

Różne oblicza nadciśnienia tętniczego: zmiany własności erytrocytów i hemoglobiny.

**Joanna Fiedor
Magdalena Kaczmarska
Józef Korecki
Krzysztof Matlak
Mateusz Przetocki**

AGH - Akademia Górniczo-Hutnicza

**Nika Spirids
Kinga Freindl**

IKiFP PAN, Kraków

**Maria Fornal
Tomasz Grodzicki
Grzegorz Gajos
Aleksander Siniarski**

Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Franz H. Messerli

***Columbia University College of Physicians and Surgeons,
Division of Cardiology, St. Luke's-Roosevelt
Hospital,
New York, USA***

- **Pierwotne nadciśnienie tętnicze - wprowadzenie**
 - *Dlaczego badamy czerwone ciała krwi (RBCs, erytrocyty)?*
- **Obrazy RBCs pochodzących od zdrowych dawców i z nadciśnieniem**
 - *mikroskopia optyczna*
 - *mikroskopia sił atomowych (AFM)*
informacje strukturalne o szkielecie membranowym i własnościach mechanicznych
- **Badania zdolności RBCs zdrowych i chorobowo zmienionych do odwracalnego wiązania O₂**
 - *spektroskopia Mössbauera*
- **Warunki środowiskowe prowadzące do nadciśnienia**
 - *mechanizm ochronny przed niedotlenieniem*
- **Dieta mogąca wpływać na regulację zdolności RBCs do przenoszenia tlenu**
 - *zmiany powinowactwa hemoglobiny do tlenu*
- **Podsumowanie – różnice i podobieństwa powyższych mechanizmów**

Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego European Society of Hypertension (ESH) i European Society of Cardiology (ESC)

| Kategoria | Ciśnienie skurczowe (mm Hg) | Ciśnienie rozkurczowe (mm Hg) |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| optymalne | < 120 | < 80 |
| prawidłowe | 120-129 | 80-84 |
| wysokie prawidłowe | 130-139 | 85-89 |
| I stopień nadciśnienia | 140-159 | 90-99 |
| II stopień nadciśnienia | 160-170 | 100-109 |
| III stopień nadciśnienia!!! | ≥ 180 | ≥ 110 |
| Izolowane nadciśnienie skurczowe | ≥ 140 | < 90 |

Nadciśnienie



Pierwotne

(?samoistne?)

95 % pacjentów

*Niezanego
pochodzenia*

*Rośnie ryzyko
powikłań
kardiologicznych,
pracy mózgu i nerek*

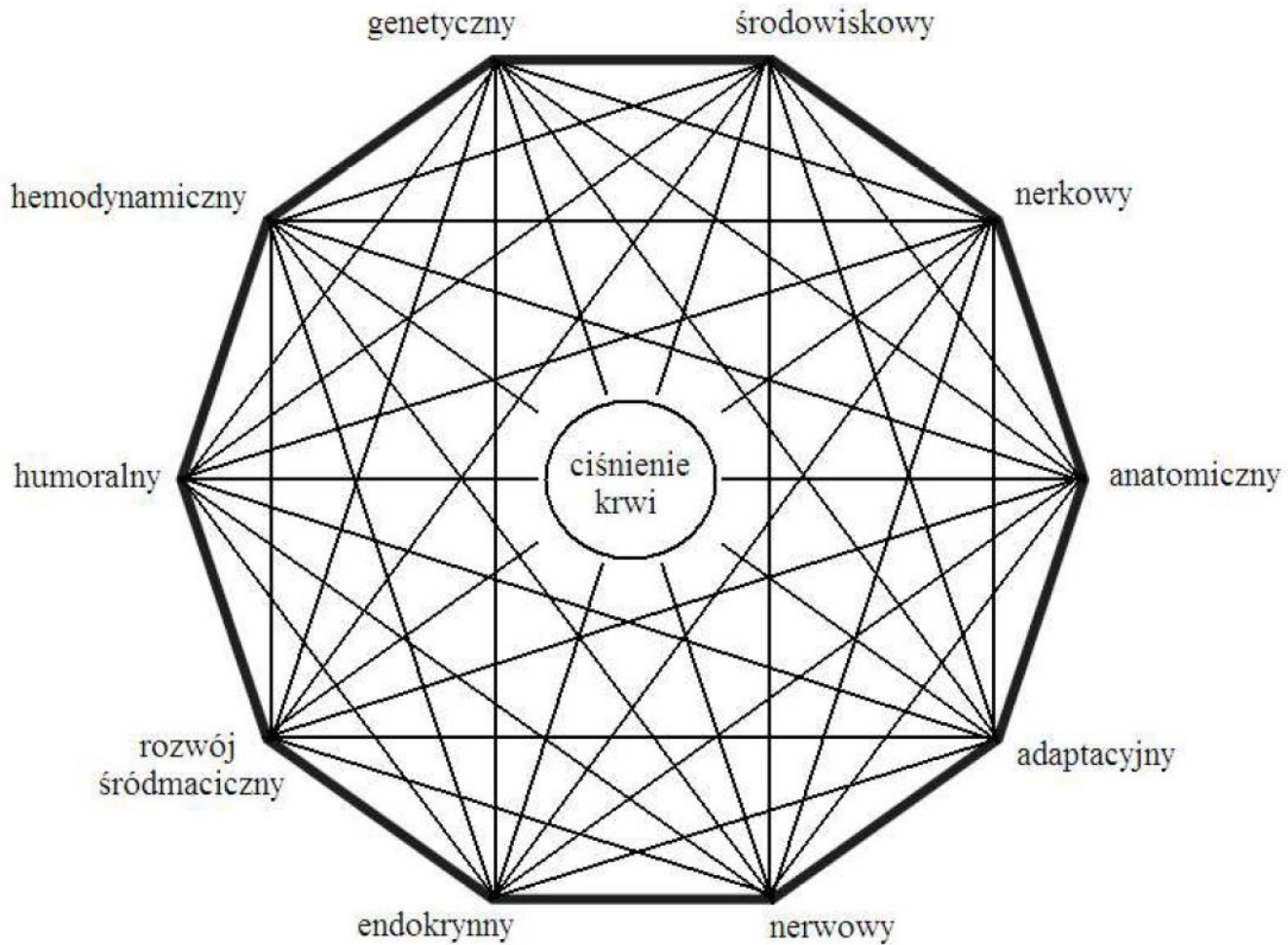
wtórne

Znane czynniki ryzyka

- *genetyczne*
- *cukrzyca typu 1 i 2*
- *niewydolność nerek (renin)*
- *nadwaga*
- *wrażliwość na sól*
- *deficyt witaminy D*
- *palenie papierosów*
- *... stres*

Nieleczone nadciśnienie prowadzi do udaru mózgu, zawału serca, niewydolności nerek, demencji

Teoria mozaiki nadciśnienia tętniczego (Irvine P. Page)



Ciśnienie krwi jest powiązane z

wydajność serca

rośnie w wyniku

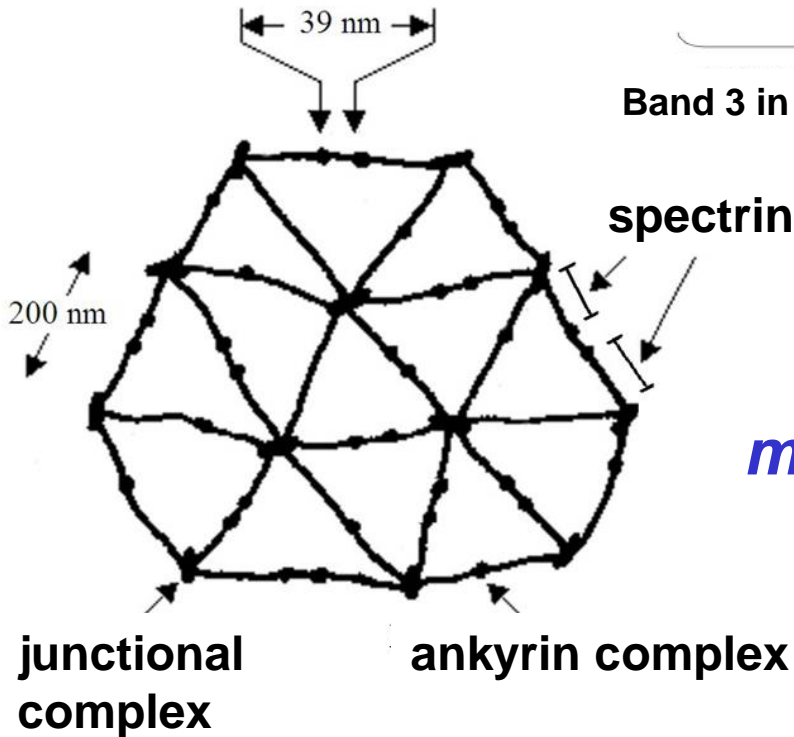
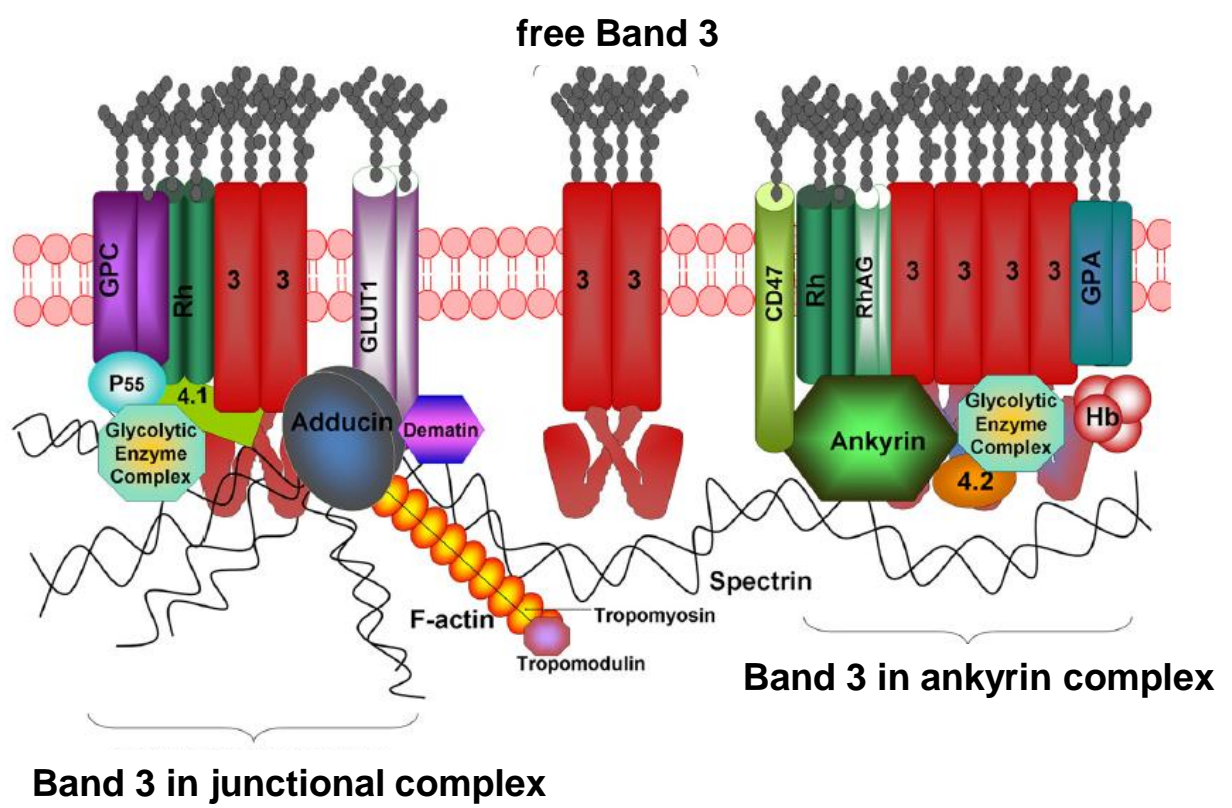
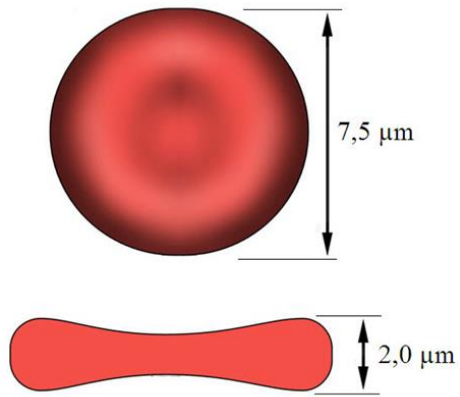
opór obwodowy

