

ПАТОГЕНЕЗ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ЛЕКЦИЯ)

© Дмитрий Игоревич Василевский, Станислав Георгиевич Баландов, Кристина Александровна Анисимова, Марина Викторовна Завгородняя

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Дмитрий Игоревич Василевский — доцент, д.м.н. кафедры хирургии факультетской с курсом лапароскопической хирургии и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com

Резюме: Поддержание артериального давления на необходимом уровне является адаптивным механизмом организма. В норме он регулируется в зависимости от состояния, в котором находится человек. В момент стрессовой ситуации или физического напряжения активизируется симпатическая нервная система. Повышение артериального давления при симпатической стимуляции является одним из проявлений гемодинамических изменений, направленных на централизацию кровообращения. При отсутствии опасности симпатические импульсы уравниваются влиянием парасимпатической системы, и давление удерживается на нормальном уровне. Нейрогуморальная система оказывает своё влияние на гемодинамику через регуляторные отделы центральной нервной системы, исполнительные периферические структуры и биологически активные вещества. Нервный импульс, распространяясь по симпатическим или парасимпатическим волокнам, стимулирует высвобождение биологически активных веществ для активации определенных рецепторов. Результатом воздействия на рецептор гладкомышечных клеток сосудов может стать повышение или снижение тонуса сосудов. Возбуждение рецепторов юкста-гломерулярного аппарата почки приводит к ферментативной активации ангиотензина II и прямому (вазоконстрикция, усиление сокращений миокарда, увеличение реабсорбции натрия и воды в почках) или опосредованному (синтез альдостерона и катехоламинов) увеличению артериального давления. Активация кининовых рецепторов оказывает гипотензивное действие через синтез кининов и выделение эндотелием сосудов вазодилатирующих факторов. Нарушение какого-либо звена регуляции артериального давления приводит к развитию артериальной гипертензии. Длительная артериальная гипертензия способствует ремоделированию сердечно-сосудистой системы с формированием стойкой патологии.

Ключевые слова: патогенез, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ремоделирование сердечно-сосудистой системы.

PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION (LECTURE)

© Dmitry I. Vasilevsky, Stanislav G. Balandov, Kristina A. Anisimova, Marina V. Zavgorodnyaya

First Saint Petersburg State Medical University

197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact Information: Dmitry I. Vasilevsky – Associate Professor, MD department of surgery faculty with a course of laparoscopic surgery and cardiovascular surgery with a clinic. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com

Abstract: Maintaining blood pressure at the required level is an adaptive mechanism of the body. Normally it is regulated depending on the condition in which the person is. At the moment of a stressful situation or physical tension, the sympathetic nervous system is activated. Increased blood pressure during sympathetic stimulation — is one of the manifestations of hemodynamic changes aimed at centralizing circulation. In the absence of danger, sympathetic impulses are balanced by the influence of the parasympathetic system and blood pressure is maintained at a normal level. The neurohumoral system exerts its influence on hemodynamics through the regulatory departments of the central nervous system, executive peripheral structures and biologically active substances. Nerve impulse, spreading through sympathetic or parasympathetic fibers, stimulates the release of biologically active substances to activate certain receptors. The effect on the receptor of smooth muscle cells of vessels can be an increase or decrease in the tone of the vessels.

The arousal of receptors of the juxt-glomerular apparatus of the kidney leads to the enzymatic activation of angiotensin II and direct (vasoconstriction, amplification of myocardial contractions, increased reabsorption of sodium and water in the kidneys) or mediated (synthesis aldosterone and catecholamines) increase ad. The activation of kinin receptors has a hypotensive effect through the synthesis of kinins and the release of endothelium vessels vasodilating factors. Violation of any link in the regulation of blood pressure leads to the development of hypertension. Prolonged arterial hypertension contributes to the remodeling of the cardiovascular system with the formation of persistent pathology.

Key words: pathogenesis, arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosteron system, cardiovascular system remodeling.

