

УДК 616.12-008.331.1-092

ДЕДОВА В.О., БОЄВ С.С., ДОЦЕНКО М.Я., ШЕХУНОВА І.О.

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

## НОВІ УЯВЛЕННЯ ПРО МІСЦЕ ФАКТОРІВ РИЗИКУ В ПАТОГЕНЕЗІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

**Резюме.** Артеріальна гіпертензія продовжує залишатися актуальною проблемою, є поширеною патологією та визначає структуру серцево-судинної захворюваності і смертності. Висока захворюваність на артеріальну гіпертензію серед осіб працездатного віку потребує подальшого вивчення причин і механізмів формування даної патології. Згідно з проаналізованими даними можна зробити висновок, що артеріальна гіпертензія — хронічне захворювання, що характеризується порушенням регуляції артеріального тиску в межах фізіологічних норм і його стійким підвищенням під впливом ординарних факторів ризику, що обумовлюють зрив адаптаційних можливостей регуляції, який відбувається в результаті до кінця не з'ясованих, в основному генетично детермінованих причин, що призводять до ремоделювання резистивних судин, і, як наслідок, викликає ураження серця, головного мозку, нирок, що в кінцевому підсумку викликає передчасну смерть. Тому, щоб запобігти негативному результату хвороби, лікування повинно тривати все життя, тому що відбулися структурні зміни. До того ж зручним маркером ефективності лікування для практичного лікаря є рівень артеріального тиску.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, фактори ризику.

### Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) продовжує залишатися актуальною проблемою, є поширеною патологією і визначає структуру серцево-судинної захворюваності та смертності [1, 4, 5, 11, 12, 17]. Висока захворюваність на АГ серед осіб працездатного віку потребує подальшого вивчення причин і механізмів формування даної патології.

### Визначення артеріальної гіпертензії

Загальноприйнятого визначення АГ як хвороби на сьогодні не існує. Термін «артеріальна гіпертензія» прийнятий для визначення підвищення артеріального тиску (АТ) будь-якого походження — 140/90 мм рт.ст. і вище в осіб, які не приймають антигіпертензивне лікування [3, 6, 9, 11, 12]. Термін «есенціальна гіпертензія» (ЕГ) рекомендований ВООЗ у 1978 році для визначення стану, при якому спостерігається високий АТ при відсутності очевидної причини його виникнення. Він відповідає поширеному в нашій країні терміну «гіпертонічна хвороба». Термін «вторинна гіпертензія» прийнятий ВООЗ у 1978 році для визначення гіпертензії, причину якої можливо виявити. Відомо, що серед усіх осіб з АГ частка пацієнтів з ЕГ становить близько 90 %, а на частку всіх вторинних АГ сумарно припадає близько 10 % [2, 11, 20].

### Історія вчення про артеріальну гіпертензію

Вчення про етіологію та патогенез АГ існує вже давно та починається з робіт R. Bright (1827–1836), в яких

йдеться про зв'язок гіпертрофії лівого шлуночка з хронічним захворюванням нирок. Далі цей зв'язок розвивали F. Volhard і Th. Fahr (1914). С.П. Боткін (1883) підвищення АТ зв'язував зі спазмом судин, що утруднює роботу серця. Початок вивчення нервової регуляції АТ поклав І.П. Павлов (1877). Тігершtedт і Бергман (1898) виділили перший пресорний субстрат — ренін, чим поклали початок вивченню гуморальної регуляції АТ. Роль депресорної системи у формуванні гіпертензії досліджували в 40-х роках ХХ століття А. Grollman і співавтори.