objętość wyrzutowa serca i tętno

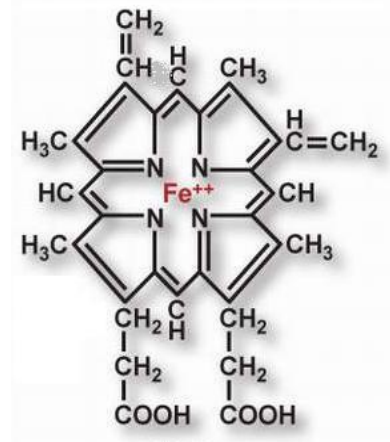
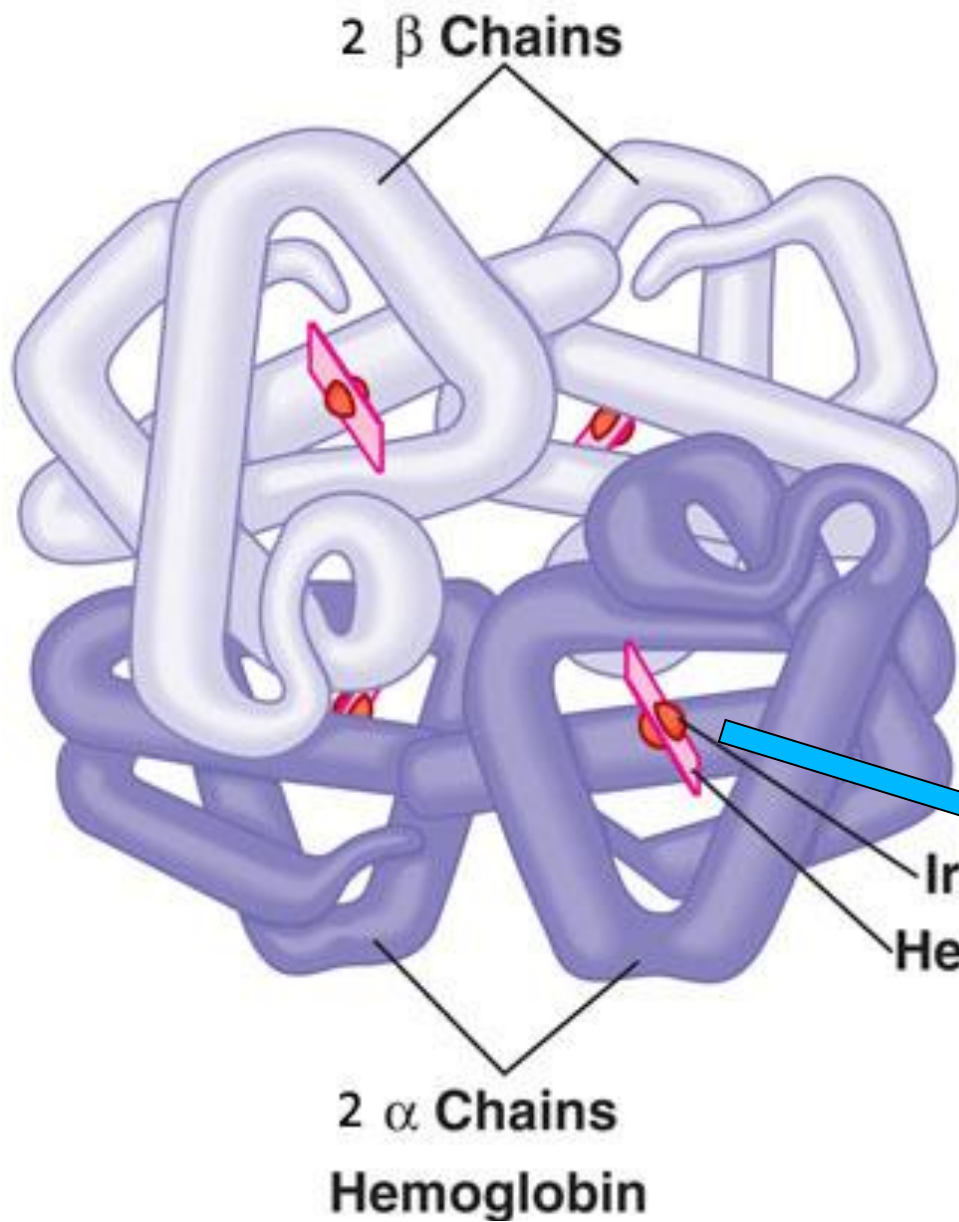
kurczliwość mięśnia sercowego
i
wielkość komory naczyniowej

struktura naczyń
i
funkcje naczyń

Nadal bardzo trudno jest wskazać uwarunkowania genetyczne czy środowiskowe odpowiedzialne za rozwój nadciśnienia tętniczego.

