холестерин

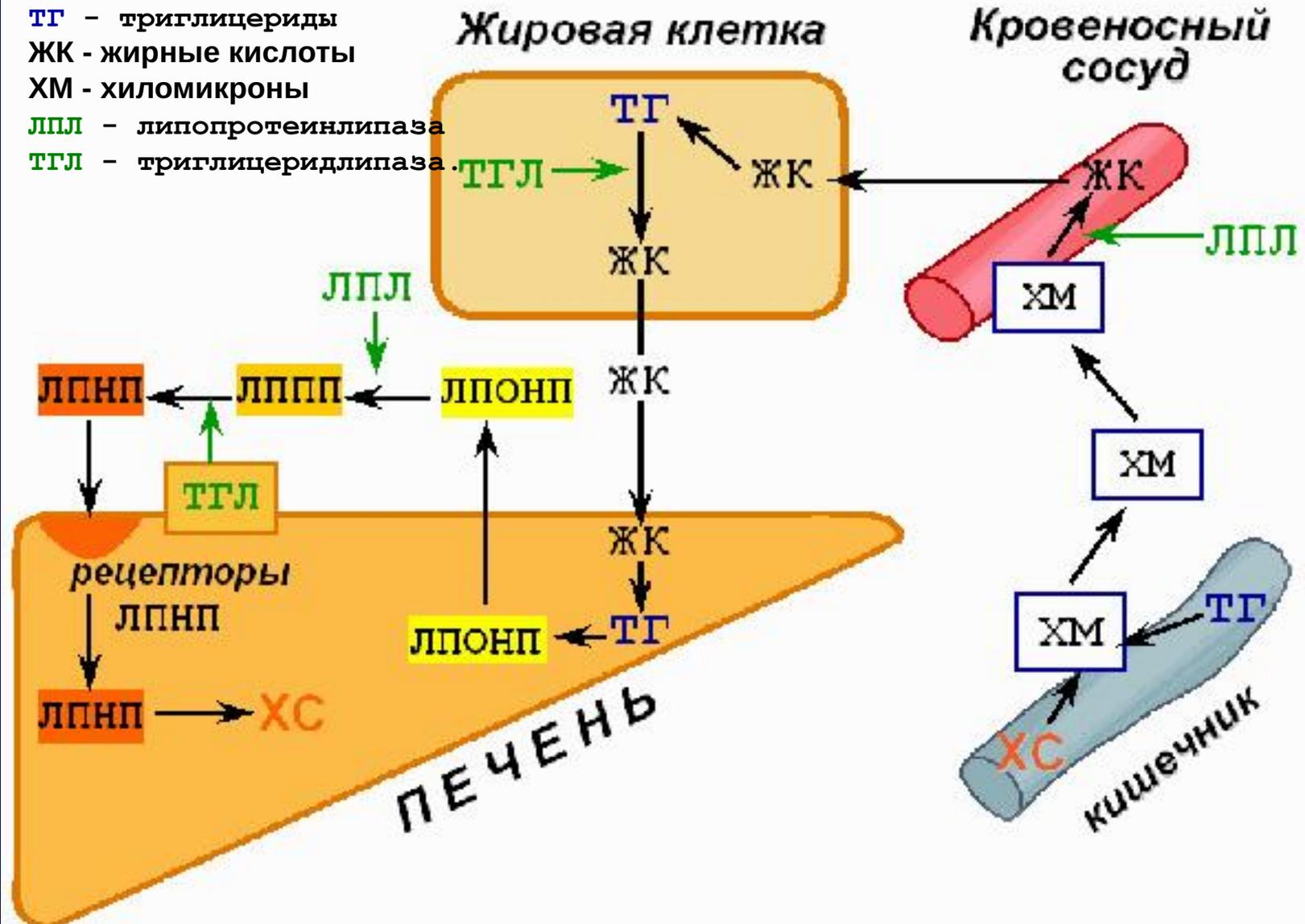
**ТГ** - триглицериды

**ЖК** - жирные кислоты

**ХМ** - хиломикроны

**ЛПЛ** - липопротеинлипаза

**ТГЛ** - триглицеридлипаза



	<i><b>ХМ</b></i>	<i><b>ЛПОНП</b></i>	<i><b>ЛППП</b></i>	<i><b>ЛПНП</b></i>	<i><b>ЛПВП2</b></i>	<i><b>ЛПВП3</b></i>
Диаметр, нм	100-1100	<b>28-100</b>	<b>25-30</b>	<b>21-25</b>	9,5-10	7-7,5
% белка	1-2	7-10	14-18	22-35	33	59
% ФЛ	3-8	12-18	11-17	22	29	20
% ХН	2	<b>3-7</b>	<b>6-12</b>	<b>8</b>	7	2
% ЭХ	2	<b>10-13</b>	<b>29-33</b>	<b>38</b>	23	13
% ТГ	86-94	50-60	24-34	7-10	8	6
Плазма, г/л	-	0,8-1,5	0,2-0,8	3,2-4,5	0,5 (м) 1,7 (ж)	2,2 (м) 2,7 (ж)
Что переносят	ТГ пищи	эндогенные ТГ	ЭХ, ТГ	ХН, ЭХ	ХН, ЭХ, Фосфо-Л	ХН, ЭХ, Фосфо-Л
Атерогенность	минимальна	малая	<b>высокая</b>	<b>очень высокая</b>	<b>АНТИ</b> атерогенная	<b>АНТИ</b> атерогенная