У 1922 р. Г.Ф. Ланг розділив АГ на первинну та вторинну, був запропонований термін «гіпертонічна хвороба». Вчення Г.Ф. Ланга, А.Л. Мяснікова розвивають і конкретизують нейрогенну концепцію патогенезу ЕГ. Вчені визначають зміни функцій нервової системи та певних субстратів, що впливають на регуляцію АТ. Унаслідок цього, на їх погляд, виникає гіперкінетичний тип кровообігу, що полягає у збільшенні серцевого викиду при мало зміненому загальному периферичному судинному опорі та підвищенні судинного ниркового опору, що веде до підвищення АТ. У міру прогресування відбувається стабілізація АГ і наростає загальний

Адреса для листування з авторами:

Дедова Віра Орестівна

E-mail: zmapo40@gmail.com

© Дедова В.О., Боєв С.С., Доценко М.Я., Шехунова І.О., 2015

© «Артеріальна гіпертензія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

периферичний судинний опір, переводячи тип кровообігу в еу- та гіпокінетичний.

У 1959 році К. Аокі створив експериментальну модель генетичної «спонтанної» гіпертонії, що дало можливість в деталях вивчити деякі біофізичні, біохімічні аспекти патології клітинних мембран при ЕГ. Концепція Ю.В. Постнова і С.Н. Орлова (1975–1994) спростовує тезу про невідому етіологію та невстановлений патогенез ЕГ на експериментальному і клінічному матеріалі. У її основі лежать генетично обумовлені дефекти клітинних мембран. У результаті стало можливим розглядати мембранні порушення як патогенетичну основу ЕГ, здатну пояснити багато протиріч різних точок зору на патогенез хвороби, об'єднавши їх у ряді випадків на загальній основі. Школа А. Guyton (1960–1987) довела, що із систем регуляції АТ до закріплення АГ причетні тільки довгостроково діючі системи (ренін-ангіотензин-альдостеронова система та натрій-об'ємзалежний механізм). Також доведено, що довготривале підвищення АТ пов'язане переважно з ростом загального периферичного судинного опору.

Не можна не погодитися з Б.І. Шулуто (1998), який довів, що в основі ЕГ лежить полігенний генетичний дефект, який запускає ренін-ангіотензин-альдостероновий механізм і/або викликає затримку натрію. Зі свого боку, активуються депресорні системи, однак вони можуть перебувати в рівновазі з пресорними досить довго, і тільки коли депресорні системи будуть виснажуватися, АТ буде підвищуватися. Вчений доводить, що феохромоцитомою, звуження ниркових артерій, надмірне споживання солі, механізми, які призводять до синдромів Кона, Кушинга, паренхіматозні захворювання нирок можуть порушити рівновагу між пресорними та депресорними системами і прискорити підвищення АТ, але не є причиною вторинних АГ. На думку вчених, закріплення АГ реалізується через підвищення загального периферичного судинного опору, збільшення серцевого викиду, об'єму циркулюючої крові.

Підвищення АТ, як і прискорення пульсу, у відповідь на навантаження — реакція нормальна і повсякденна. При підвищенні АТ резистивні судини скорочуються в такій мірі, щоб запобігти надмірне надходження крові до непрацюючого органа. А при зниженні АТ судини розширюються, погрожуючи розвитком колапсу (В.М. Бейліс, 1902). Забезпечує авторегуляцію просвіту судин їх ендотелій, що встановлено лише в останній чверті ХХ століття. «Диригентом» тону резистивного судинного русла є ренін-ангіотензин-альдостеронова система, її паракринна периферична ланка, а «керуючою паличкою» — ангіотензин ІІ. Тривале підтримання активного м'язового скорочення артерій біологічно нерентабельне. Тому ангіотензин ІІ діє не тільки як вазоконстриктор, але і як зачинатель проліферації та гіпертрофії гладком'язових клітин, як штатний ініціатор посиленого накопичення колагену в стінці судини. Він запускає каскад факторів росту і експресію відповідних генів. Стінка судини зміцнюється, її просвіт звужується. Відбувається гіпертензіогенна перебудова судинного русла. Прямий результат цього — обмеження про-

пускої здатності судини, підвищення ефективності подальших вазоконстрикторних реакцій, зниження резерву кровотоку. Виникає перспектива ішемії тканин, підвищений тиск закріплюється. Таким чином, резистивне судинне русло — перша та головна мішень ЕГ. В основі гіпертрофії серця і змін судин очного дна, нефроангіосклерозу, дисциркуляторної енцефалопатії лежить цей же генетично запрограмований механізм клітинних реакцій [13].