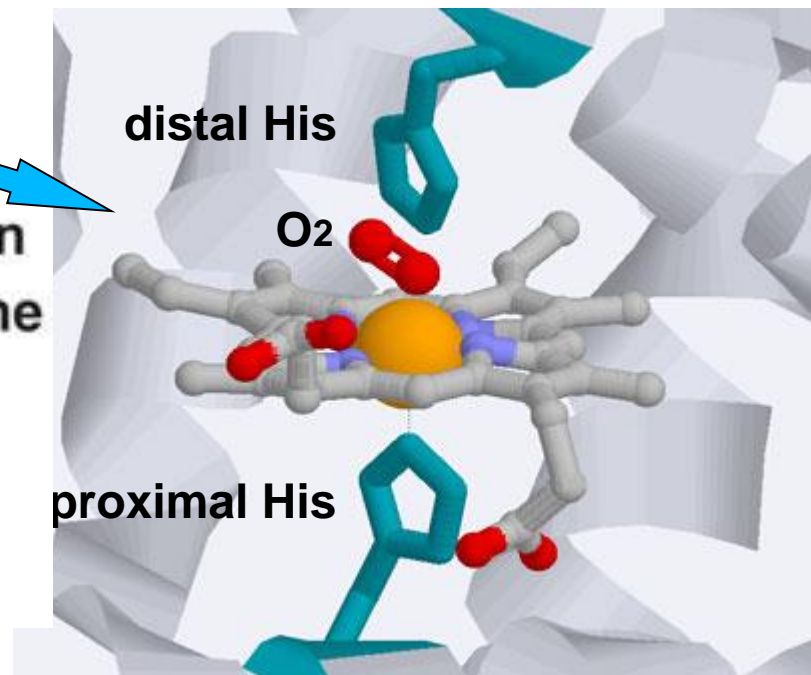


membrane skeleton



Heme group

protoporphyrin IX + Fe ion

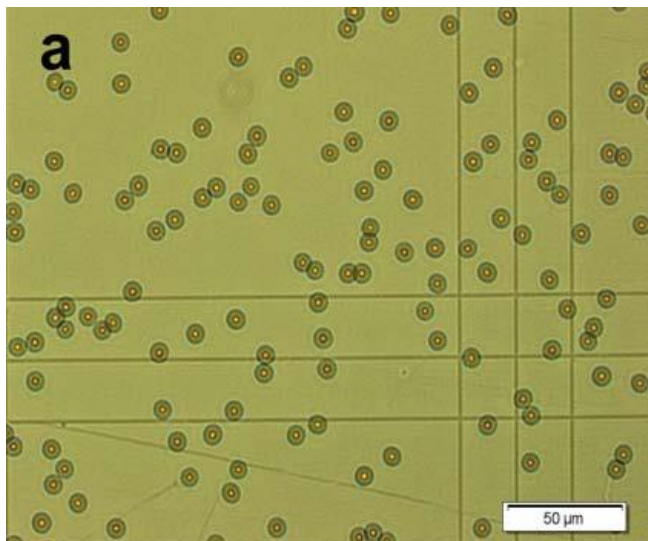


Clinical characteristics of patients

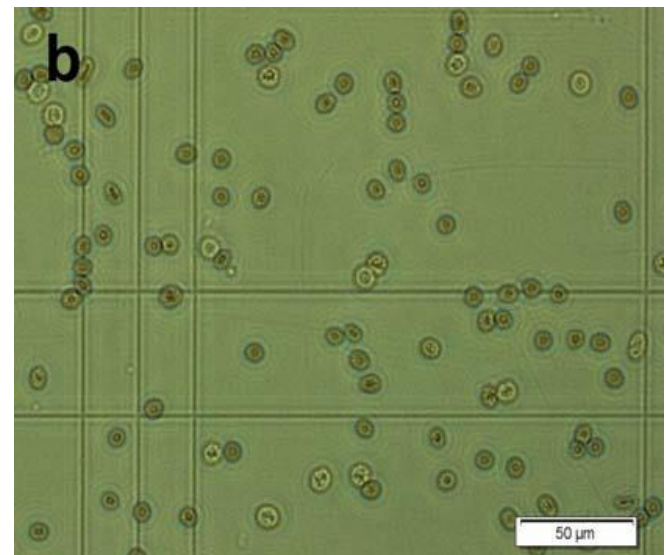
| Patient | Category | Sex | Age | BP | A(oxy)Hb | Ht | Hb | RBC | MCV | MCHC | TCh [mmol/l] | | | | Gl | HbA _{1c} | Cr | Fb | CRP | Tf | DI [%] | MI | |
|---|----------|-----|------------------------------|---------|------------|----------|------|------|------------|------|------------------|------|------|-----------|-----------|-------------------|-------------|-------------|-----------|------|--------------------|------|--|
| 1 | 0 | F | 49 | --- | 4 ± 3.6 | 38.7 | 13.0 | 4.50 | 86.0 | 33.6 | | | | | 4.4 | 5.8 | 56.5 | 3.50 | 3.36 | 3.1 | | 28 | |
| 2 | 0 | F | 50 | 120/80 | 62 ± 3.2 | 39.2 | 13.2 | 4.24 | 92.5 | 33.7 | | | | | 4.3 | 5.3 | 41.0 | 3.45 | 3.36 | 2.1 | | 4.5 | |
| 3 | 0 | F | 41 | 110/70 | 1 ± 4.2 | 38.0 | 12.7 | 4.35 | 87.4 | 33.4 | 4.77 | 1.9 | 2.33 | 0.77 | 3.2 | 5.1 | 68.4 | 3.57 | 3.36 | 1.71 | 41.75 | 25 | |
| 4 | 0 | M | 24 | 120/80 | 38 ± 4.2 | 44.8 | 15.2 | 5.15 | 87.0 | 29.5 | 5.50 | 3.57 | 1.53 | 0.87 | 5.24 | 5.2 | 75.1 | 2.08 | 3.36 | 2.50 | 32.08 | 29.5 | |
| 5 | 0 | M | 21 | 120/80 | 40 ± 3.2 | 49.4 | 16.2 | 5.79 | 85.3 | 28.0 | 5.07 | 3.0 | 1.66 | 0.99 | 4.9 | 5.1 | 93.0 | 2.73 | 3.36 | 4.50 | 41.45 | 27 | |
| 6 | 0 | F | 46 | 115/70 | 12 ± 3.2 | 43.0 | 14.4 | 5.02 | 85.7 | 33.5 | 4.66 | 2.8 | 1.62 | 0.61 | 5.8 | 5.2 | 60.0 | 3.90 | 3.36 | 3.11 | 38.23 | 30 | |
| 7 | 0 | M | 30 | 127/73 | 5 ± 3.2 | 44.2 | 15.8 | 5.20 | 85.0 | 35.7 | 4.96 | 2.7 | 1.70 | 1.20 | 4.7 | 5.2 | 81.9 | 3.17 | 3.36 | 2.85 | 26.76 | 24 | |
| 8 | 0 | F | 29 | 110/70 | 14 ± 3.2 | 37.9 | 13.1 | 4.32 | 87.7 | 34.6 | 5.10 | 2.9 | 1.50 | 1.30 | 4.8 | 5.3 | 65.1 | 2.80 | 3.36 | 4.48 | 41.52 | 21 | |
| 9 | 0 | F | 54 | 120/80 | 2 ± 3.2 | 38.8 | 13.2 | 4.33 | 89.6 | 34.0 | 3.43 | 1.7 | 1.37 | 0.86 | 5.0 | 5.5 | 47.0 | 2.49 | 3.36 | 0.85 | 45.27 | 27.5 | |
| Healthy | | F | 117.2±5.7 / 74.8±4.8 | | | | | | 89.0 | 33.4 | 4.8±0.6 | | | | 3.71 | 4.7 | 5.6 | 57.9 | 2.55 | 3 | 38.7±5.4 | | |
| | | | | | 87.5 ± 2.3 | | | | 32.9 ± 2.3 | | | | | 1.0 ± 0.2 | 4.7 ± 0.7 | 5.3 ± 0.2 | 64.6 ± 15.7 | 3.0 ± 0.6 | 3 | | | | |
| 11 | 1 | M | 39 | 145/100 | -14 ± 4.2 | 48.1 | 17.5 | 5.9 | 81.5 | 36.4 | 6.85 | 3.1 | 1.22 | 5.52 | 6.0 | 6.2 | 70.0 | 3.90 | 3.36 | 1.03 | 50.8 | 30 | |
| 12 | 1 | M | 45 | 140/90 | -1 ± 4.2 | 44.3 | 15.3 | 4.99 | 88.8 | 34.5 | 5.60 | 3.4 | 1.42 | 1.80 | 5.3 | 5.4 | 100.0 | 2.40 | 3.36 | 2.96 | 34.74 | 29 | |
| 13 | 1 | F | 40 | 160/100 | -2 ± 3.2 | 41.9 | 14.2 | 4.71 | 89.0 | 33.9 | 7.33 | 5.0 | 1.39 | 2.10 | 4.3 | 5.2 | 55.6 | 2.94 | 3.36 | 2.8 | 41.36 | 23.5 | |
| 14 | 1 | M | 38 | 150/100 | -3 ± 3.2 | 46.6 | 15.8 | 5.50 | 84.7 | 33.9 | 6.52 | 4.4 | 1.28 | 1.84 | 6.1 | 6.1 | 92.5 | 3.26 | 3.36 | 1.58 | 33.8 | 30.3 | |
| 15 | 1 | M | 35 | 150/100 | -1 ± 3.2 | 44.2 | 15.8 | 5.45 | 81.1 | 35.7 | 4.66 | 2.7 | 1.31 | 1.4 | 4.4 | 5.3 | 87.0 | 2.67 | 3.36 | 3.48 | 22.57 | 33 | |
| Hyperten. and/or Hyperchl. | | M | 49 | 138/86 | 2.0 ± 3.2 | 41.9 | 14.5 | 4.67 | 89.7 | 34.6 | 1.10 | 4.0 | 2.10 | 6.6 | 4.81 | | 85.0 | 3.3 | 1.15 | 1.73 | | 28 | |
| | | | | | 149 ± 7.4 | 98 ± 4.5 | | | 85.8 ± 3.9 | 34.1 | 5.3 ± 2.3 | | | | 3.2 ± 2.2 | 5.2 ± 0.8 | 5.6 ± 0.5 | 81.7 ± 16.2 | 3.1 ± 0.5 | | 36.7 ± 10.4 | | |
| 17 | 1 | M | 53 | 130/80 | 30 ± 3.2 | 38.3 | 12.8 | 4.55 | 84.2 | 33.4 | 5.42 | 3.4 | 1.46 | 1.14 | 5.0 | 5.4 | 72.4 | 3.11 | 3.36 | 0.74 | 40.52 | 24 | |
| 18 | 2 | F | 46 | 110/70 | 2 ± 3.2 | 40.4 | 13.4 | 4.66 | 86.7 | 33.2 | 5.50 | 3.4 | 1.68 | 0.88 | 4.8 | 5.0 | 58.7 | 3.05 | 3.36 | 3.22 | 49.56 | 22.4 | |
| 19 | 2 | M | 43 | 120/80 | 1 ± 4.2 | 43.0 | 15.1 | 5.29 | 81.0 | 35.1 | 6.95 | 4.7 | 0.93 | 2.93 | 4.9 | 5.7 | 72.7 | 3.85 | 3.36 | 2.10 | 41.1 | 22.1 | |
| 20 | 2 | M | 48 | 140/95 | 26 ± 3.2 | 46.9 | 16.3 | 5.46 | 85.9 | 34.8 | 6.03 | 4.3 | 1.27 | 1.02 | 4.7 | 5.3 | 81.2 | 2.31 | 3.36 | 2.21 | 31.52 | 29 | |
| 21 | 2 | F | 45 | 115/80 | 10 ± 3.2 | 39.2 | 13.2 | 4.53 | 86.5 | 33.7 | 6.03 | 3.8 | 1.44 | 1.64 | 4.7 | 5.2 | 54.2 | 3.30 | 3.36 | 2.04 | 41.23 | 26.5 | |
| 22 | 2 | M | 60 | 130/80 | 34 ± 3.6 | 46.3 | 15.9 | 5.14 | 90.1 | 34.3 | 7.17 | 5.0 | 1.36 | 1.99 | 4.9 | 5.6 | 91.6 | 3.46 | 3.36 | 0.52 | 37.66 | 36.5 | |
| Hyperchl. | | M | 124.2±11.1 / 80.8±8.0 | | | | | | 34.3 | 34.0 | 6.2±0.7 | | | | 1.6 ± 0.8 | 4.8 ± 0.1 | 5.4 ± 0.3 | 71.8 ± 13.9 | 3.2 ± 0.5 | | 40.3±5.9 | | |

* patient with the early stage of essential hypertension (not taken into a statistical analysis)

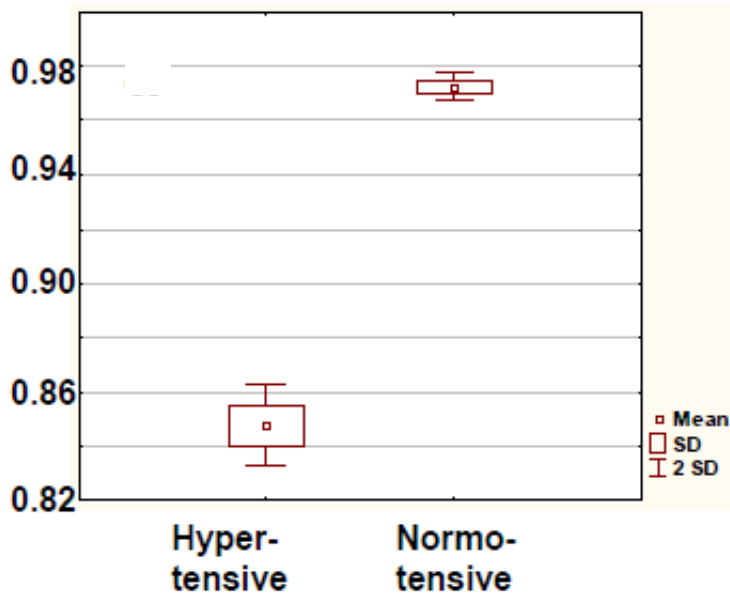
Patient's category: 0 – healthy. 1 – hypertension. or hypertension and hypercholesterolemia. 2 - hypercholesterolemia



