

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

Третьяков С.В.

Кафедра госпитальной терапии и медицинской
реабилитации НГМУ

▣ НТГ при МС и АГ имеют общие патогенетические механизмы и сопровождается развитием сходных метаболических нарушений.

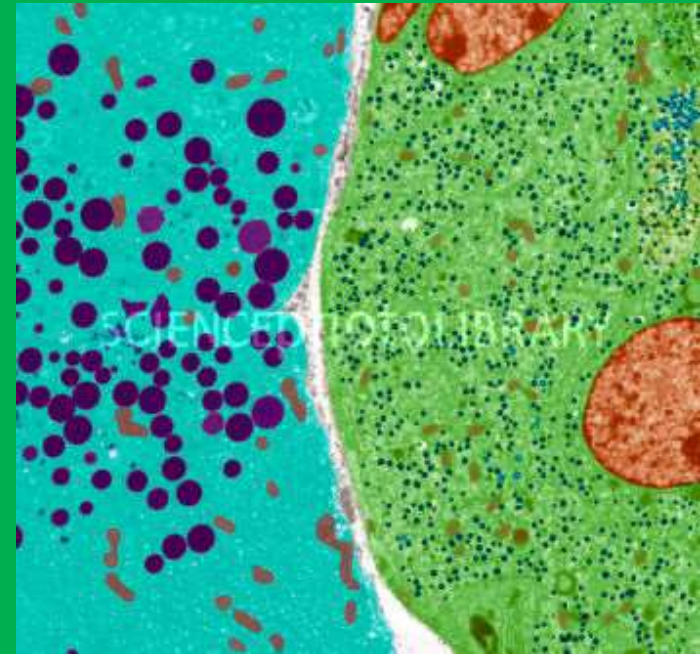
▣ Наиболее признанной и доказанной является концепция главенствующей роли ИР в качестве единого фундаментального дефекта, приводящего к развитию как АГ, так и НТГ при МС.

▣ ИР расценивается как полигенное и полиэтиологичное состояние (Reaven G.M., 1987,1988)

▣

▣ Среди генетических дефектов, ассоциированных с ИР, доказана роль мутации генов субстрата инсулинового рецептора (ИРС), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β -адренорецепторов, фактора некроза опухоли (ФНО- α), молекулярных дефектов белков, передающих сигналы инсулина (Bonora E. et al., 1993; Brownlee M., 2001).

▣ **Нарушение действия инсулина может происходить на трех уровнях:** 1-й — связь с рецептором, 2-й — действие на уровне транспортеров глюкозы, 3-й — пострецепторное действие инсулина.



▣ ИР и РАС

▣ Гиперактивность РАС сопровождается усилением ИР периферических тканей (Kurtz T.W., 2006).

▣ Обнаружение локальной РАС в поджелудочной железе указывает на ее прямое или косвенное участие в функционировании β -клеток.

▣ Повышенная экспрессия компонентов РАС тесно коррелирует с усилением фиброза и апоптоза β -клеток, а также повышением маркеров оксидативного стресса.



- ▣ В условиях ИР и гиперинсулинемии происходит активация АТ1-рецепторов ангиотензина-II.
- ▣ АТ-II блокирует основной метаболический эффект инсулина — транспорт глюкозы в клетки — и усиливает пролиферативное и атерогенное действие инсулина (Abuissa H et al., 2005).

Гипергликемия



Ангиотензин-II в тканях
органов мишеней

ТПФР

ФНО- α

ТФР- β_1

NF- $\kappa\beta$

ТАФ

ФРФ

ИЛ-1

Гипертрофия
и гиперплазия клеток

Накопление
матрикса

Пролиферация
фибробластов



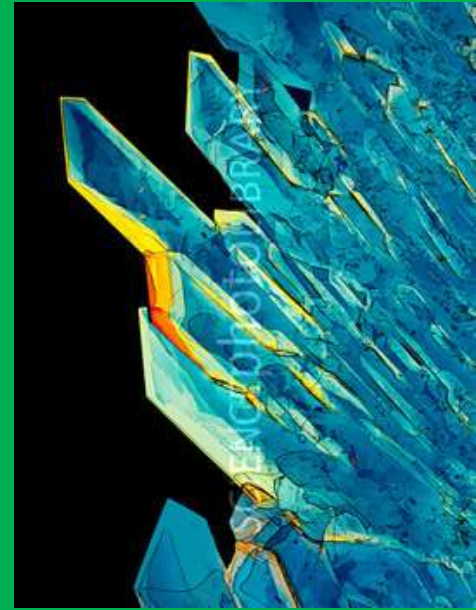
Склеротические изменения тканей

ТФР- β_1 – трансформирующий фактор риска, NF- $\kappa\beta$ – ядерный фактор каппа В, ТАФ – тромбоцитактивирующий фактор, ФРФ – фактор риска фибробластов, ТПФР – тромбоцитпроизводный фактор риска, ИЛ-1 — интерлейкин-1, ФНО- α — фактор некроза опухоли α

- Роль А2 в структурном ремоделировании (Аметов А.С., 2013).