Теорія адаптаційного зриву, згідно з якою адаптаційні процеси, що виникають у відповідь на підвищення АТ, зумовлюють появу структурних змін у судинній стінці, міокарді, змін у нейрогуморальній регуляції функцій серцево-судинної системи, не прижилась як основна теорія, оскільки не виявлено достатньої залежності таких змін від давності ЕГ [8].

### **Різниця між есенціальною гіпертензією та вторинними артеріальними гіпертензіями**

На наш погляд, помилкою є визнання невідомої етіології для ЕГ і відомої — для вторинних АГ. У разі ЕГ етіологія відома (правда, можна оскаржити правомірність поняття етіології щодо ЕГ), відома структурна основа захворювання — експресія конкретних генів, що дозволяє розглядати її як полігенний генетично обумовлений патологічний стан. У разі вторинної АГ причинно-наслідкові відносини не завжди можна пояснити однозначно, хоча б тому, що при гломеруло-нефриті, пієлонефриті, наприклад, підвищення АТ виникає не більше ніж у третини таких хворих. До цих пір немає опису альтернативного суто ниркового механізму виникнення АГ при будь-якій нефропатії.

Відмінність вторинних АГ та ЕГ у тому і полягає, що в першому випадку визначальним у підвищенні АТ стає той чи інший патогенний фактор, який не може бути компенсований системою кровообігу в межах нормального діапазону коливань АТ. ЕГ — це процес, коли немає порушення, що імперативно диктує патологічний зсув, і зсув відбувається під впливом ординарних, задовільно відновлених у звичайних умовах коливань. ЕГ виникає через причини слабкості захисно-приспосувальних механізмів, їх неповноцінності, нестабільності, що іноді генетично обумовлена, але головним чином формується за життя через порушення достатньої тренуваності, узгодженості, зниженої мобілізаційної готовності системи регуляції кровообігу. Як, наприклад, СНІД сам не вбиває носія ВІЛ — заражені ним помирають від опортуністичної інфекції, якою людина не може захворіти, поки її імунітет не пригнічений. СНІД порушує найважливішу систему захисно-приспосувальних механізмів людини. Факторами ризику стають зовнішні впливи, далеко не патогенні для здорової людини. У такому ж аспекті можна розглянути й патогенез ЕГ. Центральними стають недорозвиненість, крайня слабкість фізіологічної системи захисно-приспосувальних механізмів, що впродовж попередніх століть забезпечувала надійну регуляцію кровообігу [4].

Проте настає момент, коли підвищений АТ стабілізується, незалежно, або без очевидних причин, або за допомогою відомих. Із цього моменту можна вважати, що захворювання «відбулось», а генетична схильність реалізована. У подальшому перебіг хвороби і стратегія ведення пацієнта практично однакові, навіть якщо усувається безпосередня причина виникнення вторинної АГ. Таким чином, генетична природа визначає розвиток не тільки ЕГ, але і більшість інших форм АГ [14].

## Фактори ризику

Аналізуючи становлення вчення про патогенез ЕГ, зауважимо, що часто акцентуються фактори ризику, які в деяких випадках описують як етіологію цього захворювання, а в деяких — як ланки патогенезу.