Артериальная гипертензия — синдром стойкого повышения артериального давления с многофакторными механизмами развития. По современным представлениям данное патологическое состояние рассматривается с позиций дезорганизации различных звеньев сложной системы, удерживающей артериальное давление на нормальном уровне [1, 2].

Основная роль в поддержании давления в артериях принадлежит симпато-адреналовой системе — условно выделенной структуре, которая включает определённые отделы головного мозга (гипоталамус, нейроретикулярную формуацию ствола), периферические симпатические ганглии, симпатические нервы и мозговое вещество надпочечников.

Повышение активности центральных отделов симпато-адреналовой системы приводит к генерированию импульсов, передающихся через симпатические нервы к тканям-мишеням. Более крупные нервы, подходящие к сосудам, разветвляются на тонкую сеть волокон, имеющих на конце расширения — адренергические синапсы (структуры передачи сигнала). Под влиянием нервных импульсов в синапсах происходит высвобождение медиатора (биологически активного вещества) — норадреналина, воздействующего на рецепторы гладкомышечных клеток сосудов [3].

Адренергические синапсы мышечных клеток артерий и артериол имеют в своей структуре α -адренорецепторы (α_1 и α_2) и β -адренорецепторы (β_1 и β_2). Активация α_1 -адренорецепторов приводит к вазоконстрикции (уменьшению просвета сосуда), β_2 -адренорецепторов — к вазодилатации (расширению просвета). Количество постсинаптических α_1 -адренорецепторов значительно преобладает над β -адренорецепторами, поэтому выброс из синапсов норадреналина в итоге вызывает сужение сосудов (вазоконстрикцию) [4].

Активность симпато-адреналовой системы регулируется центрами, расположенными в рострально-вентролатеральной области продолговатого мозга, и получающими информацию от барорецепторов (реагирующих на изменения давления) синкаротидной зоны (сегмента сонных артерий) и аорты [5].

Возбуждение α_2 -адрено- и I_1 -имидазолиновых рецепторов продолговатого мозга снижает активность симпатического и стимулирует деятельность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (являющегося антагонистом симпатического). Перечисленные эффекты ведут к снижению тонуса артерий и артериол, и, следовательно, величины артериального давления. Стимуляция I_1 -рецепторов уменьшает реабсорбцию (обратного всасывания) натрия и воды в прок-

симальных канальцах почек, снижает высвобождение катехоламинов надпочечниками, вызывая снижение давления в сосудах [3, 6, 7].

Другим путем регуляции артериального давления является ренин-ангиотензиновая система — сложно организованная функциональная структура, включающая ряд взаимодействующих субстанций (ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I, ангиотензин превращающий фермент, ангиотензин II и др.). Ренин-ангиотензиновая система подразделяется на циркулирующую (переносимые с кровью факторы) и локальную (присутствующие в миокарде, сосудах, почках и головном мозге компоненты) [8, 16].

Механизм действия ренин-ангиотензиновой системы активируется высвобождением ренина в результате стимуляции β_1 - и β_2 -адренорецепторов юкта-гломерулярного аппарата почек, падением давления в сосудах клубочков, снижением концентрации натрия, хлора и повышением уровня калия в плазме крови. Под действием ренина через ряд ферментативных реакций ангиотензиноген превращается в биологически активные вещества белковой природы — ангиотензин и ангиотензин-II (являющиеся по своему действию антагонистами). Описанные химические превращения происходят под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ, АПФ-2) [8, 10].

Ангиотензин-II является главным звеном ренин-ангиотензиновой системы, оказывающим влияние на многие органы и ткани через специфические рецепторы 1-го и 2-го типов (AT_1 - и AT_2). К непосредственным эффектам ангиотензина-II относятся усиление сокращений миокарда, вазоконстрикция артерий и артериол, усиление синтеза альдостерона и выброса катехоламинов (адреналина и норадреналина) надпочечниками, увеличение реабсорбции натрия и воды в почках, стимуляция выброса норадреналина симпатическими нервными окончаниями [4, 8, 9, 10, 17].