# Типы гиперлипидемий

**I - ХМ**

**IIa - ЛПНП**

**IIb - (ЛПНП + ЛПОНП)**

**III - ЛППП**

**IV - ЛПОНП**

**V - (ХМ + ЛПОНП)**

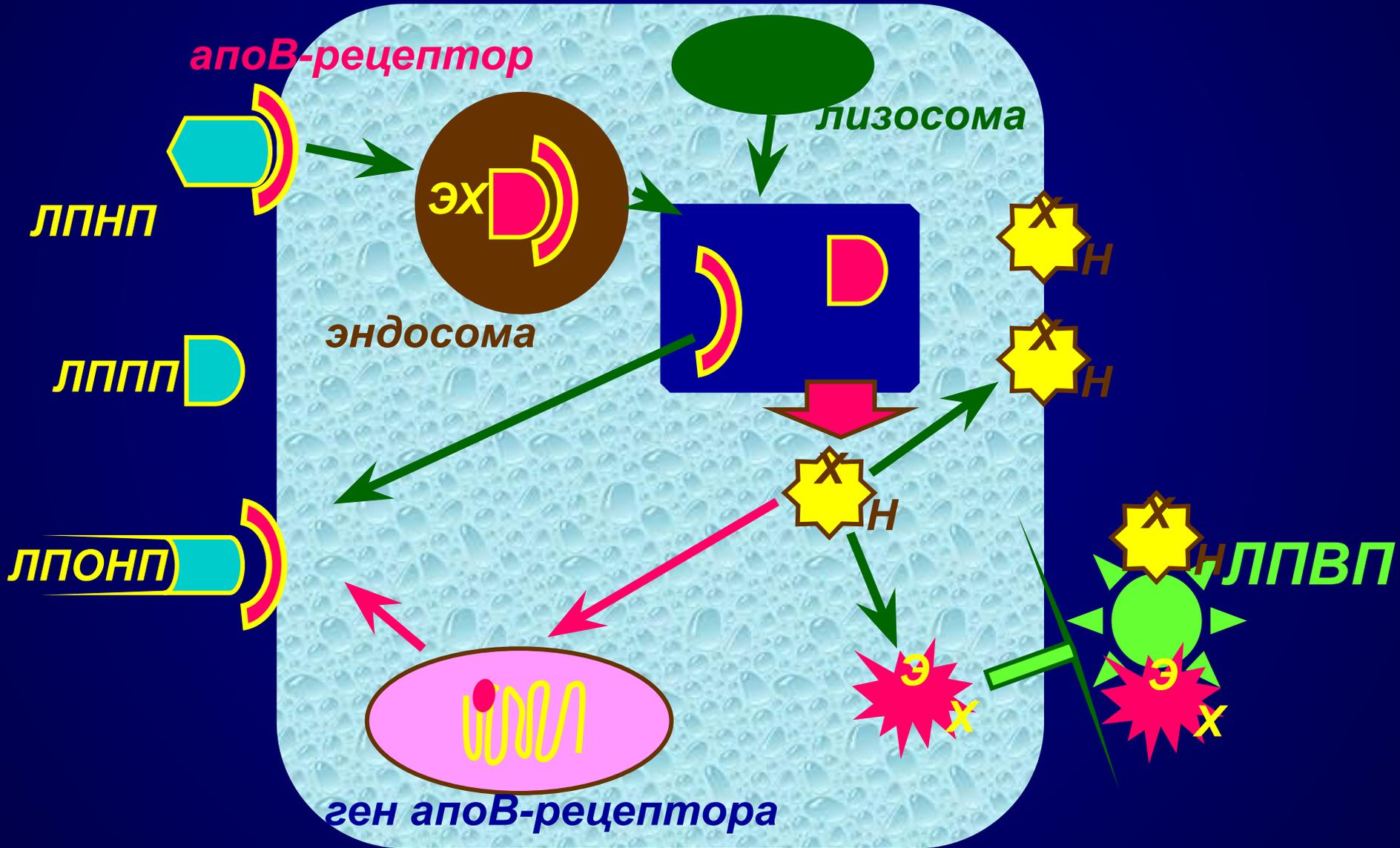
Наиболее атерогенны II, III, IV типы гиперлипидемий

# Теории атеросклероза

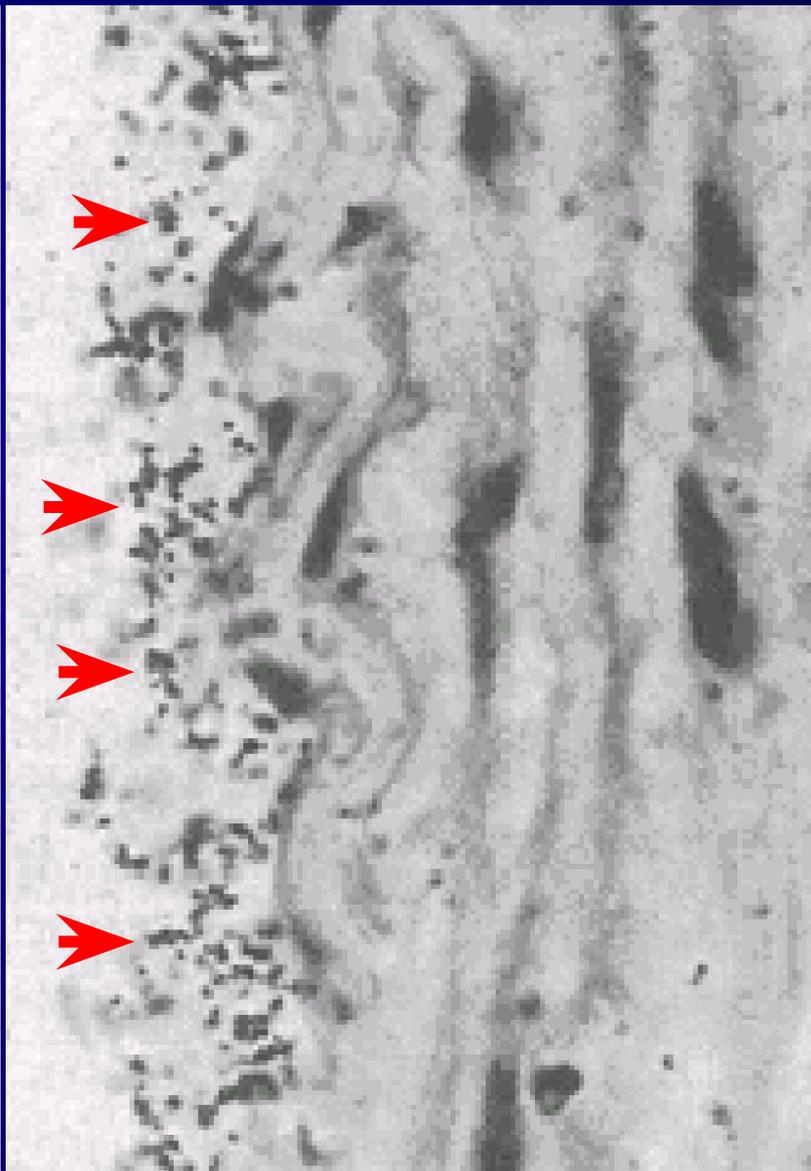
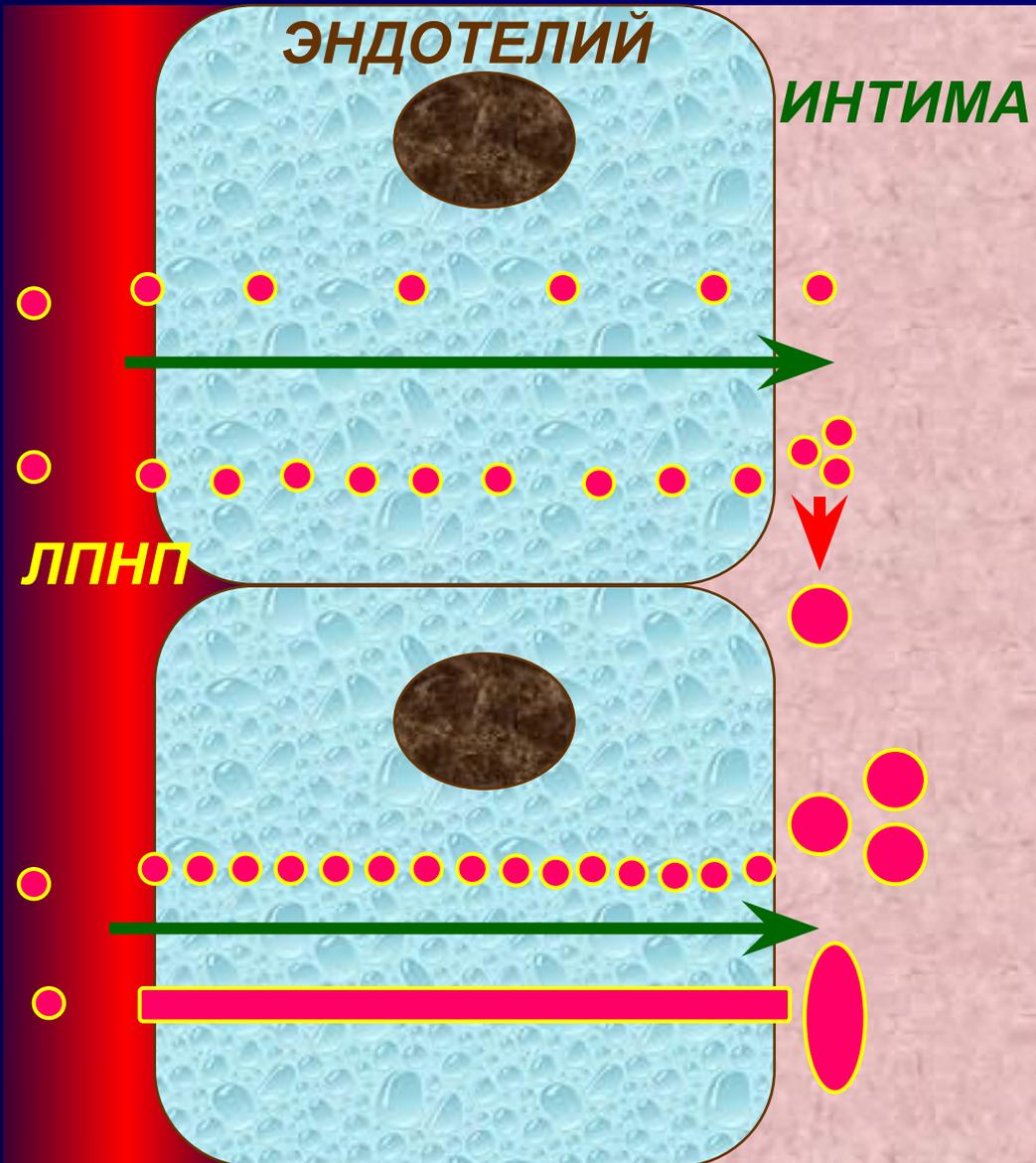
Предложены две основные гипотезы, объясняющие патогенез атеросклероза:

- липидная гипотеза;
- гипотеза хронического повреждения эндотелия.

# ЭНДОЦИТОЗ ЛИПОПРОТЕИДОВ И ДРЕНАЖНАЯ СИСТЕМА



# УСИЛЕНИЕ ТРАНСПОРТА ЛИПОПРОТЕИДОВ ПРИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ



# МОДИФИКАЦИЯ ЛИПОПРОТЕИДОВ И РАЗВИТИЕ ВОСПАЛЕНИЯ

Накопление ЛПНП



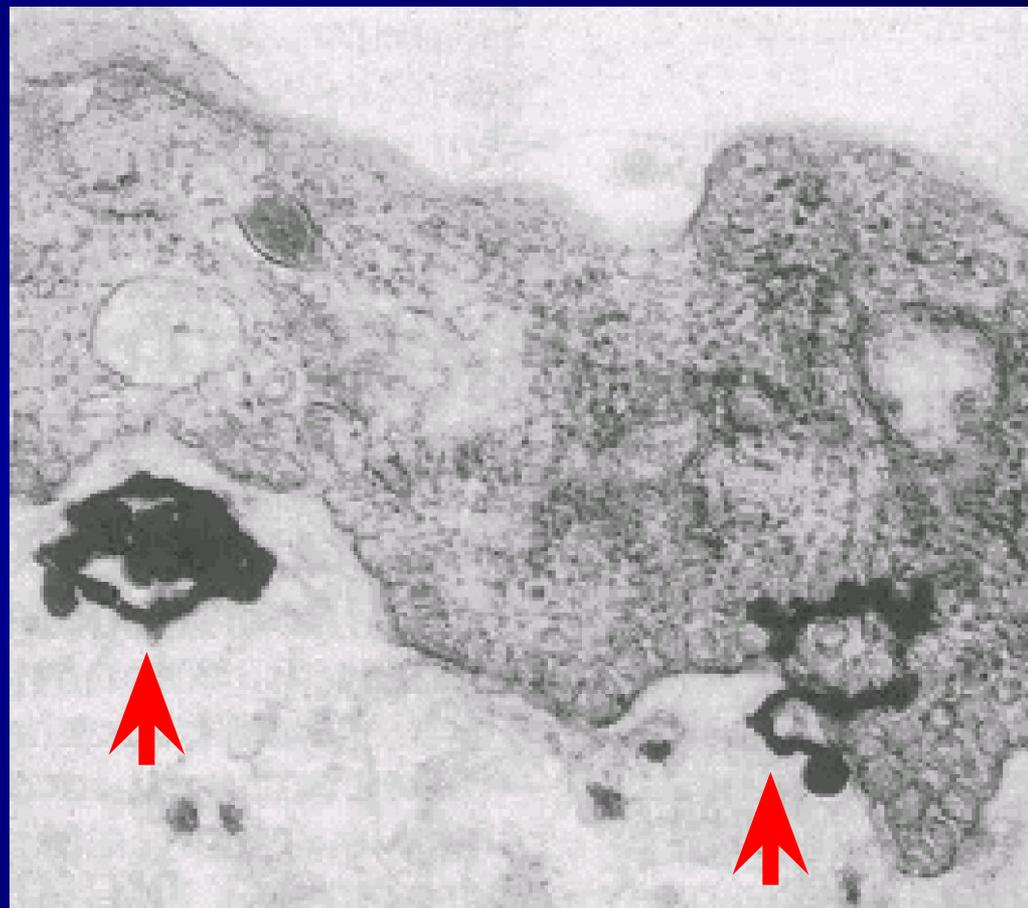
Перекисная  
модификация ЛПНП



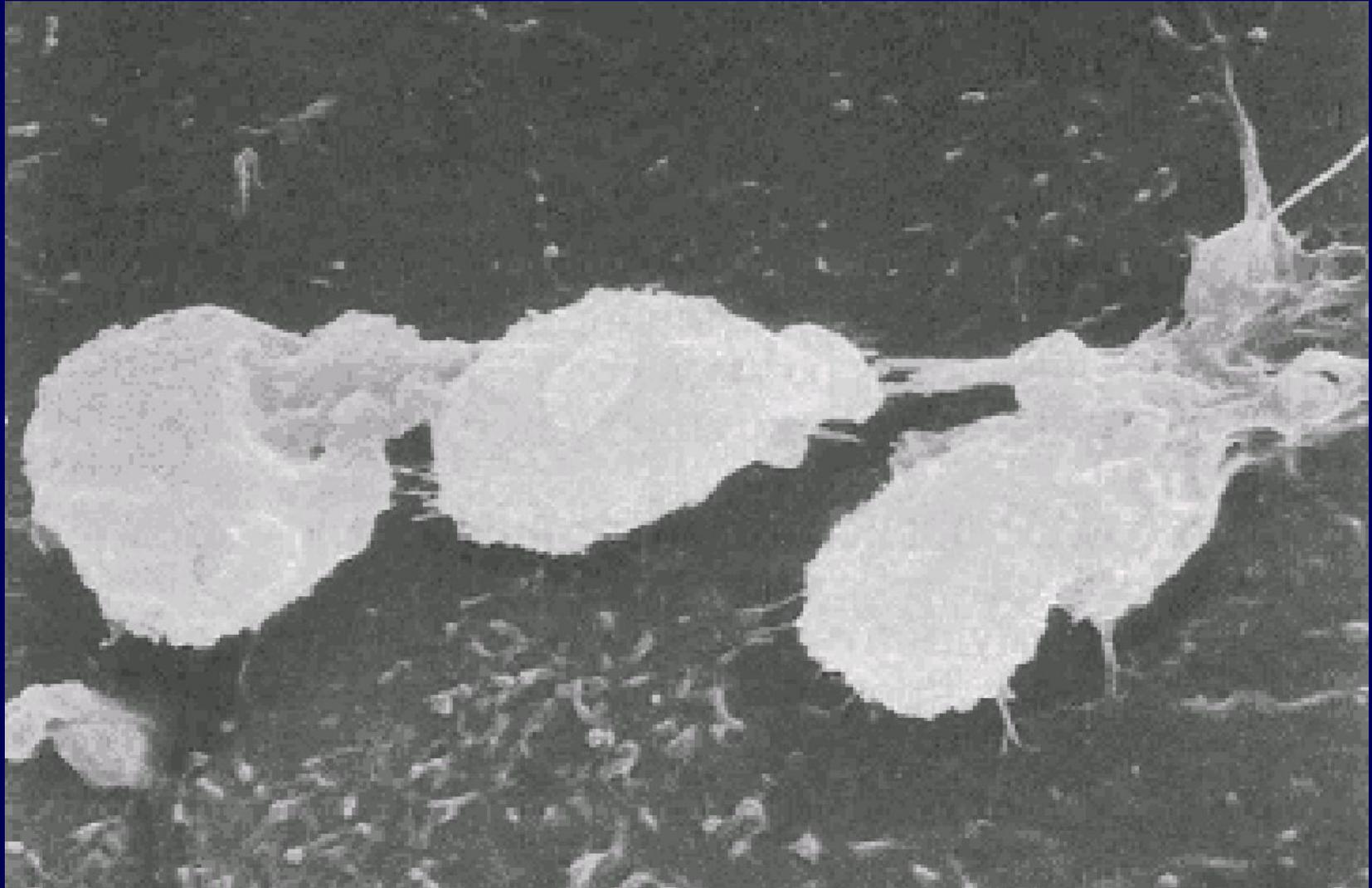
Активация эндотелия и  
синтез ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8