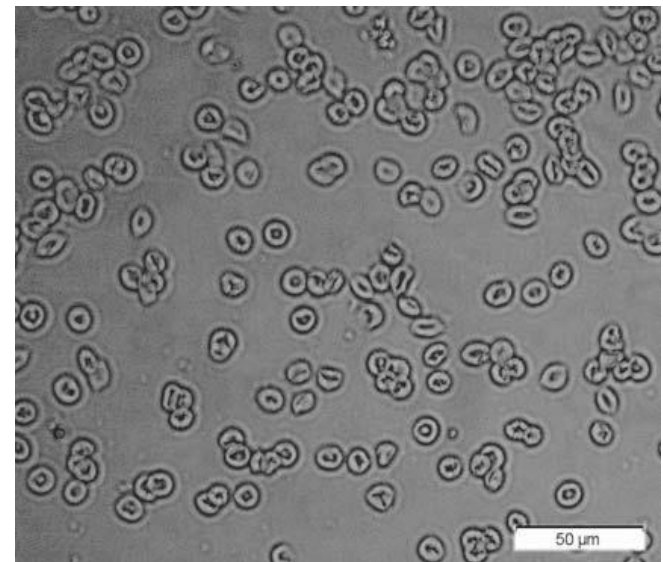
Zdrowe RBCs



RBCs pochodzące od pacjenta z nadciśnieniem



Ilościowa analiza owalności RBCs

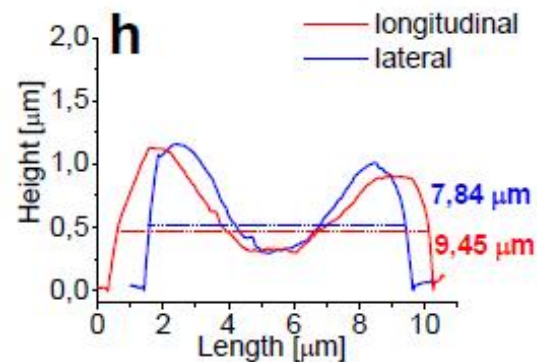
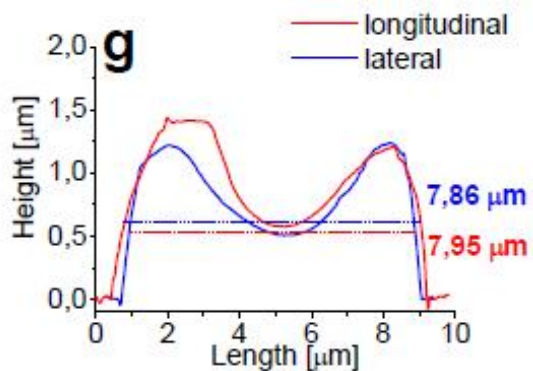
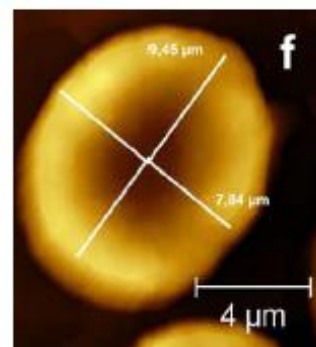
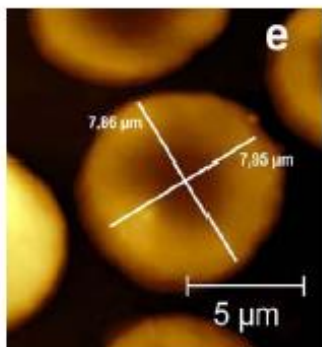
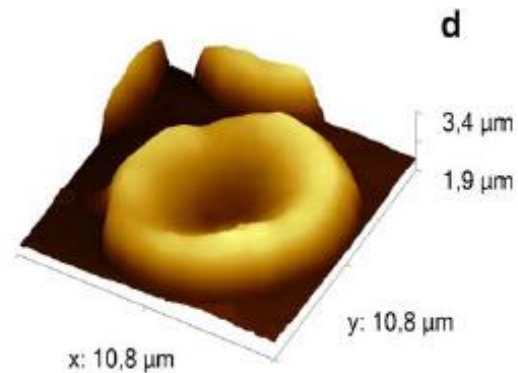
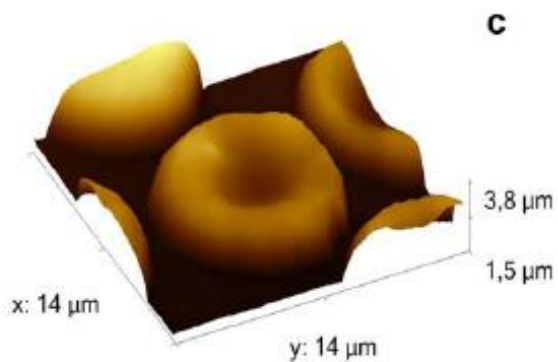


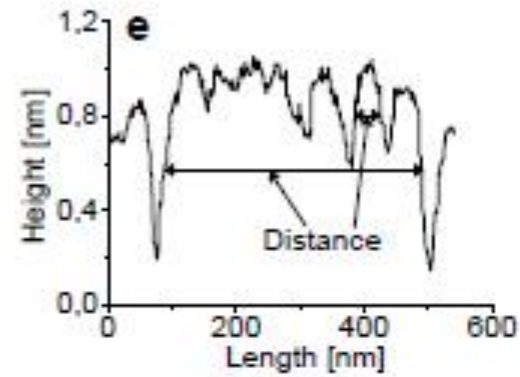
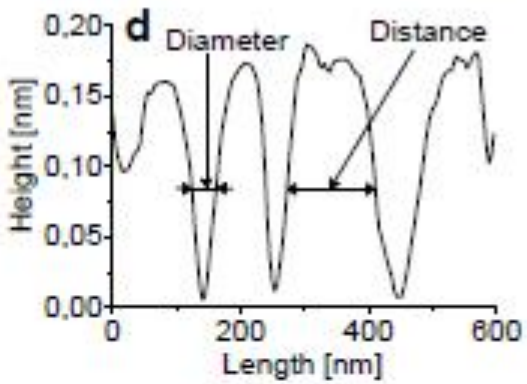
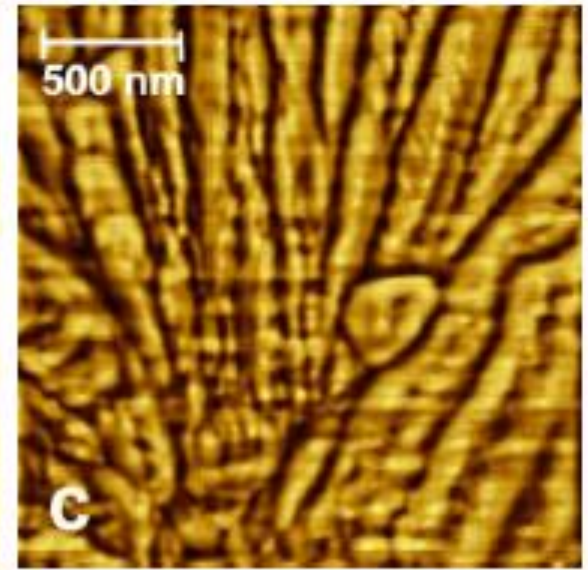
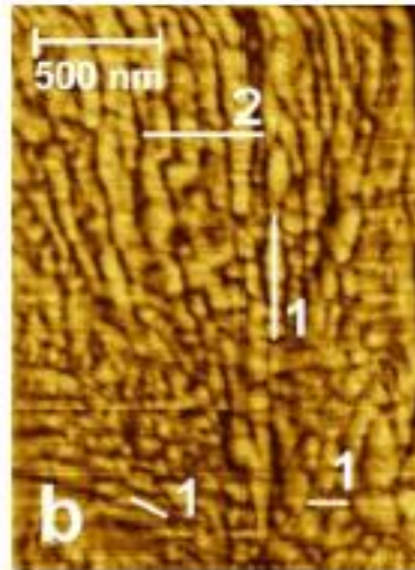
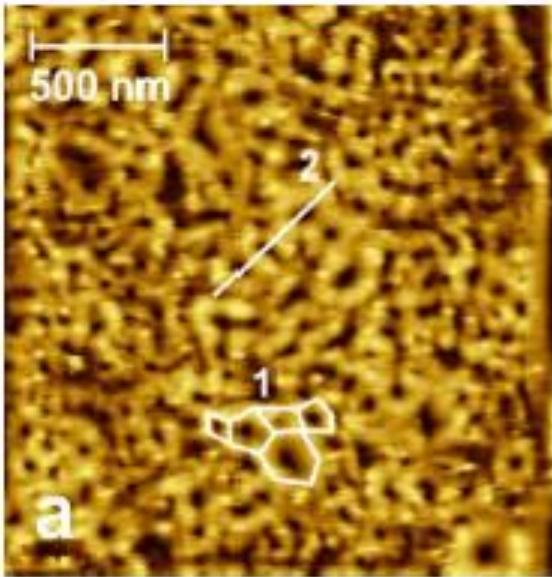
Zjawisko agregacji RBC's, pacjenci z nadciśnieniem (90% zmienionych RBCs, stosunek średnic: ~0.64)