- ▣ При МС и АГ преимущественно страдают гликогенсинтетический путь и процесс фосфорилирования глюкозы в мышечной ткани.
- ▣ Снижается активность гликогенсинтаз, нарушаются синтез гликогена, трансдукция инсулинового сигнала, фосфорилирование глюкозы (гексокиназой-VI) и транспорт глюкозы посредством GLUT-4.
- ▣ Это приводит к сдвигу глюкозного метаболизма в сторону липидного, изменению морфологии мышечной ткани, обеднению капиллярного русла и стойкому повышению ОПС и АД (DECODE Study Group, 2001).

- ▣ **ГИ является самостоятельным и значимым фактором развития АГ:**
- ▣ **инсулин повышает ренальную реабсорбцию натрия, что увеличивает его внутриклеточную концентрацию, повышая ОЦК.**
- ▣ **Повышенная концентрация натрия приводит к росту чувствительности васкулярных гладкомышечных клеток к ангиотензину-2 и норэпинефрину, что вызывает вазоконстрикцию и способствует развитию АГ (Abuissa H. et al., 2005)**



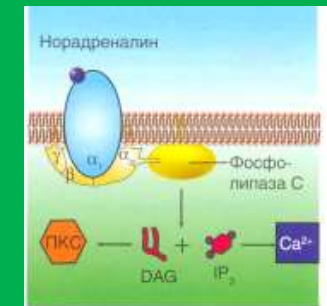
▣ Влияние ГИ на изменения внутриклеточного электролитного состава:

▣ **инсулин стимулирует Na^+/H^+ -обмен в различных типах клеток.**

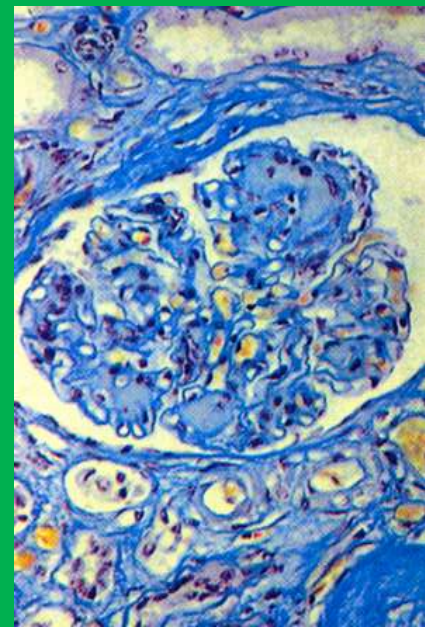
▣ Активация этого насоса также способствует накоплению внутриклеточного натрия и снижению концентрации ионов водорода (H^+).

▣ **Такая замена Na/H тесно взаимосвязана с обменом кальция и клеточным ростом.**

▣ Увеличение внутриклеточного содержания натрия и кальция повышает чувствительность гладкой мускулатуры сосудов к влиянию прессорных агентов, в первую очередь к норэпинефрину, ангиотензину-II и хлориду натрия (Cleland S. J., et al., 1998).