Гипергидратация интимы с фиксацией  
белковых компонентов плазмы



# ФИКСАЦИЯ НА НЕПОВРЕЖДЁННОМ ЭНДОТЕЛИИ МАКРОФАГОВ



**ТРАНСЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ  
ЭМИГРАЦИЯ  
МАКРОФАГОВ**

**фагоцитоз мЛПНП**

**пролиферация  
макрофагов**

**трансформация в  
«пенистые» клетки**

**синтез  
TNF $\alpha$  и IL1 $\beta$**

*фагоцитоз*

**синтез ЭНДОТЕЛИОЦИТАМИ  
хемоадгезивных молекул  
E-селектина (ELAM-1)  
и сосудистой адгезивной  
молекулы VCAM-1**

**ТРАНСЭНДО-  
ТЕЛИАЛЬНАЯ  
ЭМИГРАЦИЯ  
ЛИМФОЦИТОВ**

# ЭМИГРАЦИЯ МАКРОФАГОВ И ЛИМФОЦИТОВ



**ПОВРЕЖДЕНИЕ  
ЭНДОТЕЛИЯ  
СОСУДОВ**

**ПОВРЕЖДЕНИЕ  
ЭНДОТЕЛИЯ  
СОСУДОВ**

**фиксация и  
активация  
тромбоцитов**

**пролиферация  
гладкомышечных  
клеток интимы**

**тромбоцитарный  
фактор роста (PDGF)**

**пролиферация фибробластов**

**поглощение мЛПНП**

**трансформация в  
«пенистые» клетки**

**синтез коллагена, эластина,  
мукополисахаридов и  
накопление их в интимае**

**ТРАНСЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ  
ЭМИГРАЦИЯ ЛИМФОЦИТОВ**



**секреция  $\gamma$ -интерферона**



**экспрессия белков  
главного комплекса  
гистосовместимости II класса:  
HLA-DR, HLA-DQ**

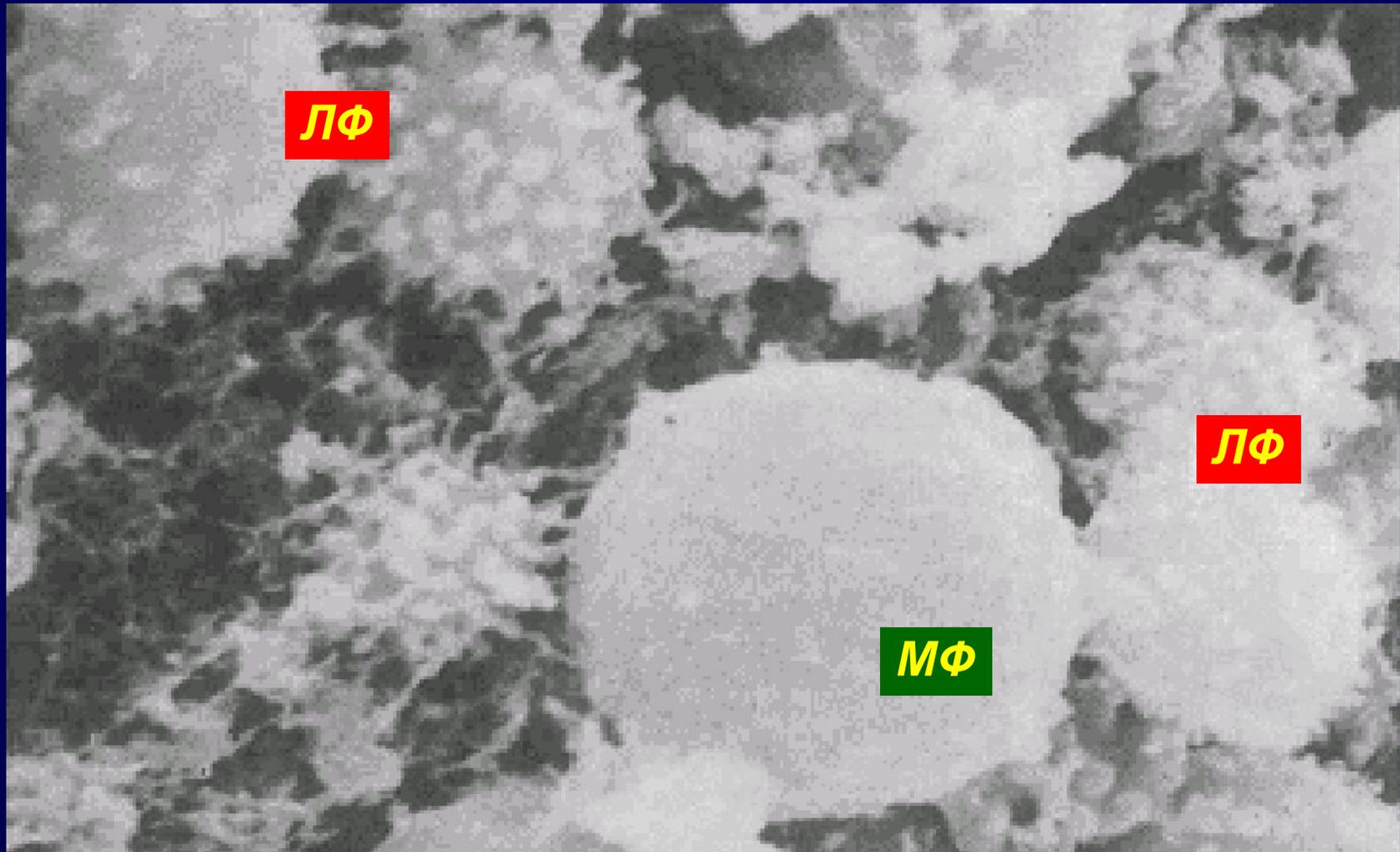


**презентация  
аутоантигенов**



**активация аутоиммунных  
механизмов в стенке сосудов**

