**Бабаджан Володимир Данилович. Роль нейрогуморальної активації, ендотеліальної дисфункції та порушень сигнальної трансдукції в прогресуванні гіпертонічної хвороби і можливості їх медикаментозної корекції : дис... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Харківський держ. медичний ун-т. - Х., 2006.**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| **Бабаджан В.Д. „Роль нейрогуморальної активації, ендотеліальної дисфункції і порушень сигнальної трансдукції в прогресуванні гіпертонічної хвороби і можливості їх медикаментозної корекції”.- Рукопис.**Дисертація на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.11 - кардіологія.- Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 2006 р.Обстежено 529 хворих на гіпертонічну хворобу. Встановлено, що особливістю внутріклітинної трансдукції при ГХ є активація сигнального ланцюжка ангіотензин II - АТ1-рецептор - протеїнкіназа С - внутріклітинний кальцій, що забезпечує трансляцію пресорних стимулів, при дефіциті циклічного гуанозинмонофосфата, вторинного месенжера депресорних стимулів. Показано, що ендотеліальна дисфункція при ГХ проявляється не стільки зростанням вазопресорної активності (ендотелін, ангіотензин II), скільки зростаючим дефіцитом вазодепресорних чинників (циклічний гуанозинмонофосфат, брадикінін і калікреїн). При виконанні роботи були науково обгрунтовані клінічні, гемодинамічні, гуморальні критерії прогнозу серцево-судинних ускладнень і резистентності до терапії у хворих на артеріальну гіпертензію. Розроблені алгоритми вибору режиму антигіпертензивної терапії у хворих на помірну і тяжку артеріальну гіпертензію, а також за наявності резистентності до терапії. |