Результатом действия циркулирующей ренин-ангиотензиновой системы является быстрое, но кратковременное поддержание необходимого уровня артериального давления. Напротив, эффектом локальной (тканевой) системы данного каскада является поддержание необходимых параметров давления за счет долгосрочно действующих механизмов (утолщения стенок сосудов, гипертрофии миокарда, гипертрофии почечных клубочков, нефроангиосклероза и др.). Дезорганизация обеих составляющих (циркулирующей и тканевой) ренин-ангиотензиновой системы является важной причиной развития артериальной гипертензии [11, 12].

Ещё одним важным механизмом регуляции системного сосудистого давления (а также — водно-электролитного баланса) является калликреин-кининовая система, которая также подразделяется на циркулирующую (плазменную) и тканевую (локальную). Звеньями биохимического каскада являются прекалликреин, калликреины, кининогены, кинин-превращающий фермент, брадикинин (и другие кинины) [8].

Под действием специфических ферментов прекалликреин превращается в калликреин, стимулирующий трансформацию кининогенов в кинины (биологически активные вещества с широким спектром эффектов). Реализация действия данной группы медиаторов на ткани происходит через активацию кининовых рецепторов (B_1 - B_5) [8, 15].

Сосудорасширяющее и гипотензивное действие кининов происходит за счет непосредственного воздействия на стенку артерий и стимулирования выделения эндотелием вазодилатирующих факторов: оксида азота, простаглицлина, простагландина E_2 . Кинины увеличивают выделение натрия и воды почками, уменьшают секрецию адреналина надпочечниками и выделение норадреналина симпатической нервной системой [13, 14].

При артериальной гипертензии отмечается снижение синтеза калликреина и ускорение дезактивации кининов. Депрессия калликреин-кининовой системы способствует проявлению эффектов эндотелиальных сосудосуживающих факторов, ренин-ангиотезиновой и симпато-адреналовой систем, способствуя развитию артериальной гипертензии [2, 3, 8].

Важным механизмом регуляции тонуса сосудов и уровня артериального давления являются вырабатываемые эндотелием (внутренним слоем) сосудов вазоактивные биологически активные вещества [12, 13, 14].

Наиболее активным сосудорасширяющим фактором из данной группы медиаторов является оксид азота (NO). Образование NO в эндотелиоцитах происходит из L-аргинина под действием фермента NO-синтетазы. Ключевыми медиаторами синтеза оксида азота являются брадикинин и ацетилхолин. Синтезированные молекулы NO диффундируют через стенку сосуда в гладкомышечные клетки, где запускают цепь ферментативных превращений, приводящих в итоге к снижению концентрации ионизированного кальция. Результатом указанных химических реакций является расслабление миоцитов сосудов и вазодилатация [12, 14].

К другим биологически-активным веществам эндотелиального происхождения, обладающим сосудорасширяющим эффектом, относятся эндотелиальный вазодилатирующий гиперполяризирующий фактор, простаглицлин, аденомедулин, натрийуретические пептиды (A, B, C) [14].

Недостаточности продукции клетками эндотелия снижающих тонус сосудов медиаторов, в первую очередь — NO, в настоящее время отводится одна из ключевых ролей в развитии артериальной гипертензии.