# ФИКСАЦИЯ МАКРОФАГОВ И ЛИМФОЦИТОВ НА «ПЕНИСТЫХ» КЛЕТКАХ ИНТИМЫ СОСУДОВ



# Стадии морфогенеза атеросклероза

- долипидная;
- липоидоз;
- липосклероз;
- атероматоз;
- изъязвление;
- атерокальциноз.

**Атеросклероз – это хроническое рецидивирующее заболевание.**

**Для него характерно волнообразное течение, которое включает в себя чередование трех основных фаз:**

- прогрессирующее;**
- стабилизации;**
- регрессирование процесса.**

# Осложнения атеросклероза

Независимо от локализации атеросклеротических изменений различают две группы осложнений:

**острые и хронические.**

Острые осложнения обусловлены возникновением тромбов, эмболов, спазмом сосудов. Это приводит к развитию инфарктов органов (например, инфаркт миокарда, серое размягчение мозга, гангрена конечности и др.). Иногда может наблюдаться разрыв аневризмы сосуда со смертельным исходом.

# Осложнения атеросклероза

Хронические осложнения проявляются в виде

хронической ишемии в зоне кровоснабжения данного сосуда. Хроническая сосудистая недостаточность сопровождается гипоксией, дистрофическими и атрофическими изменениями в органе и разрастанием соединительной ткани. Медленная окклюзия сосудов ведет в органах к мелкоочаговому склерозу.

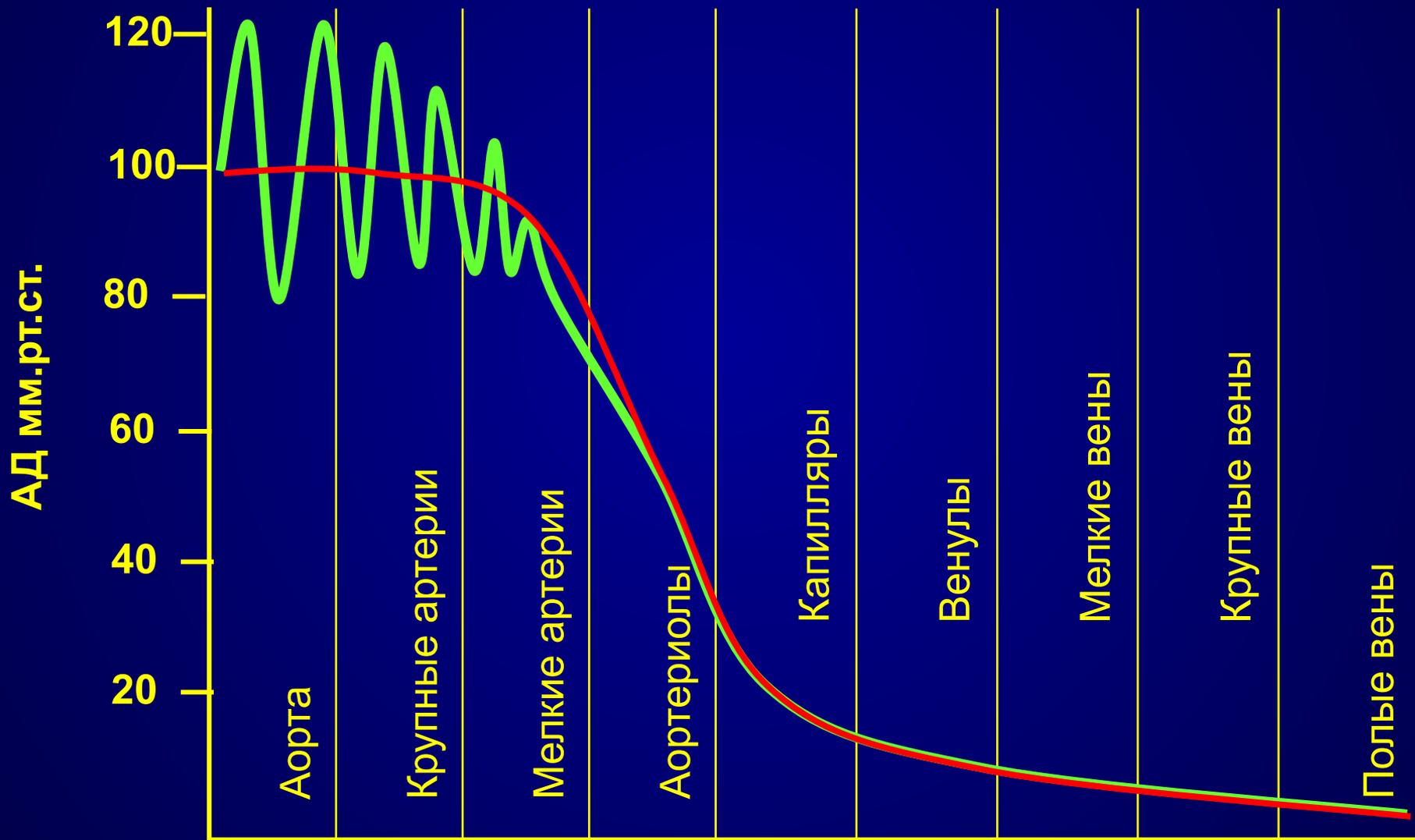
**В зависимости от преимущественной локализации атеросклеротических изменений в сосудах, осложнений и исходов, к которым он ведет, выделяют следующие клинико-анатомические его формы:**