Нескінченна безліч врахованих і неврахованих факторів ризику призвела до ситуації, у якій цим провокаторам стали приписувати роль основних винуватців ЕГ, що понесло в собі поняття багатофакторності та неуточненості. Але якби фактори ризику дійсно були причиною захворювання, то на ЕГ мали б хворіти усі [14]. Однак якщо стан здоров'я уявити собі як динамічну рівновагу патологічних і захисно-приспосувальних механізмів, то хвороба виникає, коли починають переважати патогенні чинники — внаслідок посилення або послаблення комплексу захисно-приспосувальних механізмів, що спрямований на відновлення порушеної саморегуляції організму. У разі ЕГ це призводить до підвищення АТ, до «неекономічної», небезпечної гемодинаміки.

**Генетична схильність.** Одним із напрямків вчення патогенезу ЕГ, що успішно розробляються останніми десятиліттями, була концепція спадкової схильності. Визначені ймовірні компоненти полігенного багатофакторного шляху спадкування, уточнені ранні доклінічні порушення в родичів пробадів-гіпертоніків, доведена в експериментальних дослідженнях генетична передача схильності до АГ [10]. На розподіл хворих на ЕГ у популяції спадкова схильність впливає не менше, ніж придбані протягом життя шкідливі звички — алкоголізація, паління, надмірне харчування. Але, мабуть, украй нечисленна група індивідумів, які незалежно від умов життя не можуть не захворіти на АГ, подібно тому як особи з сімейною гіперхолестеринемією не можуть не захворіти на атеросклероз. Настільки ж сумнівна наявність в популяції осіб, абсолютно резистентних до розвитку ЕГ при інтенсивному впливі комплексу зовнішніх факторів ризику. У всякому разі епідемії ЕГ виникають не через накопичення генетичної обтяженості, а всупереч спадково обумовленій відносній стійкості механізмів регуляції кровообігу під впливом зміни умов навколишнього середовища при «зриві» адаптації до них.

У даний час ендотеліальну дисфункцію розглядають як основний механізм формування АГ. Причому одним із головних чинників розвитку ендотеліальної дисфункції є гемодинамічний, що погіршує енде-

лізалежне розслаблення внаслідок зменшення синтезу NO при збереженій або збільшеній продукції вазоконстрикторів (ендотеліну-1, ангіотензину II), прискореній його деградації та зміні цитоархітекtonіки судин. Так, рівень ендотеліну-1 у плазмі крові у хворих з АГ уже на початкових стадіях захворювання вірогідно перевищує такий у здорових осіб [7, 15, 16, 18, 19, 21, 22].

**Атеросклероз.** Зв'язок атеросклерозу та гемодинамічного гомеостазу описаний ще в 1965 р. А.Л. Мясніковим. Багато робіт присвячено залежності рівня АТ та смертності від ішемічної хвороби серця, рівня АТ і дисліппротеїнемії тощо. Підвищена схильність до вазоспазму при атеросклерозі створює сприятливий ґрунт для кризового підвищення АТ. Взаємне потенціювання цих двох захворювань не виключає їх фундаментальних відмінностей.

Надлишкова маса тіла як серйозний фактор указаний ще в результатах Фремінгемського дослідження (1983). При цьому виявляють високі показники норадреналіну, адреналіну, активності реніну плазми і більш виражену норадреналінову відповідь на фізичні вправи.

Доведено, що надлишок споживання кухонної солі ініціює порушення функції ендотелію. Цей механізм виникнення та розвитку АГ відомий давно й реалізується через затримку натрію нирками, активацію таких пресорних механізмів, як збільшення кількості внутрішньоклітинного кальцію та катехоламінів плазми, підвищення регуляції рецепторів ангіотензину II 1-го типу та резистентності до інсуліну. Новим стосовно цього є те, що цей механізм обумовлений генетично. Майже половина пацієнтів чутливі до солі. Ця чутливість збільшується з віком [10].