Подводя итог обзору различных механизмов развития артериальной гипертензии, следует подчеркнуть этиологическую и патогенетическую многофакторность этого заболевания. Стой-

кое повышение артериального давления является следствием взаимодействия генетических особенностей индивидуума и факторов внешней среды, приводящее к запуску основных патогенетических механизмов развития заболевания: активации симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, снижения активности калликреин-кининовой системы и депрессорной функции почек, синтетической дисфункции эндотелия. Важнейшим звеном патогенеза артериальной гипертензии является истощение депрессорной системы организма (механизмов снижения артериального давления), стойкая вазоконстрикция и ремоделирование строения артерий (утолщение стенок и т.д.), приводящие к значительному росту периферического сосудистого сопротивления и стабилизации высокого артериального давления [1, 2, 3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Hypertens J. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. 2003; 21: 1011–53.
2. Шалыгин Л. Современные представления о механизмах регуляции артериального давления. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2015; 2: 109–16.
3. Низамова Г., Хасанов Н., Хасанова Д. Особенности взаимоотношений сегментарных и супрасегментарных отделов вегетативной нервной системы у больных с вегетативными кризами и гипертонической болезнью. Практическая медицина. 2006; 16: 31–3.
4. Чазова И., Жернакова Ю. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2018; 15: 6–10.
5. Brody M. Central nervous system and mechanisms of hypertension. Clin. Physiol. Biochem. 1988; 6: 230–9.
6. Кузьменко Н., Плисс М., Рубанова Н. и др. Адренергические и имидазолиновые механизмы функционирования артериального барорецепторного рефлекса в краткосрочной и долговременной регуляции артериального давления. Артериальная гипертензия. 2015; 5: 522–8.
7. Баранова Е., Большакова О. Антигипертензивные препараты центрального действия. Современный взгляд. Артериальная гипертензия. 2006; 12: 125–30.
8. Толегенов А. Артериальная гипертензия. Вестник КазНМУ. 2013; 1: 161–4.
9. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. Am. J. Hypertens. 2001: 186–94.
10. Hussain M., Awan F. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. Clin. Exp. Hypertens. 2018; 30: 344–52.
11. Боев С., Доценко Н., Шехунова И. и др. Роль вариабельности артериального давления при артериальной гипертензии в развитии когнитивных нарушений. Артериальная гипертензия. 2019; 2: 20–6.
12. Ching G., Beevers D. Hypertension. Postgraduate medical journal. 1991; 67: 230–46.

13. Сысоев К.А. Морфофункциональные изменения эндотелия в патогенезе гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2017; 23: 447–56.
14. Попова А., Маянская С., Маянская Н. и др. Артериальная гипертония и дисфункция эндотелия. Часть I. Вестник современной клинической медицины. 2009; 2: 41–6.
15. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока. Педиатр. 2014; 5(2): 81–7.
16. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., Кораблев Р.В., Печатникова В.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неопластического ангиогенеза и гиперкоагуляции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158(10): 500–2.
17. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78(3): 17–21.
7. Baranova Ye., Bol'shakova O. Antigipertenzivnyye preparaty tsentral'nogo deystviya. [Antihypertensive drugs of central action]. Sovremennyy vzglyad. Arterial'naya gipertenziya. 2006; 12: 125–30. (In Russian).
8. Tolegenov A. Arterial'naya gipertenziya. [Arterial hypertension]. Vestnik KazNMU. 2013; 1: 161–4. (In Russian).
9. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. Am. J. Hypertens. 2001: 186–94.
10. Hussain M., Awan F. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. Clin. Exp. Hypertens. 2018; 30: 344–52.
11. Boyev S., Dotsenko N., Shekhunova I. i dr. Rol' variabel'nosti arterial'nogo davleniya pri arterial'noy gipertenzii v razvitii kognitivnykh narusheniy. [The role of blood pressure variability in hypertension in the development of cognitive impairment]. Arterial'nyye gipertenziya. 2019; 2: 20–6. (In Russian).