- атеросклероз аорты;
- атеросклероз венечных артерий сердца (ишемическая болезнь сердца);
- атеросклероз артерий головного мозга (цереброваскулярные заболевания);
- атеросклероз артерий почек (почечная форма);
- атеросклероз артерий кишечника (кишечная форма);
- атеросклероз артерий нижних конечностей.

# Система поддержания оптимального АД



# Кровяное давление в кровеносном русле



# Критерии артериальной гипертензии у детей и подростков

<b>Возраст</b>	<b>Систолическое АД</b>	<b>Диастолическое АД</b>
<b>7 дней</b>	<b><math>\geq 96</math></b>	
<b>8-30 дней</b>	<b><math>\geq 104</math></b>	
<b>до 2 лет</b>	<b><math>\geq 112</math></b>	<b><math>\geq 74</math></b>
<b>3-5 лет</b>	<b><math>\geq 116</math></b>	<b><math>\geq 76</math></b>
<b>6-9 лет</b>	<b><math>\geq 122</math></b>	<b><math>\geq 78</math></b>
<b>10-12 лет</b>	<b><math>\geq 126</math></b>	<b><math>\geq 82</math></b>
<b>13-15 лет</b>	<b><math>\geq 136</math></b>	<b><math>\geq 86</math></b>
<b>16-18 лет</b>	<b><math>\geq 142</math></b>	<b><math>\geq 92</math></b>

# ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

*(синонимы: первичная, или эссенциальная, идиопатическая гипертензия)*

**хроническое заболевание, основным  
клиническим признаком которого является  
длительное и стойкое повышение  
артериального давления (гипертензия).**

# Факторы риска гипертонической болезни

- **Экзогенные факторы риска:**
  - психическое напряжение,
  - никотиновая интоксикация,
  - алкогольная интоксикация,
  - злоупотребление NaCl,
  - гиподинамия,
  - переедание.
  
- **Эндогенные факторы риска:**
  - наследственность

# Регуляция АД

**Объем циркулирующей крови:**

Na<sup>+</sup>, альдостерон,  
вазопрессин (АДГ),  
предсердный  
Na-уретический пептид

**Гуморальные факторы:**  
**КОНСТРИКТОРЫ**                      **ДИЛЯТАТОРЫ**

Ангиотензин II  
Катехоламины  
Тромбоксан  
Лейкотриены  
Эндотелин

Простагландины  
Кинины  
NO  
Эндотелиальный  
фактор роста

**Локальные факторы:**

ионный баланс,  
pH, гипоксия

$$\text{АД} = \text{Сердечный выброс} * \text{ОПС}$$

**Кардиогенные факторы:**

ЧСС, сократимость  
миокарда

**Нейрогенные факторы:**

**КОНСТРИКТОРЫ**                      **ДИЛЯТАТОРЫ**

α-адренорецепторы      β-адренорецепторы

# Гемодинамические типы гипертонической болезни

**Гиперкинетический тип.** Обусловлен существенным увеличением работы сердца, в результате чего возрастает сердечный выброс и минутный объем крови.

**Эукинетический тип.** Возникает при умеренном увеличении сердечного выброса и ОПС.

**Гипокинетический тип.** Развивается в связи с существенным увеличением ОПС.

# Патогенез гипертонической болезни

В основе развития артериальной гипертензии лежат три основных патофизиологических механизма:

- нарушение натриевого гомеостаза;
- изменение состояния симпатической нервной системы;
- изменение состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