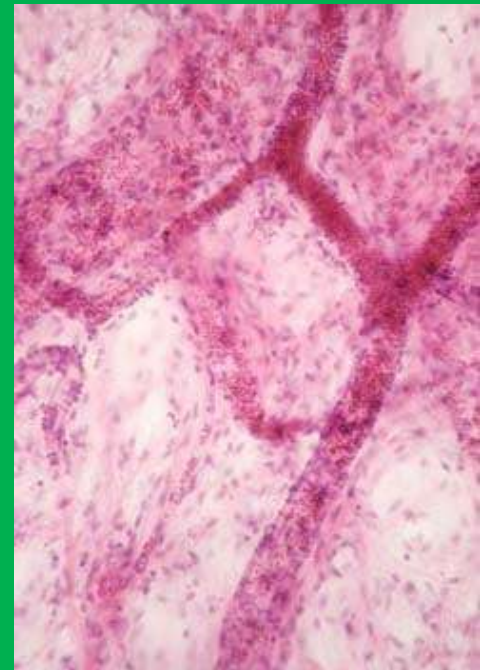


- ▣ **Повышение уровня инсулина в крови способствует стимуляции СНС** (Cleland S. J., et al., 1998).
- ▣ **Активность периферической СНС значительно повышается в почках и снижается в сердце.**
- ▣ **Почечная гиперсимпатикотония усиливает задержку натрия, жидкости, увеличивает выделение ренина, активизирует РААС** (Sowers J. R. et al., 2001).
- ▣ **Уровень симпатической активности в скелетной мускулатуре тем выше, чем больше масса тела, индекс массы тела (ИМТ) и процент жира в организме** (Christlieb A.R. et al., 1985).

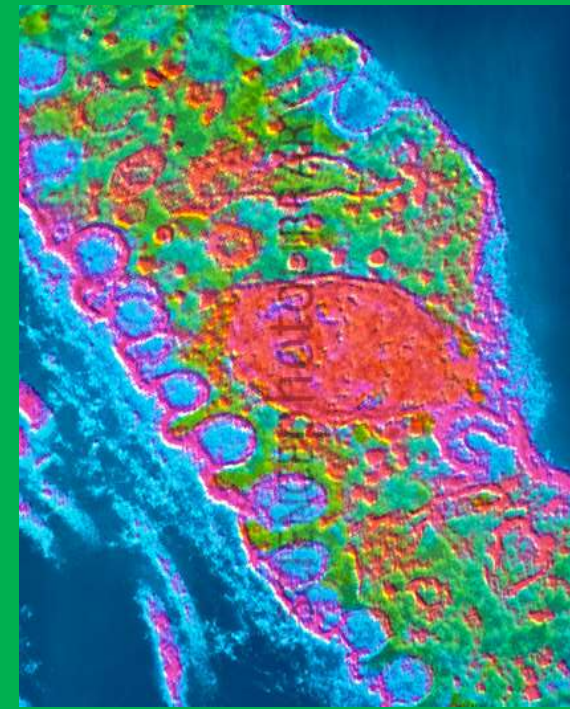


▣ Длительное повышение мышечной активности симпатической системы вызывает уменьшение капиллярной сети мышц, снижает количество медленно сокращающихся мышечных волокон, определяющих уровень чувствительности организма к инсулину.

▣ Ухудшение кровотока скелетных мышц приводит к понижению транспорта глюкозы в мышцах и нарастанию показателей ИР и компенсаторной ГИ (Naruse M. et al., 2000).



- ▣ При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент **протеинкиназа С**, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелийзависимую релаксацию сосудов (Panza J.A., 1997).



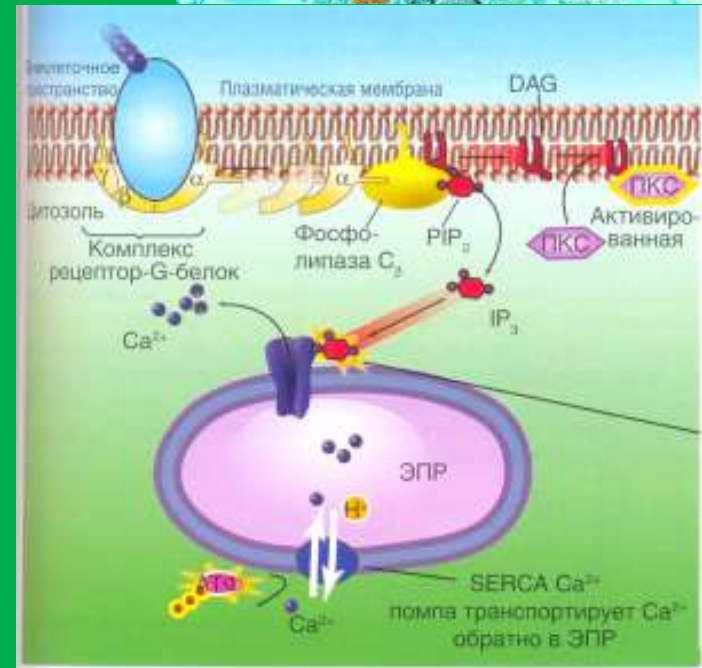
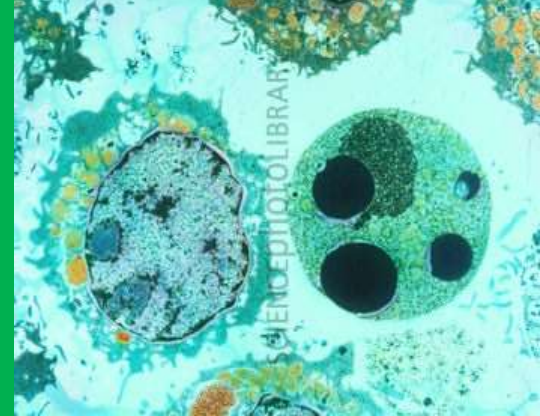