 |
|

|  |
| --- |
| 1. В дисертаційній роботі наведено нове вирішення актуальної проблеми кардіології – уточнення механізмів прогресування артеріальної гіпертензії шляхом поглибленого вивчення клінічних даних, показників нейрогуморальної активації, ендотеліальної дисфункції і порушень сигнальної трансдукції, розробка на їх основі оптимальних схем медикаментозної корекції і наукове обґрунтування критеріїв прогнозу серцево-судинних ускладнень, резистентності до терапії і шляхів їх попередження у хворих на гіпертонічну хворобу.2. Закономірністю прогресування АГ є дисбаланс співвідношень між АПФ-залежним і АПФ-незалежним утворенням ангіотензину II, який заключається у тому, що при м'якій АГ переважає АПФ-залежне перетворення ангіотензину внаслідок достатньої для утримання рівня хімази в гомеостатичних межах активності інгібіторів протеїназ, а при помірній і тяжкій АГ посилюється АПФ-незалежне перетворення ангіотензину, завдяки гіперактивації хімази, тому що компенсаторних можливостей інгібіторів протеїназ недостатньо для контролю її активності, що сприяє підсиленню периферичної вазоконстрикції і підвищенню АТ.3. Ключовим чинником патогенезу АГ є порушення внутріклітинної трансдукції, яке полягає в активації сигнального зв'язку в ланцюгу ангіотензин II - АТ1-рецептор - протеїнкіназа С - внутріклітинний кальцій, що забезпечує трансляцію пресорних стимулів в клітини при дефіциті вторинних месенджерів депресорних стимулів, таких як цГМФ, що сприяє перевантаженню клітин кальцієм і підвищенню рівня АТ.4. Особливістю ендотеліальної дисфункції при АГ є диспропорція між швидко зростаючим дефіцитом чинників з депресорною активністю (цГМФ, брадикінін) та приростом чинників, що володіють пресорною активністю (ендотелін, ангіотензин II), що приводить до виснаження компенсаторних механізмів ендотеліальної ланки вазорегуляції, сприяє підвищенню тонусу резистивних судин і підвищенню АТ.5. При концентричній ГЛШ встановлений один сильний позитивний кореляційной зв’язок між АПФ, хімазою, ангіотензином II, протеїнкіназою С, Ca2+-АТФазою і цГМФ з одного боку та масою міокарду лівого шлуночка і його геометричними особливостями з іншого. При ексцентричній ГЛШ мають місце дві незалежні сильні позитивні кореляції: одна - між АПФ, ангіотензином II, a2-МГ і масою міокарду лівого шлуночка, а друга - між брадикініном, Na+,K+-АТФазою, внутриклітинним Са2+ і геометричними особливостями лівого шлуночку, що асоциюється з розузгодженням динаміки маси міокарду і його структурних параметрів.6. Інгібітори АПФ і АТ1-блокатори у хворих на АГ позитивно впливають на внутріклітинну трансдукцію, зменшують активність протеїнкінази С, перевантаження клітин кальцієм; сприятливим гуморальним фоном для призначення іАПФ є високі рівні реніна, АПФ, ангіотензина II, ЕДФ і низькі значення Nа+,K+-АТФази, а для АТ1-блокаторів - високі рівні ангіотензина II, хімази, a2-МГ і низькі значення Са2+-АТФази і цАМФ.7. Гуморальний ефект комбінації іАПФ та антагоністу кальція найбільший при підвищених рівнях реніна, ендотеліна, показниках рецептор-залежного транспорту кальцію, низьких значеннях цГМФ у хворих на помірну АГ, що мають ексцентричну ГЛШ, а комбінації іАПФ, антагоніст кальція та тіазидний діуретик – при підвищених показниках реніна, ЕДФ, рецептор-залежного транспорту кальцію, зниженій активності Са2+-АТФази, брадикініна у хворих на тяжку АГ, що мають ексцентричну ГЛШ.8. Гуморальний ефект комбінації іАПФ і бета-блокатор найбільший при підвищених рівнях ендотеліна, a1-ІП, АПФ, показниках рецептор-залежного транспорту кальцію, низьких рівнях калікреїна, Nа+,K+-АТФази у хворих з помірною АГ, що мають концентричну ГЛШ.9. Гуморальний ефект комбінації препаратів АТ1-блокатор, іАПФ та тіазидний діуретик у хворих на АГ характерізується зниженням активності циркулюючої і тканинної ланок РАС, покращенням процесів внутріклітинної трансдукції і співвідношень показників функції ендотелія, тобто ця комбінація препаратів благотворно впливає на головні чинники патогенезу ГХ, її призначення обгрунтоване при тяжкій АГ, поєднанні АГ з хронічною СН і при наявності резистентності до терапії.10. Оптимізація співвідношень гуморальних чинників, залучених в процеси ремоделювання лівого шлуночка при АГ, досягається застосуванням препаратів: при концентричній ГЛШ – іАПФ та бета-блокатора (і тіазидного діуретика) або бета-блокатора та тіазидного діуретика; при ексцентричній ГЛШ - іАПФ та антагоніста кальцію (і тіазидного діуретика), антагоніста кальцію та тіазидного діуретика; при будь-якому типі ремоделювання - іАПФ або АТ1-блокатора (і тіазидного діуретика), іАПФ, АТ1-блокатора і тіазидного діуретика або іАПФ, бета-блокатора та антагоніста кальцію (і тіазидного діуретика).11. Основними рисами гуморального регулювання при резистентній до терапії АГ є висока активність вазоконстрикторів (АПФ, ангіотензину II, хімази, ендотеліна, протеїнкінази С, ЕДФ, актина), низька активність вазодилататорів (цГМФ, брадикініна), Nа+,K+- і Са2+-АТФаз, інгібіторів протеїназ і підвищений вміст внутріклітинного кальцію, а також значне зменшення кореляцій між системами вазорегуляції, що свідчить про перенапруження гуморального гомеостазу, і є несприятливим прогностичним фактором.12. Специфіка подолання резистентності до терапії при АГ полягає в сильному впливі комбінацій препаратів на наступні гуморальні показники: іАПФ, антагоніст кальцію та тіазидний діуретик - на зниження рівнів ангіотензину II, АПФ і підвищення активності цГМФ, брадикініна, Са2+-АТФази; іАПФ, бета-блокатор та тіазидний діуретик - на зниження рівнів ангіотензину II, ЕДФ, внутриклітинного кальцію і підвищення активності Са2+-АТФази; іАПФ, бета-блокатор, антагоніст кальцію і тіазидний діуретик - на зниження рівнів АПФ, протеїнкінази С, внутриклітинного кальцію і підвищення активності Са2+-АТФази, a2-МГ; АТ1-блокатор, іАПФ, антагоніст кальцію та тіазидний діуретик - на зниження рівнів ангіотензину II, ЕДФ, хімази, протеїнкінази С, внутриклітинного кальцію і підвищення активності цГМФ, брадикініна, Са2+-АТФази, a2-МГ.13. В результаті аналіза сукупності клінічних, гемодинамічних і гуморальних факторів встановлено, що набільш значущими предікторами виникнення серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ були: для інфаркту міокарда - високі рівні ендотеліна, ангіотензина II і низькі значення цГМФ; для інсульту - високі рівні ангіотензина II, хімази, актина і низькі значення брадикініна; для гострої лівошлуночкової недостатності - високі рівні нем'язового міозину і низькі значення цГМФ, брадикініна і Са2+-АТФази; для хронічної серцевої недостатності - високі рівні ангіотензину II, АПФ, нем'язового міозину, хімази, внутриклітинного кальцію, активності Са2+-АТФази; для нефатальних ускладнень АГ - високі рівні протеїнкінази С, ангіотензина II, хімази, актина і низькі значення цГМФ; для фатальних ускладнень - високі рівні протеїнкінази С, актина, нем'язового міозина, АПФ і низькі значення Са2+-АТФази та Na+,K+-АТФази. |

 |