# Патогенез гипертонической болезни

## ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКАЯ ФАЗА

Активация симпатoadреналовой системы

Активация ренин-ангиотензиновой системы

Активация альдостерон-вазопрессиновой системы

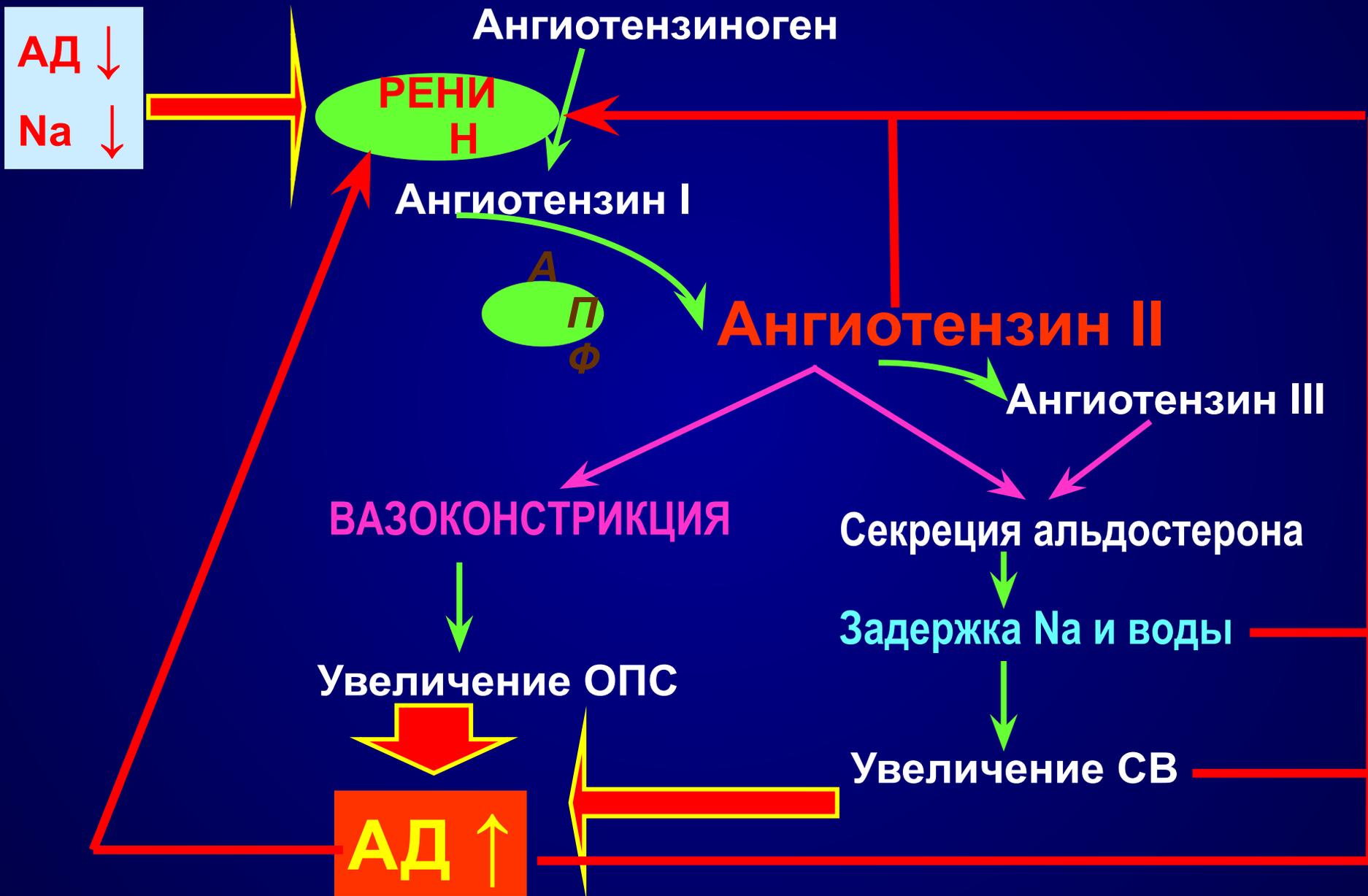
## ГИПОКИНЕТИЧЕСКАЯ ФАЗА

Ауторегуляторный спазм артериол

Гипертрофия гладких мышц артериол

Артериолосклероз

# Ренин-ангиотензиновая система



# Функции **NO** в организме

1. В сердце NO усиливает релаксацию желудочков и увеличивает его диастолическую растяжимость, а также играет важную роль в осуществлении  $\beta$ -адренергического инотропного и хронотропного ответов.
2. Эндотелиальные клетки посредством секреции NO повышают внутриклеточный уровень цГМФ в тромбоцитах, что способствует торможению их адгезии и агрегации.
3. NO обладает способностью ингибировать адгезию лейкоцитов к стенке сосудов и влиять на выработку факторов роста, а также оказывает антимиогенное и антипролиферативное действие.
4. NO выполняет функцию нейротрансмиттера как в центральной, так и в периферической нервной системе.
5. Продуцируемый в результате активации iNOS NO предназначен для защиты организма хозяина, он способствует снижению активности воспалительных клеток, гибели микроорганизмов и внутриклеточных паразитов, тормозит агрегацию тромбоцитов и улучшает местное кровообращение.

# Негативные эффекты **NO** в организме

В очаге воспаления накапливается продукт частичного восстановления кислорода - супероксид.

**NO** и **супероксид-анион** подвергаются быстрому радикал-радикальному взаимодействию с образованием медиатора окислительного клеточного повреждения - пероксинитрита.

**Пероксинитрит** вызывает повреждение белков и липидов мембран, повреждает эндотелий, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует в процессах эндотоксемии, повреждает ДНК клетки.

# Артериальная гипотензия

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ**

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ**

**ОСТРАЯ**

**ХРОНИЧЕСКАЯ**

**Симптоматическая (вторичная)**

**Нейроциркуляторная дистония  
гипотензивного типа (первичная)**

# Гемодинамические формы артериальной гипотензии

- Связанная с недостаточностью сократительной функции сердца
- Вызванная уменьшением количества циркулирующей крови
- Возникающая вследствие понижения тонуса резистивных сосудов

# МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ X

Метаболический синдром X характеризуется наличием у пациентов сочетания артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии, инсулиннезависимого сахарного диабета и повышенной толерантности к глюкозе, являющихся факторами риска развития атеросклероза.

В основе каждой патологии из названного сочетания, как и синдрома в целом, лежит единый биохимический механизм - повышение резистентности тканей к инсулину, характеризующийся устойчивой тенденцией к понижению инсулинзависимого транспорта глюкозы в клетки, особенно мышечной ткани.

В 1989 г. Карлан ввел понятие "**смертельный квартет**", объединив :

- сахарный диабет II типа,
- артериальную гипертензию,
- гипертриглицеридемию,
- абдоминальное ожирение.