**Гіподинамія.** Зростання АГ значною мірою пов'язане з рівнем цивілізації. Століттями вироблені, закріплені в генотипі популяцій механізми регуляції АТ виявилися незатребуваними, неадекватними для нових умов. З'явилися різноманітні зовнішні фактори, вплив яких на населення спочатку був незначним. Послабшали механізми, що здійснюють контроль за кровообігом. Звільнилися від щоденних навантажень м'язи — головний «замовник» підвищеного обсягу кровообігу, що постійно тренував системи, які регулюють кровообіг. За даними М.М. Міррахімова (1987), у жителів гірської місцевості системна АГ реєструється в 6 разів рідше, ніж у жителів рівнинної місцевості. Серед інших чинників, можливо, має значення і те, що рельєф місцевості в горах виключає фізичну гіподинамію.

ЕГ, що починається з функціональних, надалі прогресуючих порушень системної регуляції кровообігу, формується в тих випадках, коли сума факторів ризику перевищує здатність організму до компенсаторного комплексу захисно-приспосувальних механізмів, спрямованих на відновлення порушеної саморегуляції організму, якщо останній істотно ослаблений.

**Висновок**

Отже, ЕГ — хронічне захворювання, що характеризується порушенням регуляції АТ у межах фізіологічних норм і його стійким підвищенням під впливом ординарних факторів ризику, що обумовлюють зрив адаптаційних можливостей регуляції, який відбувається в результаті до кінця не з'ясованих, в основному генетично детермінованих причин, що призводять до ремоделювання резистивних судин, і як наслідок викликає ураження серця, головного мозку, нирок, що в кінцевому підсумку викликає передчасну смерть. Із цього визначення зрозуміло: щоб запобігти негативному результату хвороби, лікування повинно тривати все життя, оскільки відбулися структурні зміни. До того ж зручним маркером ефективності лікування для практичного лікаря є рівень АТ.

**Список літератури**

1. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология / Амосова Е.Н. — К.: Здоров'я: Книга Плюс, 1998. — Т. 1. — С. 400-483.
2. Артериальная гипертензия в 2014 г.: классификации, диагностика, лечение / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, Е.В. Шукина [и др.]. — Донецк, 2014. — С. 4-5.
3. Артеріальна гіпертензія: Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. — К., 2012. — 106 с.
4. Гогин Е.Е. Артериальная гипертензия и гипертоническая болезнь (диагноз синдромный и диагноз нозологический) / Е.Е. Гогин // *Терапевт. арх.* — 2010. — Т. 82, № 4. — С. 5-10.
5. Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / Горбась І.М. // *Артериальная гипертензия.* — 2008. — № 2. — С. 13-18.
6. Дзяк Г.В. Суточное мониторирование артериального давления / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник, Ю.Н. Погорецкий. — Днепрпетровск, 2005. — С. 200.
7. Загородний М.І. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію / М.І. Загородний, І.А. Свінціцький // *Практикуючий лікар.* — 2013. — № 2. — С. 17-27.
8. Мазур Н.А. Артериальная гипертензия и ее лечение // *Medical Market.* — 1996. — № 23. — С. 7-14.
9. Настанова з артеріальної гіпертензії / За ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренка. — К.: Моріон, 2010. — 492 с.

10. Основы кардиологии. Принципы и практика / Под ред. проф. Клива Розендорфа. — 2-е изд. — Львов: Медицина світу, 2007. — С. 735-761.

11. Серцево-судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. — К.: Моріон, 2011. — 408 с.

12. Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии / Сиренко Ю.Н. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2011. — 288 с.

13. Тумов В.Н. Инверсия представлений о биологической роли системы ренин-ангиотензин-II-альдостерон и функции артериального давления как регулятора метаболизма / В.Н. Тумов // *European Journal of Medicine.* — 2014. — № 3, Vol. 5. — С. 166-182.

14. Шулушко Б.И. Гипертоническая болезнь / Б.И. Шулушко. — СПб.: Ренкор, 1998. — С. 200.

15. Arrebola-Moreno A.L. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice / A.L. Arrebola-Moreno, M. Laclaustra, J.C. Kaski // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.).* — 2012. — Vol. 65. — P. 80-90.