Obrazy AFM

Zdrowy

Nadciśnienie pierwotne



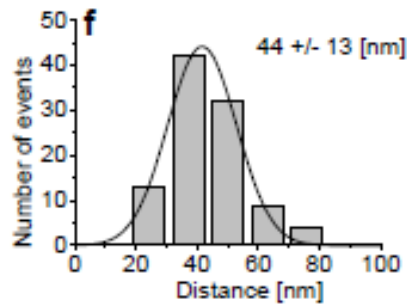


RBCs zdrowy dawca

RBCs od dawcy z nadciśnieniem pierwotnym
lub
dodatkowo z hipercholesterolemią

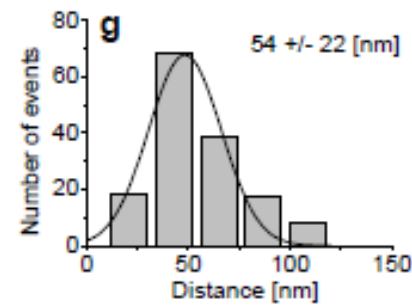
Zdrowy

Small protrusions

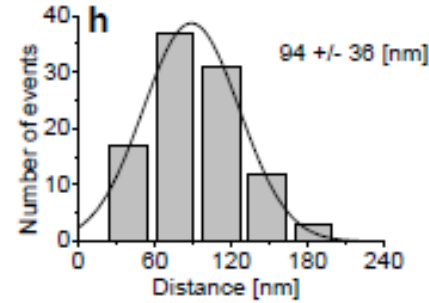


Nadciśnienie pierwotne

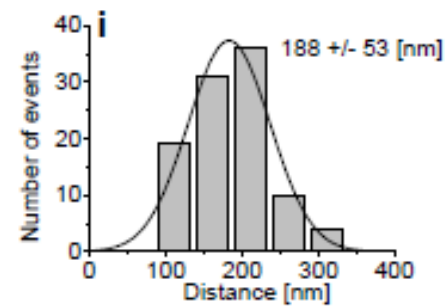
Small protrusions



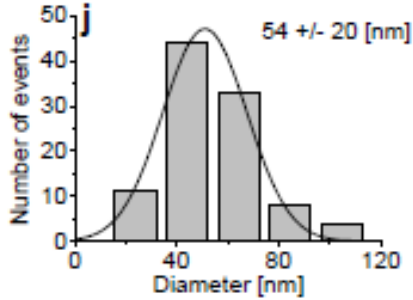
Large protrusions



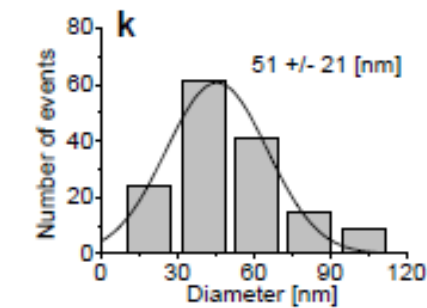
Large protrusions



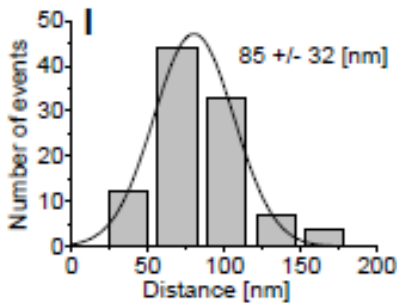
Diameters



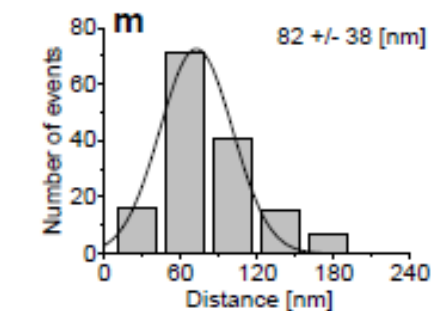
Diameters



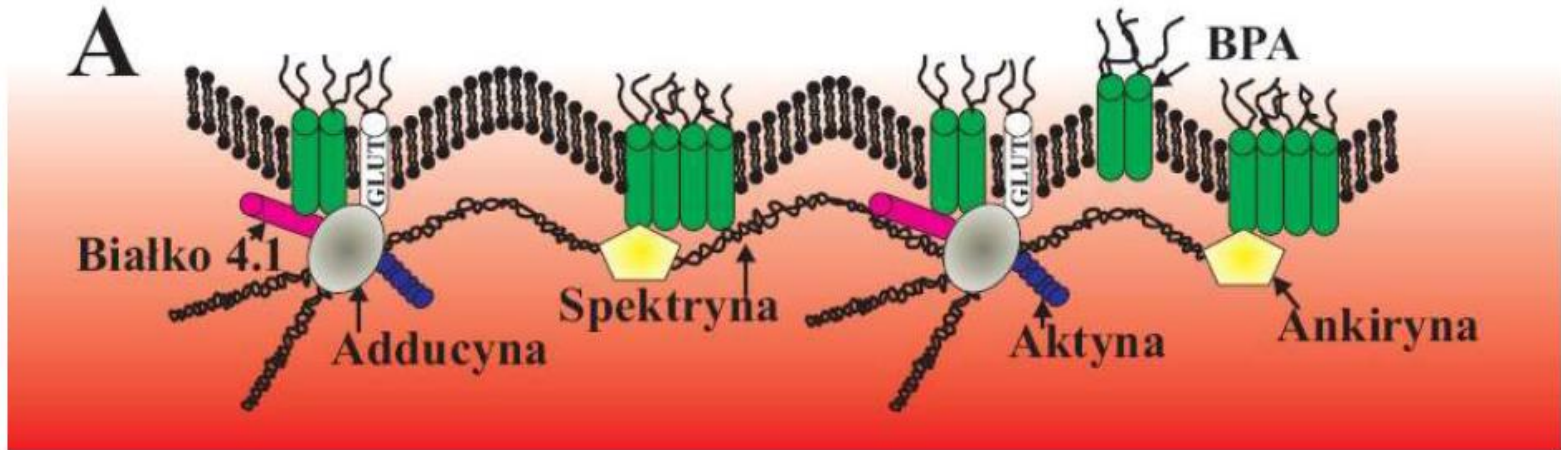
Protrusions from the lateral cross sections



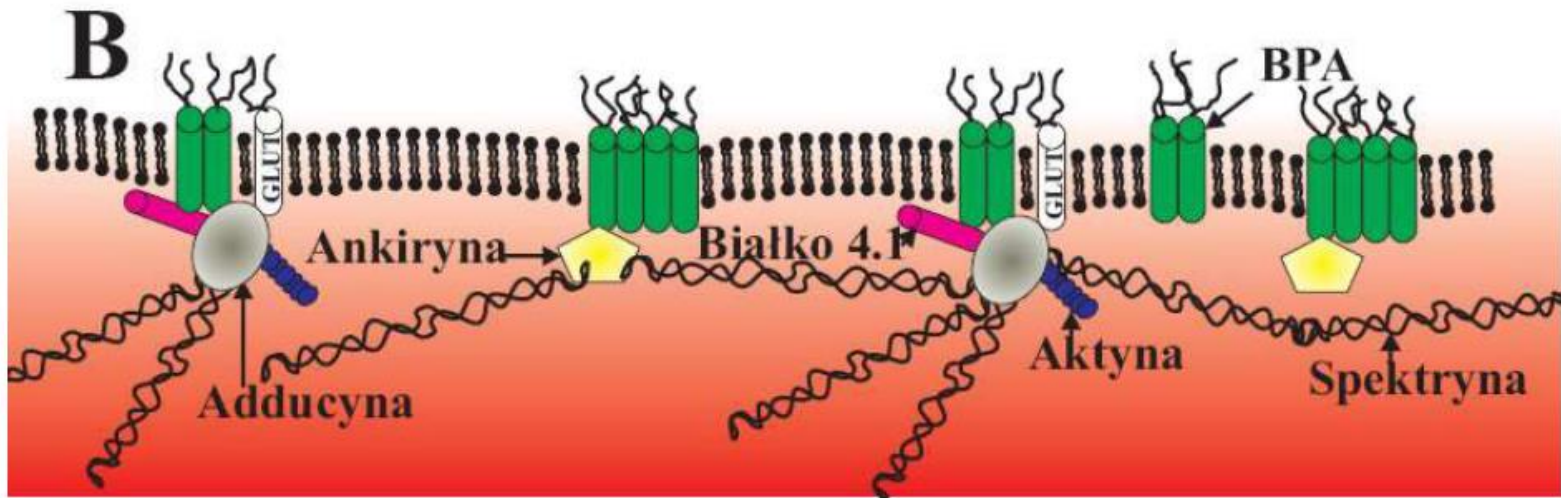
Protrusions from the lateral cross sections