REFERENCES

1. Hypertens J. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. 2003; 21: 1011–53.
2. Shalygin L. Sovremennyye predstavleniya o mekhanizmaxh regulyatsii arterial'nogo davleniya. [Modern concepts of the mechanisms of blood pressure regulation]. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova. 2015; 2: 109–16. (In Russian).
3. Nizamova G., Khasanov N., Khasanova D. Osobennosti vzaimootnosheniy segmentarnykh i suprasedgmentarnykh otdelov vegetativnoy nervnoy sistemy u bol'nykh s vegetativnymi krizami i gipertonicheskoy boleznyu. [Features of the relationship between segmental and suprasedgmental parts of the autonomic nervous system in patients with autonomic crises and hypertension]. Prakticheskaya meditsina. 2006; 16: 31–3. (In Russian).
4. Chazova I., Zhernakova Yu. Klinicheskiye rekomendatsii. Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertonii. [Diagnostics and treatment of arterial hypertension]. Sistemnyye gipertenzii. 2018; 15: 6–10. (In Russian).
5. Brody M. Central nervous system and mechanisms of hypertension. Clin. Physiol. Biochem. 1988; 6: 230–9.
6. Kuz'menko N., Pliss M., Rubanova N. i dr. Adrenergicheskiye i imidazolinovyye mekhanizmy funktsionirovaniya arterial'nogo baroretseptornogo refleksa v kratkosrochnoy i dolgovremennoy regulyatsii arterial'nogo davleniya. [Adrenergic and imidazoline mechanisms of functioning of the arterial baroreceptor reflex in short-term and long-term regulation of blood pressure]. Arterial'naya gipertenziya. 2015; 5: 522–8. (In Russian).
7. Baranova Ye., Bol'shakova O. Antigipertenzivnyye preparaty tsentral'nogo deystviya. [Antihypertensive drugs of central action]. Sovremennyy vzglyad. Arterial'naya gipertenziya. 2006; 12: 125–30. (In Russian).
8. Tolegenov A. Arterial'naya gipertenziya. [Arterial hypertension]. Vestnik KazNMU. 2013; 1: 161–4. (In Russian).
9. Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. Am. J. Hypertens. 2001: 186–94.
10. Hussain M., Awan F. Hypertension regulating angiotensin peptides in the pathobiology of cardiovascular disease. Clin. Exp. Hypertens. 2018; 30: 344–52.
11. Boyev S., Dotsenko N., Shekhunova I. i dr. Rol' variabel'nosti arterial'nogo davleniya pri arterial'noy gipertenzii v razvitii kognitivnykh narusheniy. [The role of blood pressure variability in hypertension in the development of cognitive impairment]. Arterial'nyye gipertenziya. 2019; 2: 20–6. (In Russian).
12. Ching G., Beevers D. Hypertension. Postgraduate medical journal. 1991; 67: 230–46.
13. Sysoyev K.A. Morfofunktsional'nyye izmeneniya endoteliya v patogeneze gipertonicheskoy bolezni. [Morphofunctional changes in the endothelium in the pathogenesis of hypertension]. Arterial'nyye gipertenziya. 2017; 23: 447–56. (In Russian).
14. Popova A., Mayanskaya S., Mayanskaya N. i dr. Arterial'naya gipertoniya i disfunktsiya endoteliya. [Arterial hypertension and endothelial dysfunction]. Chast' I. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2009; 2: 41–6. (In Russian).
15. Strukov D.V., Aleksandrovich Yu.S., Vasil'yev A.G. Aktual'nyye problemy sepsisa i septicheskogo shoka. [Topical problems of sepsis and septic shock]. Pediater. 2014; 5(2): 81–7. (In Russian).
16. Trashkov A.P., Panchenko A.V., Kayukova Ye.S., Korablev R.V., Pечатникова В.А., Васильев А.Г., Анисимов В.Н. Лейкемия R-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неопластического ангиогенеза и гиперкоагуляции. [P-388 leukemia in CDF1 mice as a test system for tumor-associated neoangiogenesis and hypercoagulation]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2014; 158(10): 500–2. (In Russian).
17. Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Kovalenko A.L., Tagirov N.S. Metabolicheskaya terapiya mochekamennoy bolezni na razlichnykh modelyakh porazheniya pochk u kry. [Metabolic therapy of urolithiasis in various models of kidney damage in rats]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2015; 78(3): 17–21. (In Russian).