16. Bourque S.L. The interaction between endothelin-1 and nitric oxide in the vasculature: new perspectives / S.L. Bourque, S.T. Davidge, M.A. Adams // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2011. — Vol. 300. — P. 1288-1295.

17. Braunwald E. A Textbook of Cardiovascular Medicine. — 8<sup>th</sup> ed. / E. Braunwald — Saunders, An Imprint of Elsevier, Philadelphia, 2007. — 1134 p.

18. Feletou M. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses / M. Feletou, R. Kohler, P.M. Vanhoutte // *Ann. Med.* — 2012. — Vol. 44. — P. 694-716.

19. Kihara Y. Endothelial dysfunction and hypertension in aging Hgashi / Y. Kihara, K. Noma // *Hypertens. Res.* — 2012. — Vol. 35. — P. 1039-1047.

20. Paolo M. Sutura. Hypertension: quand rechercher une étiologie secondaire? / M. Sutura Paolo, Isabella Sudanob // *Curriculum.* — 2014. — № 14(8). — P. 146-150.

21. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases / M. Ohkita, M. Tawa, K. Kitada [et al.] // *J. Pharmacol. Sci.* — 2012. — Vol. 119. — P. 302-313.

22. The effect of antihypertensive drugs on endothelial function as assessed by flow-mediated vasodilation in hypertensive patients / M. Miyamoto, K. Kotani, S. Ishibashi [et al.] // *Int. J. Vasc. Med.* — 2012. — Vol. 2012.

**Отримано 10.02.15**

Дедова В.О., Боев С.С., Доценко Н.Я., Шехунова И.А.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

**НОВЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕСТЕ ФАКТОРОВ РИСКА В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

**Резюме.** Артериальная гипертензия продолжает оставаться актуальной проблемой, является распространенной патологией и определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Высокая заболеваемость артериальной гипертензией среди лиц трудоспособного возраста требует дальнейшего изучения причин и механизмов формирования данной патологии. Согласно проанализированным данным можно сделать вывод, что артериальная гипертензия — хроническое заболевание, характеризующееся нарушением регуляции артериального давления в пределах физиологических норм и его устойчивым повышением под влиянием ординарных факторов риска, обуславливающих срыв адаптационных

возможностей регуляции, который происходит в результате до конца не выясненных, в основном генетически детерминированных причин, приводящих к ремоделированию резистивных сосудов, и, как следствие, вызывает поражение сердца, головного мозга, почек, что в конечном итоге вызывает преждевременную смерть. Поэтому, чтобы предотвратить отрицательный результат болезни, лечение должно продолжаться всю жизнь, так как произошли структурные изменения. Причем удобным маркером эффективности лечения для практического врача является уровень артериального давления.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, факторы риска.

Dedova V.O., Boyev S.S., Dotsenko N.Ya., Shekhunova I.A.

SI «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of MH of Ukraine»

#### NEW IDEAS ABOUT RISK FACTORS VALUE IN ARTERIAL HYPERTENSION PATHOGENESIS

**Summary.** Hypertension remains a burning issue, being a common disease that determines the structure of cardiovascular morbidity and mortality. A high incidence of hypertension among people of working age requires further study of the causes and mechanisms of this disease formation. According to the analyzed data it can be concluded that arterial hypertension is a chronic disease that is characterized by impaired regulation of blood pressure within physiological standards and its steady rise under the influence of ordinary risk factors that

lead to failure of adaptive capacity regulation, which is due to still unclear, mainly genetically determined causes that lead to remodelling of resistive vessels, and as a result, it causes damage to the heart, brain, kidneys, eventually causing untimely death. Therefore, to prevent negative disease, treatment should last a lifetime, as there have been structural changes. And a convenient marker of treatment efficacy for practitioners is blood pressure level.

**Key words:** arterial hypertension, risk factors.