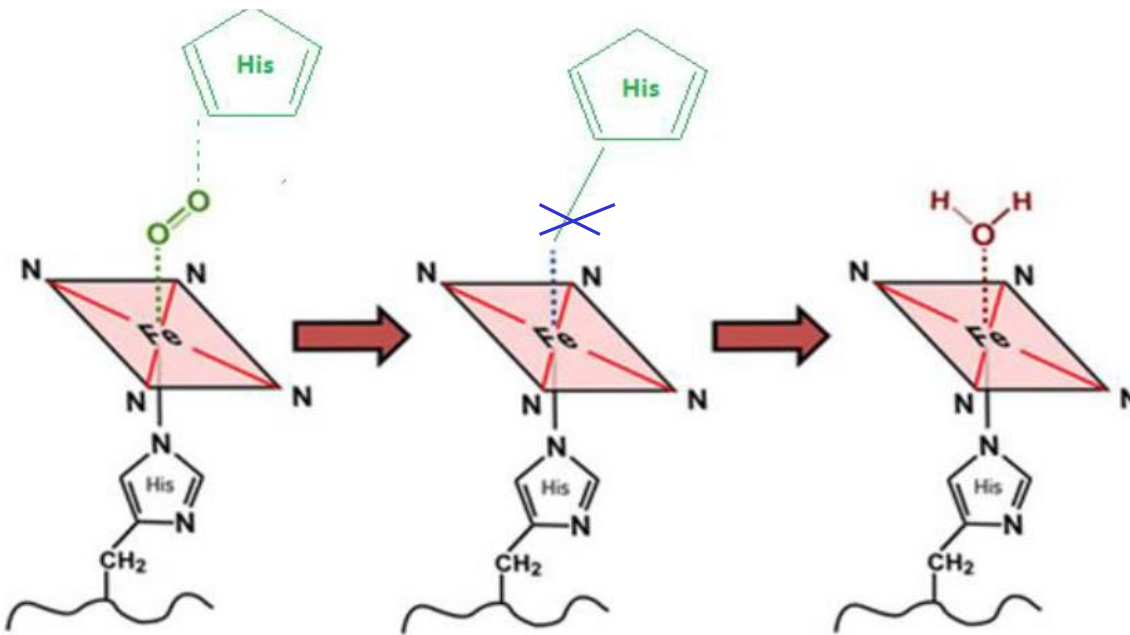


Zdrowy



Nadciśnienie tętnicze

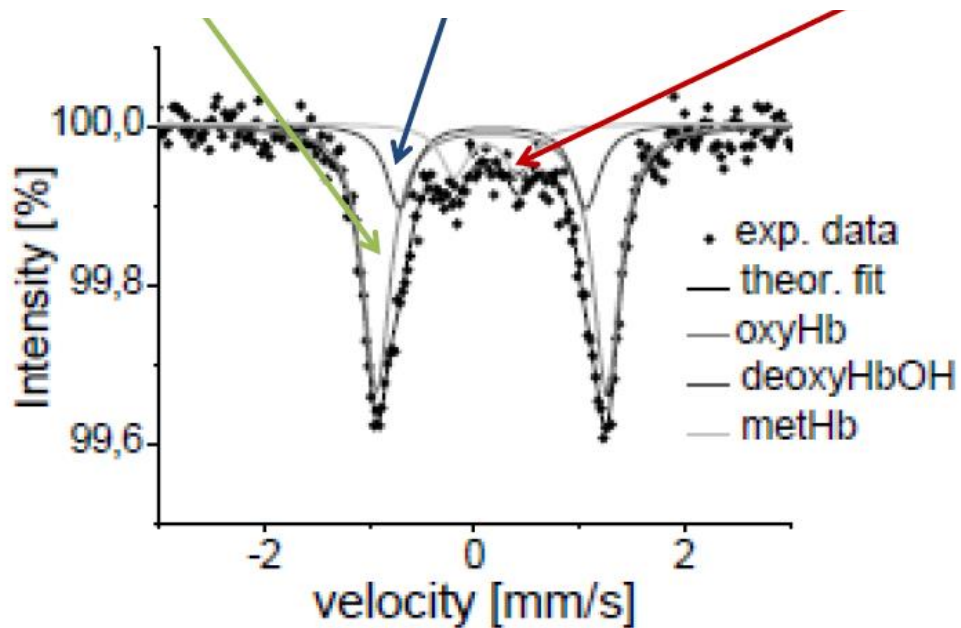




Oxyhemoglobina (O₂)
oxyHb

Deoxyhemoglobina (OH)
deoxyHbOH

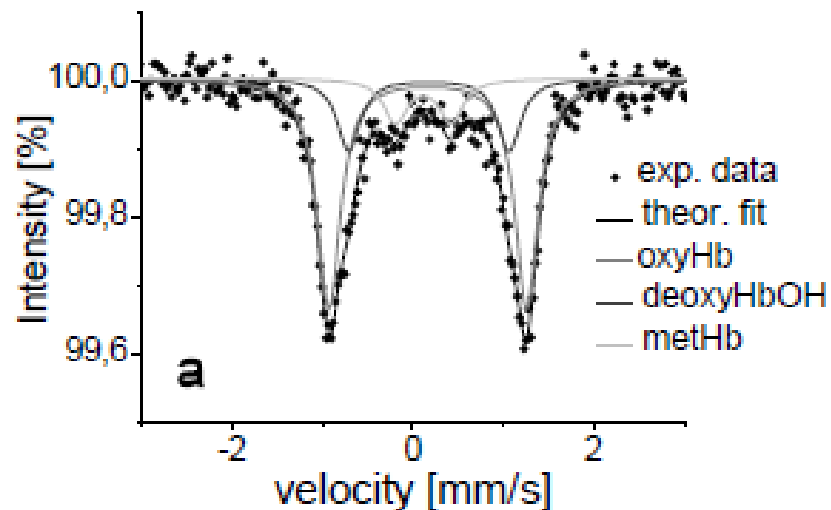
Methemoglobina (H₂O or OH⁻)
methHb



Spektroskopie
Mössbauera
⁵⁷Fe

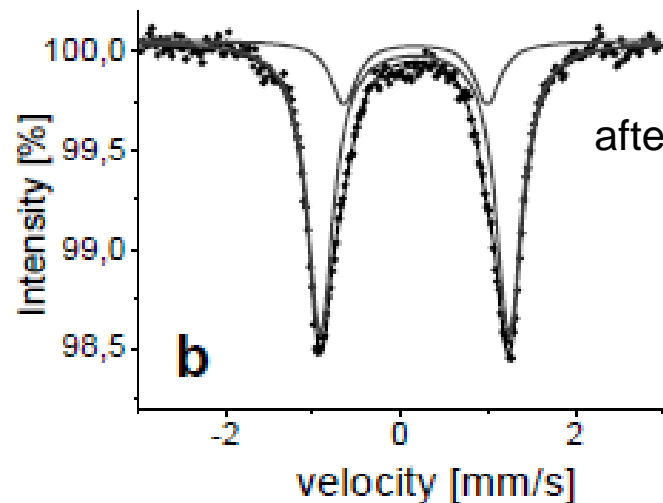
Healthy

after 9 h

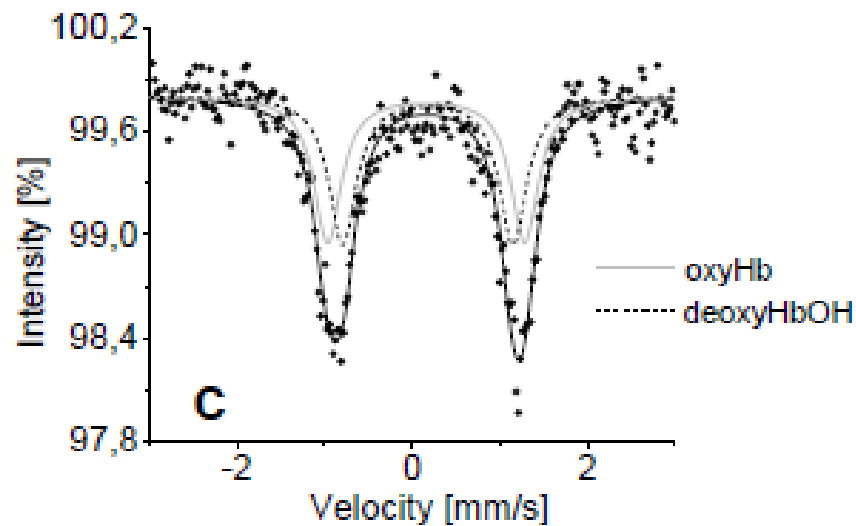


Essential hypertension

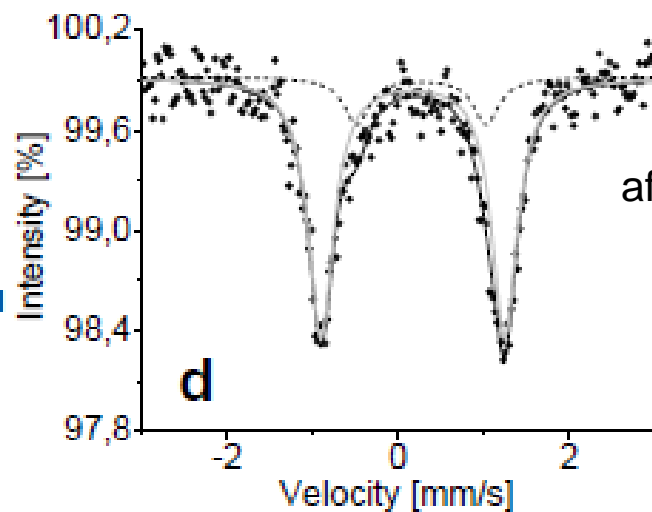
after 9 h



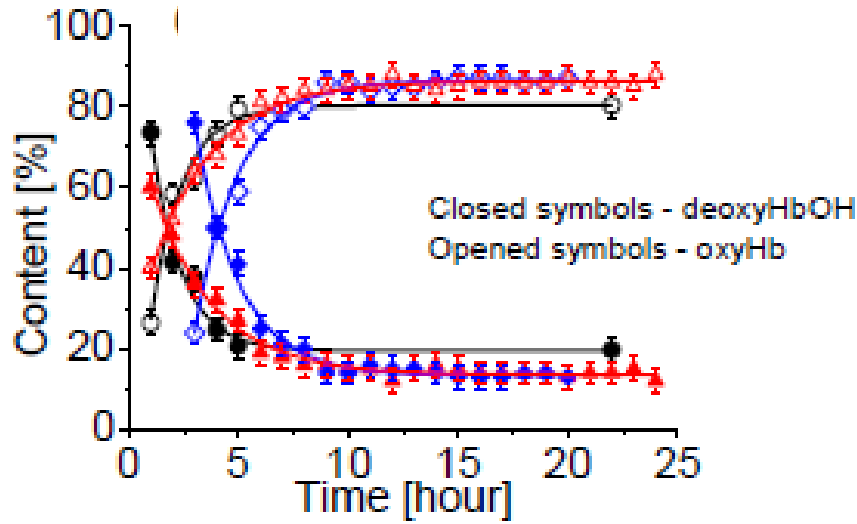
after 2 h



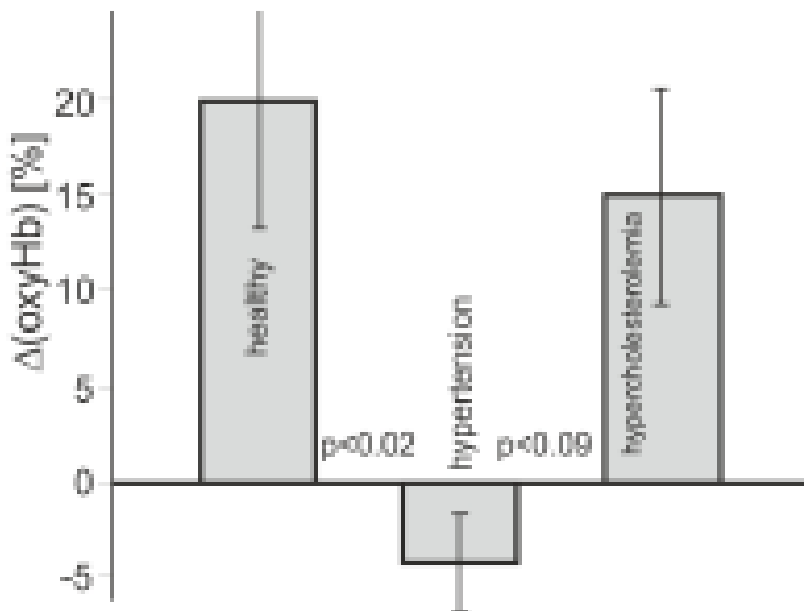
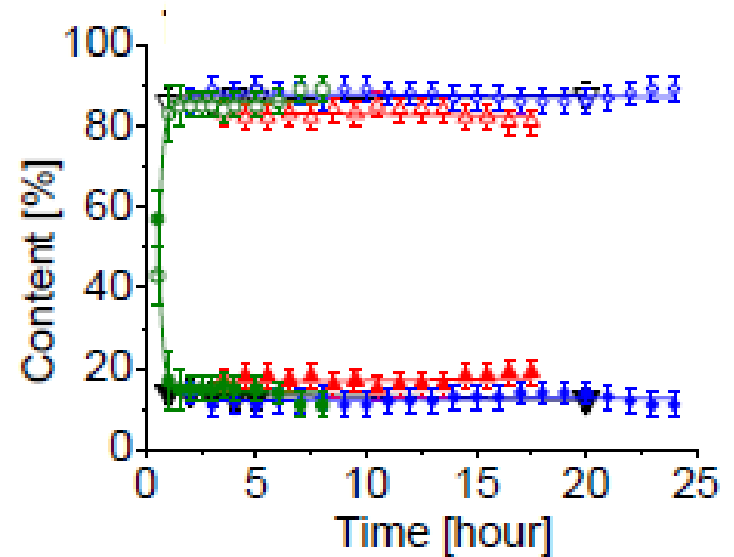
after 2 h



RBCs od zdrowego dawcy



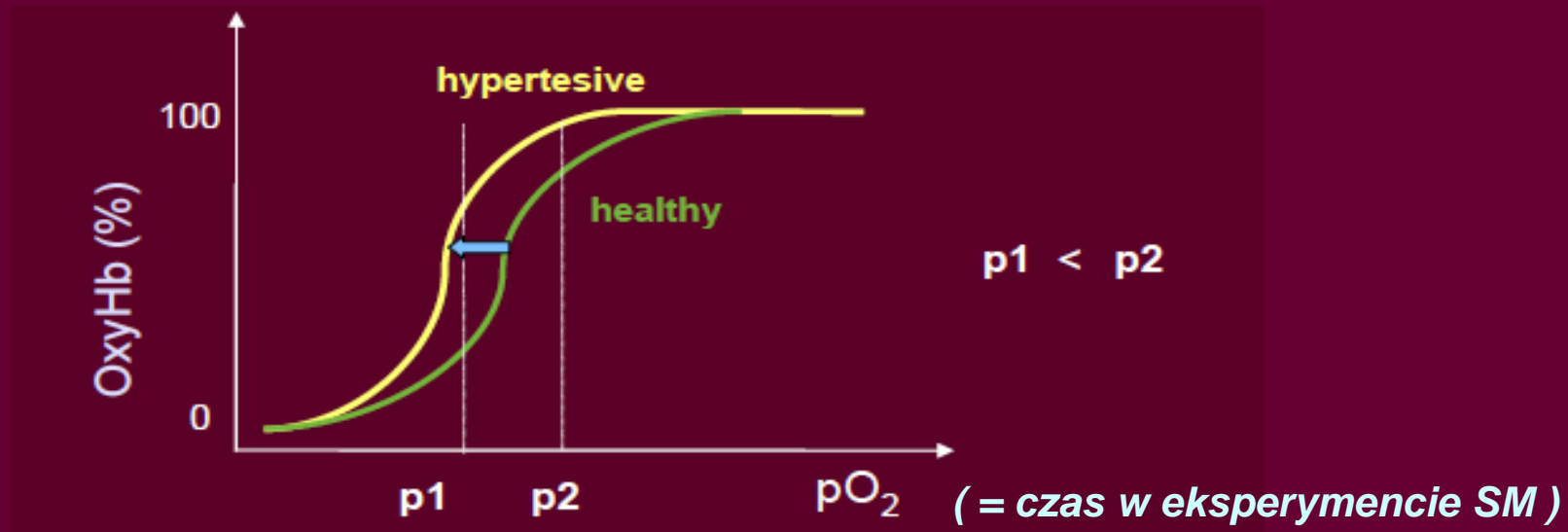
RBCs od pacjentów z nadciśnieniem tętniczym



Pacjent o paramaterach ciśnienia krwi
138/86
– wczesny etap nadciśnienia tętniczego

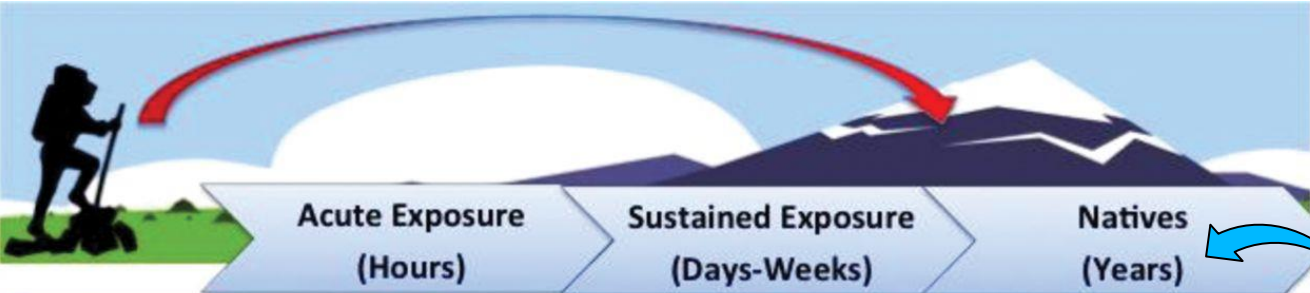
Konkluzje

- 1. Połączenie szkieletu błonowego z białkami błony RBCs poprzez kompleksy białkowe krzyżowe i ankirynowe ulegają modyfikacji w RBCs pochodzących od osób z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym. Struktura szkieletu błonowego z typu plastra miodu (zdrowi) zmienia się w typ kolby kukurydzy.**
- 2. Powyższe zmiany szkieletu błonowego powodują zmiany kształtu RBCs pochodzących od pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, erytrocyty stają się owalne.**