- ▣ **Гипергликемия активирует процессы ПОЛ, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. (Аметов А.С., 2013).**

□ При активации ПОЛ происходит усиление апоптоза в эндотелиальных клетках.

□ Кислородные радикалы мобилизуют Ca^{2+} из саркоплазматического и митохондриального депо и активируют Na/H-обменник, что приводит к защелачиванию внутриклеточной среды.

□ (Huebschmann A.G. et al., 2006).



- ▣ Согласно международным рекомендациям и рекомендациям Российского комитета экспертов медицинского общества по АГ и Всероссийского общества кардиологов (ВНОК) препаратами первого выбора для страдающих МС, СД 2 типа определены лекарственные средства из групп блокаторов РААС—ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА).

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ УПРАВЛЕНИЯ АД

- ▣ ИАПФ обладают целым рядом преимуществ:
- ▣ • снижение ИР и улучшение гликемического контроля;
- ▣ • **отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмены (FASET, ABCD, CAPPP, HOPE, UK PDS);**
- ▣ • **вазопротективное действие: регресс сосудистого ремоделирования; антиатеросклеротическое действие (SECURE—HOPE—Substadi);**
- ▣ • **нефропротективное действие при диабетической и недиабетической нефропатии (FACET, MICRO-HOPE, REIN, EUCLID);**

- ▣ • коррекция эндотелиальной дисфункции;
- ▣ • благоприятное воздействие на тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз, уровни NO, простаглицлина, эндотелина, эндотелийзависимого фактора гиперполяризации, прокоагулянтного потенциала, тканевого активатора плазминогена, агрегацию тромбоцитов (TREND).
- ▣ Как правило, пациентам с АГ и МС, относящимся к группе высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, для достижения целевого уровня АД **в 9 из 10 случаев** потребуется **комбинированная антигипертензивная терапия уже на старте.** (Grossman E. et al., 1996).