# ПАТОГЕНЕЗ

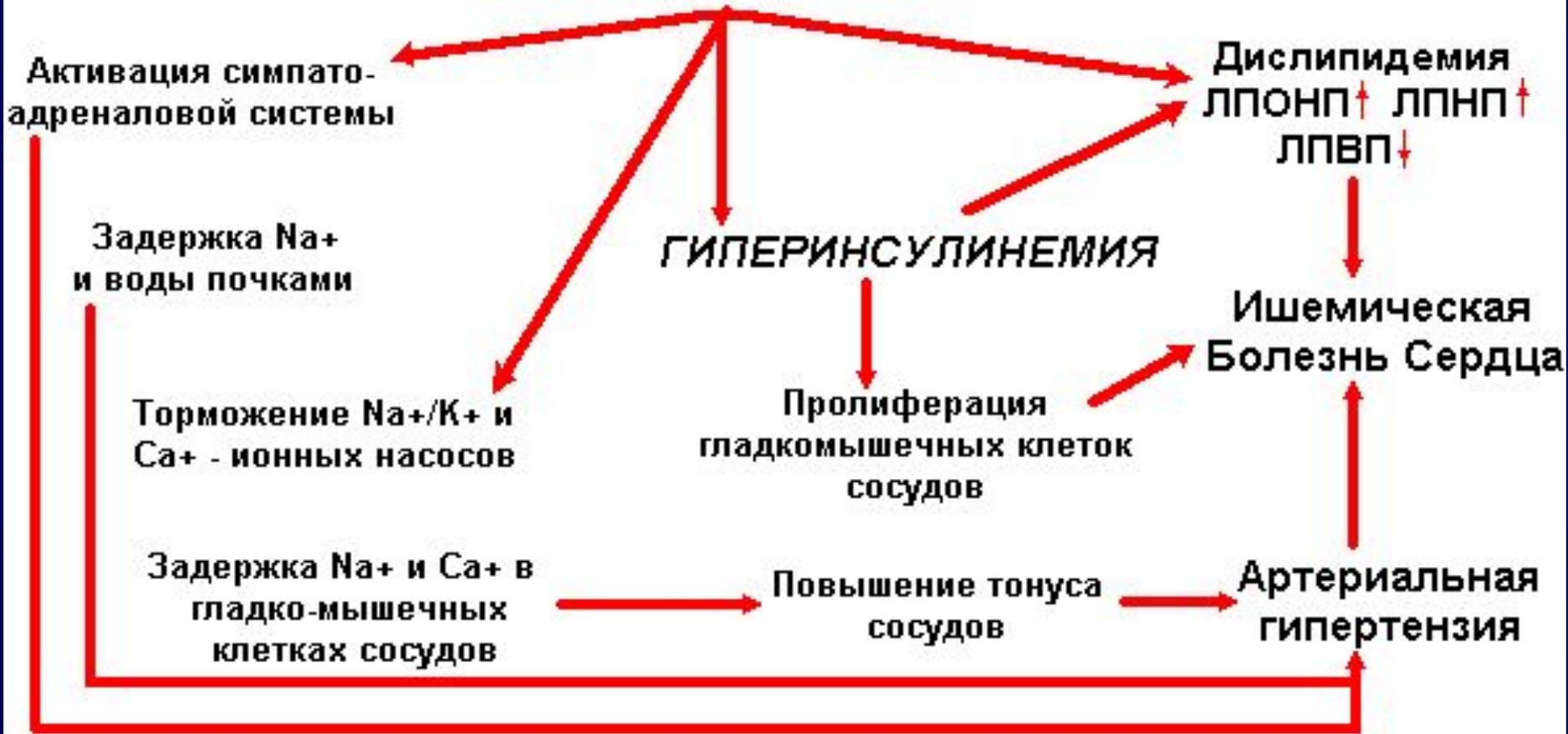
**Основной патогенетический фактор - инсулинорезистентность- это нарушение механизма биологического действия инсулина, сопровождающееся понижением потребления глюкозы тканями, главным образом, скелетной мускулатурой. При этом нарушается в большей степени неокислительный путь потребления глюкозы - синтез гликогена.**

# Развитию инсулинорезистентности способствуют:

- Генетические факторы (дефект инсулиновых рецепторов или пострецепторный дефект),
- Внешние факторы, среди которых в первую очередь следует выделить:
  - формирование ожирения (особенно андрогенного)
  - понижение объемного кровотока в капиллярах скелетной мускулатуры в результате их вазоконстрикции, что увеличивает путь диффузии глюкозы к клеткам.

Эти нарушения могут быть обусловлены гиподинамией, гиперкалорийным питанием, повышением активности симпатической нервной системы (частые стрессы)

# ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ▶ Сахарный диабет II типа



# Стадии метаболического синдрома X

- I стадия синдрома - стадия компенсированной гиперинсулинемии.
- II стадия - стадия субкомпенсированной гиперинсулинемии.
  - период - А
  - период - Б
- III стадия - стадия декомпенсации.
  - период - А
  - период - Б

# СТАДИИ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА X

Стадия	ИНСУЛИН натощак (мкед/мл)	ИНСУЛИН ч/з 2 ч после ТТГ	Сумма под инсулиновой кривой	Состояние углеводного обмена	Клиническая картина
0	< 12,5	< 28,5	< 80,0	ТТГ нормальный	Синдром X отсутствует
I	< 12,5	< 28,5	> 80,0	ТТГ нормальный	1-2 признака синдрома X
II А	< 12,5	>28,5	> 80,0	ТТГ нормальный	2-3 признака синдрома X
II Б	< 12,5	> 28,5	> 80,0	Нарушение ТТГ	2-3 признака синдрома X
III А	>12,5	> 28,5	> 80,0	Нарушение ТТГ или диабет	Развернутая клиническая картина
III Б	Снижение значений показателей			Нарушение ТТГ или диабет	Развернутая клиническая картина



**Оксид азота (NO) является одним из наиболее важных биологических медиаторов, который вовлечен во множество физиологических и патофизиологических процессов. Он представляет собой уникальный по своей природе и механизмам действия вторичный мессенджер в большинстве клеток организма.**

**NO участвует в механизмах вазодилатации, нейротрансмиссии, снижении агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, регуляция тонуса гладких мышц, состояние памяти и др.**

**NO синтезируется клетками из аминокислоты L-аргинин. Этот процесс представляет собой комплексную окислительную реакцию, катализируемую ферментом NO-синтазой (NOS), которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинаина.**

В настоящее время идентифицированы три изоформы NOS, которые названы согласно с тем типом клеток, где они были впервые обнаружены:

- ***nNOS*** нейрональная;
- ***iNOS*** - индуцибельная или макрофагальная (***mNOS***);
- ***eNOS*** - эндотелиальная.

Каждая из изоформ NOS имеет свои особенности как в механизмах действия и локализации, так и в биологическом значении для организма.

Поэтому все изоформы синтазы оксида азота принято также подразделять на:

- **cNOS** - конститутивную,
- **iNOS** - индуцибельную.

## ***Конститутивная NOS (сNOS)***

**постоянно находится в цитоплазме и под влиянием кальция и кальмодулина способствует выделению небольшого количества NO на короткий период в ответ на рецепторную и физическую стимуляцию.**

**Под влиянием конститутивной NOS образуются очень малые количества NO, которые измеряются пикомолями, и продуцируемый под влиянием этих изоформ NOS, осуществляет, главным образом, местную регуляцию, действуя в стандартных условиях.**

## ***Индукцибельная NOS (iNOS)***

**появляется в клетках только после индукции их бактериальными эндотоксинами и некоторыми медиаторами воспаления. В частности, этот процесс может провоцироваться бактериальными липополисахаридами, некоторыми эндотоксинами и цитокинами, такими как интерлейкин-1, интерлейкин-2,  $\gamma$ -интерферон, фактор некроза опухоли и др.**

Количество NO, образующегося под влиянием *iNOS*, может достигать больших цифр (наномолей). При этом продукция NO сохраняется дольше, чем под влиянием *eNOS*.

Именно *iNOS* и образующийся под ее влиянием NO играют главную роль в подавлении активности бактериальных и опухолевых клеток путем блокирования некоторых их ферментов, в развитии артериальной гипертензии, нарушении процессов перекисного окисления липидов, в развитии и поддержании других патологических процессов, особенно в почке.

**NO по сути является локальным  
тканевым гормоном,  
поддерживающим активную  
вазодилатацию, и одним из  
основных факторов,  
регулирующих кровоток и  
контролирующих базальное  
артериальное давление.**

# Схема действия NO