- 3. Wspomniane zmiany są również powiązane ze zmianami przepuszczalności jonów przez błonę RBCs i przesunięciem krzywej dysocjacji O_2 w kierunku niższych ciśnień parcjalnych tlenu.**
Wpływ cholesterolu na spadek powinowactwa hemoglobiny do tlenu został wykluczony dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym



**W przypadku występowania zjawiska tego *in vivo*,
byłoby ono odpowiedzialne za hipoksemię,
która z kolei poprzez aktywację układu współczulnego,
dodatkowo zwiększałaby ciśnienie krwi
u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.**

Haemodynamic and hormonal changes associated with high altitude exposure.

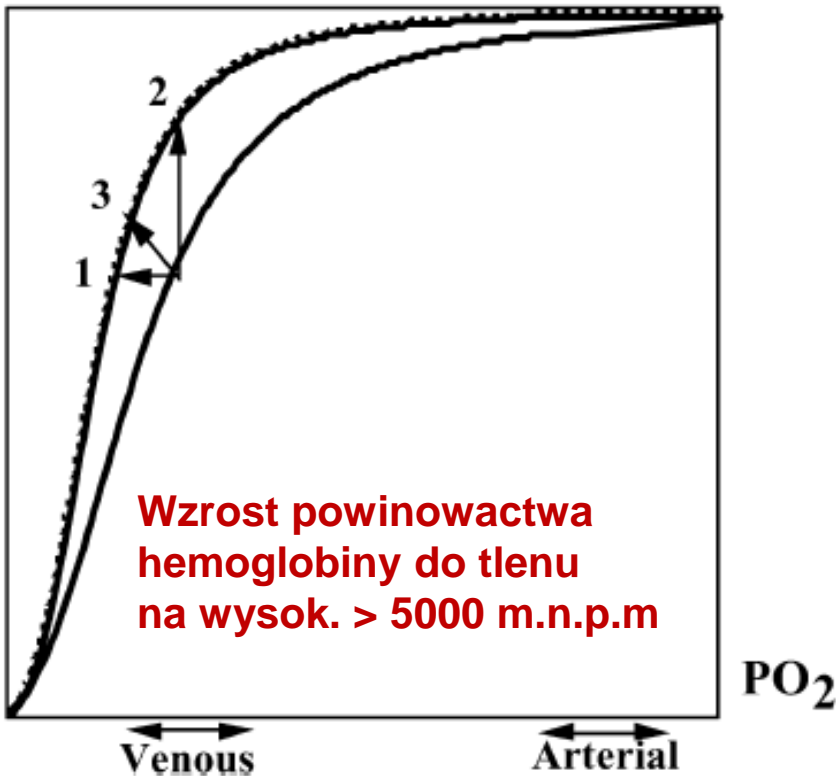


| | Acute Exposure (Hours) | Sustained Exposure (Days-Weeks) | Natives (Years) |
|----------------------|------------------------|---------------------------------|-----------------|
| Blood Pressure | ↓ | ↑ | ↑↔ |
| Heart Rate | ↑ | ↑ | ↑ |
| Stroke Volume | ↔ | ↓ | ↓ |
| Cardiac Output | ↑ | ↓ | ↓ |
| Vascular Resistance | ↓↔ | ↑ | ↑ |
| Plasma volume | ↓ | ↓ | ↔ |
| Sympathetic Activity | ↑ | ↑ | ↑ |
| Renin | ↓ | ↓ | ↔ |
| Angiotensin II | ↓↔ | ↔ | N/A |
| Aldosterone | ↓ | ↓ | ↔ |
| Cortisol | ↔ | ↑ | ↔ |
| Vasopressin | ↓ | ↑↔ | ↓ |
| Endothelin 1 | ↑ | ↑ | N/A |

39% Tybetańczyków żyjących na wysokości 3658 m.n.p.m. cierpi na nadciśnienie tętnicze.