• ЭКВАТОР –

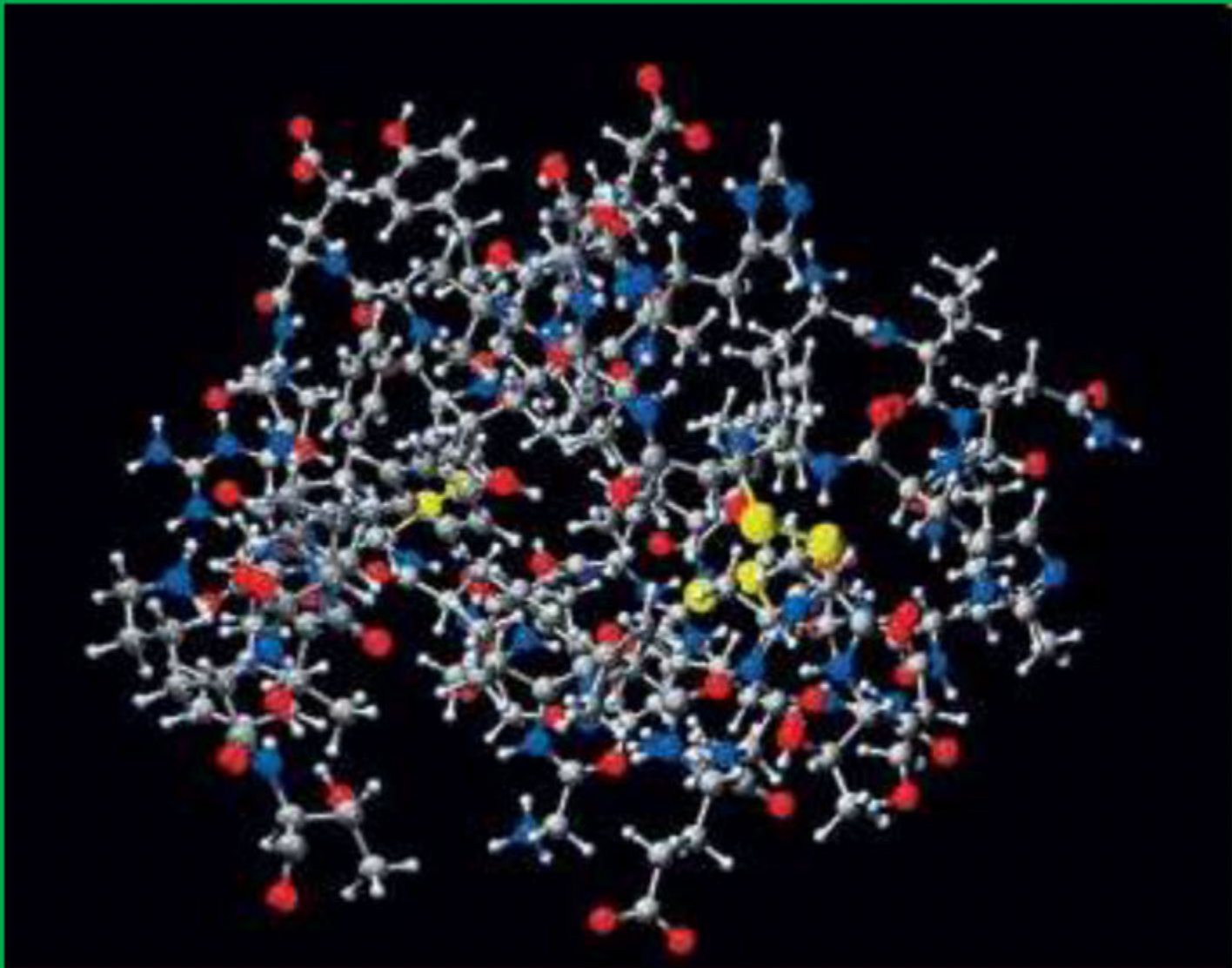
- комбинация лизиноприла и амлодипина,
- с эффективным суточным контролем АД
 - и максимальной защитой от
 - сосудистых катастроф

ЭКВАТОР - оптимальный выбор для успешного лечения гипертонии и снижения риска мозгового инсульта



- ❑ Эффективно снижает и обеспечивает длительный контроль АД без кризовых повышений
- ❑ Обеспечивает высокую частоту достижения целевого уровня АД – до 100% пациентов
- ❑ Достоверно снижает САД и ДАД за сутки, в дневное и ночное время
- ❑ Восстанавливает нормальную вариабельность АД
- ❑ Снижает скорость утреннего подъёма АД

- ▣ Антагонисты АТ 1-рецепторов.
- ▣ **Телмисартан** и, в меньшей степени, **ирбесартан**. действуют как **частичные агонисты PPAR γ -** ядерных рецепторов, активируемые пролифератором пероксисом. (Kurtz T.W. et al., 2006; Lewis E. J. et al., 2001).
- ▣ Активация этих рецепторов стимулирует окисление СЖК в печени, способствует снижению СРБ, фибриногена т.е. реализуется противовоспалительный эффект, повышает содержание апоА, ингибируют реабсорбцию натрия, способствуют снижению массы тела (ONTARGET и TRANSCEND).
- ▣ Открывается перспектива разработки нового класса препаратов для лечения МС и СД 2 типа (Аметов А.С., 2013).



Немедикаментозное лечение артериальной гипертонии или изменение образа жизни:

- ▣ **Уменьшение потребления соли до 5,5 г/сут, а — до 52 ммоль/л; у пожилых желателно снижение до 2 г/сут.**
- ▣ **Отказ от вредных привычек:**
- ▣ **отказ от курения;**
- ▣ **уменьшение употребления алкоголя — не более 20—30 г чистого этанола в сутки для мужчин (50—60 мл водки, 200—250 мл сухого вина, 500—600 мл пива) и 10—20 г для женщин.**
- ▣ **Ограничение холестерина и насыщенных жирных кислот в диете.**
- ▣ **Снижение избыточной массы тела.**
- ▣ **Регулярные физические нагрузки.**
- ▣ **Изменение пищевых привычек — увеличение потребления овощей и фруктов, продуктов, обогащенных калием, магнием, кальцием, рыбы и морепродуктов, ограничение жиров животного происхождения, ограничение потребления кофеинсодержащих напитков.**
- ▣ **Контроль за гликемией (Van Horn et al., 2008; Sowers J. R. 2001).**