*„.... In principle, lowering the blood–O₂ affinity is advantageous because it lowers the circulatory load required to assure adequate tissue oxygenation up to a threshold corresponding to about **5,000 m altitude**, whereas at higher altitudes an increased blood–O₂ affinity appears more advantageous.”*

Hb-O₂ saturation



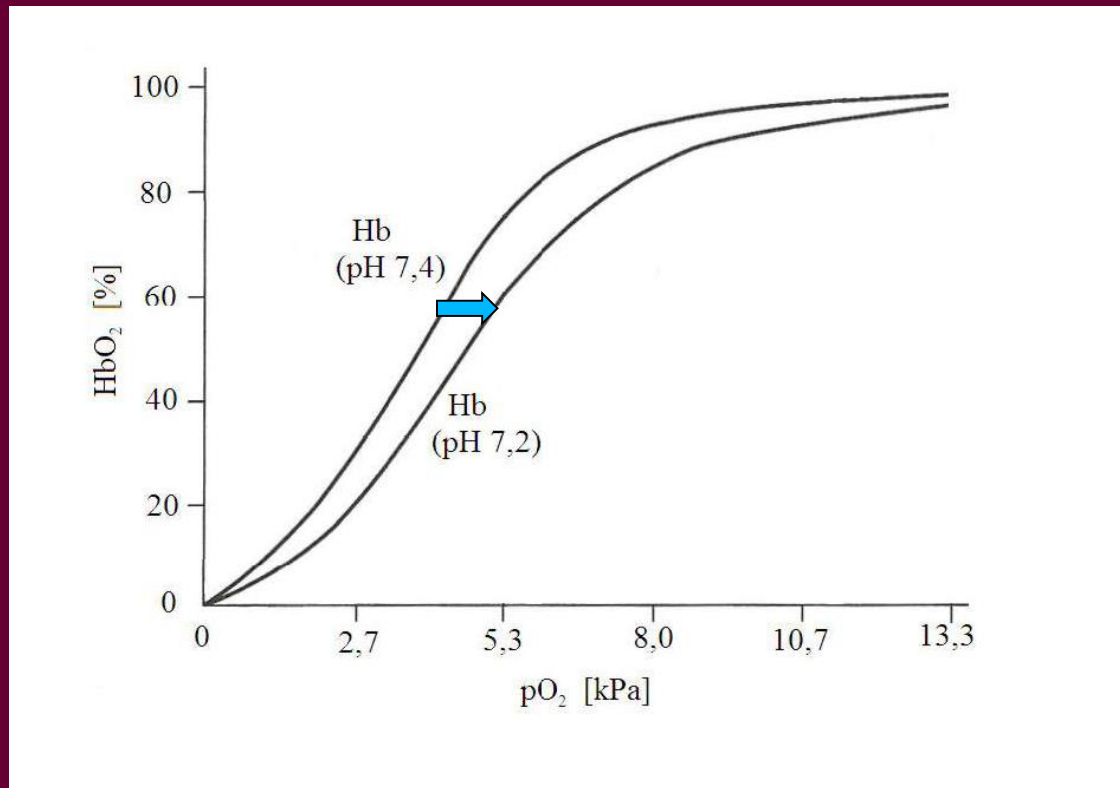
Jest też zależność temperaturowa

P₅₀ maleje ok. 1.5 mmHg / °C

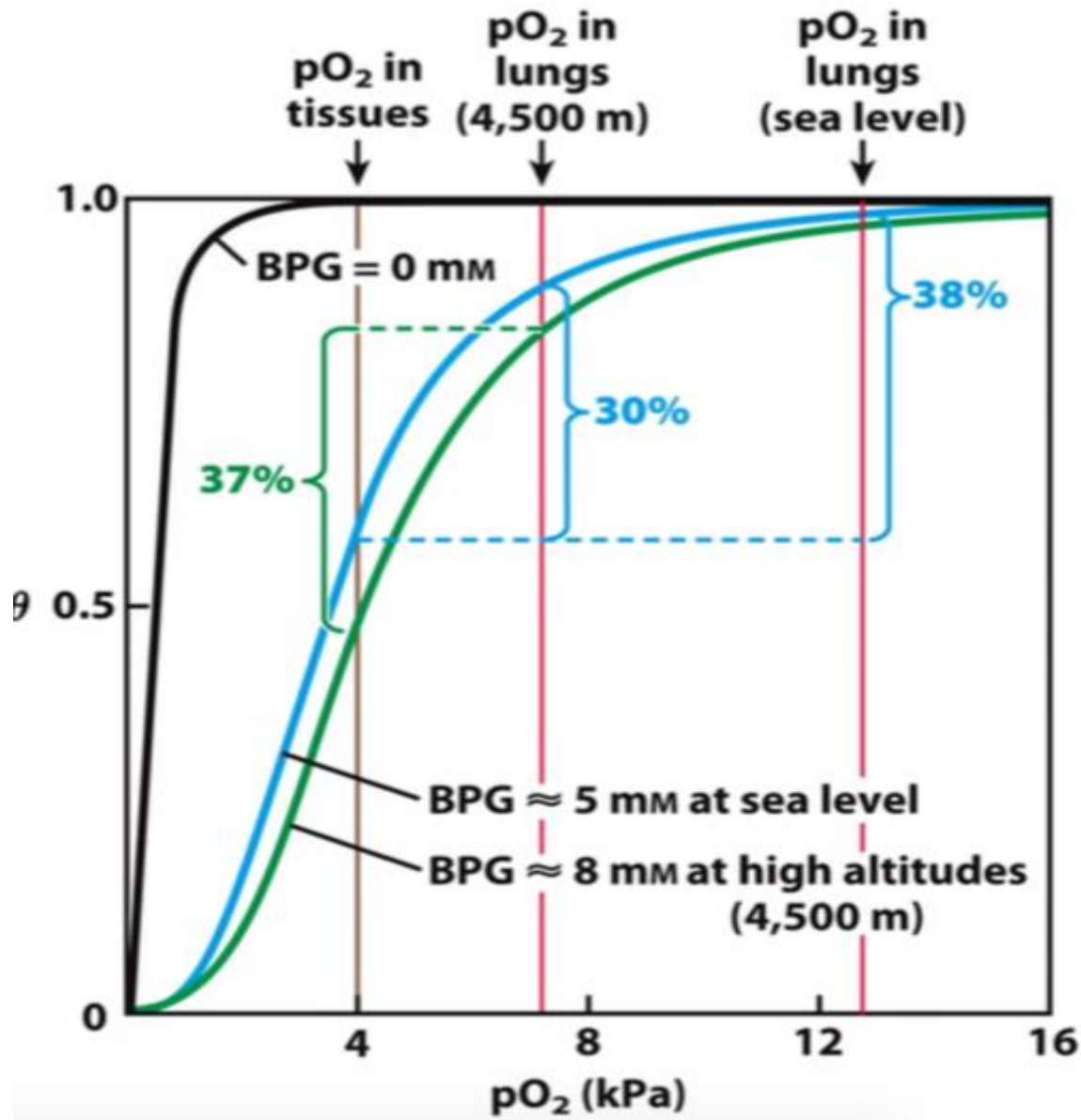
wraz ze spadkiem temperatury

i inne

Efekt Bohr'a




Wzrost zakwaszenia organizmu (wzrost kwasu mlekowego) prowadzi do przesunięcia krzywej osmotycznej w prawo, w kierunku wyższego ciśnienia parcjalnego tlenu. Rośnie też stężenie 2,3-BPG (DPG)



Spadek powinowactwa hemoglobiny do tlenu na wysok. < 5500 m.n.p.m

A left shift in the oxyhaemoglobin dissociation curve in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Dominik J. Vogel,¹ 
 Federico Formenti,^{2,3} Andrew J. Retter,¹
 Francesco Vasques¹ and
 Luigi Camporota^{1,2}

¹Intensive Care Unit, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, ²Centre for Human and Applied Physiological Sciences, Faculty of Life Sciences and Medicine, King's College London, London, and ³Nuffield Division of Anaesthetics, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, UK

Received 19 July 2020; accepted for publication 4 September 2020

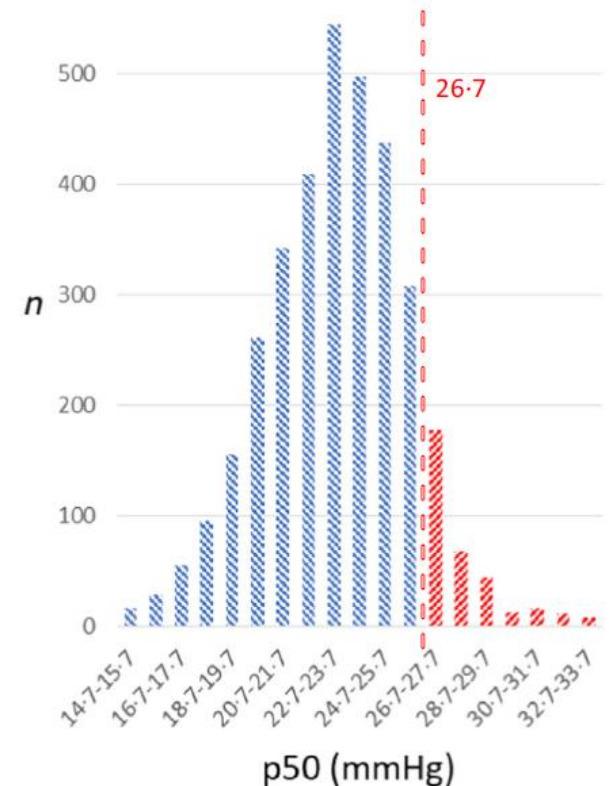
Correspondence: Dr Dominik J Vogel, Intensive Care Unit, St Thomas' Hospital, Westminster Bridge Road, London SE1 7EH, UK.

Abstract

Critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) present with hypoxaemia and are mechanically ventilated to support gas exchange. We performed a retrospective, observational study of blood gas obtained from patients with COVID-19 to investigate changes in (Hb–O₂) affinity. Calculated oxygen tension at half-saturation (mean [±SD] 3.3 [3.13] mmHg lower than the normal p₅₀ 26.7 mmHg; *P* < 0.0001). Compared to an unmatched historic control group, patients with COVID-19 had a significantly higher Hb–O₂ affinity (mean [SD] p₅₀ 23.4 [3.13] mmHg; *P* < 0.0001). We hypothesise that, due to the long disease course, hypoxaemia could play a role.

Keywords: haemoglobin, oxygen affinity, infection.

Short Report



**Badania
 na grupie
 n=43 pacjentów
 Średnia wieku 53 lata (26-77)**

**Nadciśnienie tętnicze
jest jak**

Janus

