

**І.Т. Найда**  
**П.Р. Іванчук**  
**В.К. Тащук**

## АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ.

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ремоделювання міокарда, патогенетичні зміни.

**Резюме.** Наведені сучасні уявлення про патогенетичні механізми виникнення артеріальної гіпертензії, їх роль у формуванні змін серцево-судинної системи та ремоделювання міокарда. Висвітлені критерії оцінки та перспективні напрямки в дослідженні даної проблеми.

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається основною проблемою здоров'я в більшості країн унаслідок її впливу на показники смертності і захворюваності населення, недостатнього контролю та профілактики АГ.

За даними офіційної статистики, на 1 січня 2003 р. в Україні зареєстровано 9 107 613 хворих на АГ, що становить 22,6% дорослого населення країни [1]. Спостерігають стійке зростання цього показника на 57% порівняно з таким у 1998 (останній рік перед затвердженням Програми профілактики і лікування АГ) та на 9,3% порівняно з таким у 2001 р.[1]

На сьогодні чітко визначено, що розвиток АГ супроводжується структурно-функціональною перебудовою серцево-судинної системи, що охоплює як міокард, так і різні сегменти судинного

русла. При цьому, якщо процеси ремоделювання міокарда та формування гіпертензивного серця у пацієнтів з АГ достатньо вивчені, то кількість досліджень, присвячених структурно-функціональним змінам в артеріальних судинах, обмежена, а їх зміст переважно полягає у вивченні процесів ремоделювання в артеріях резистивного типу. Встановлено, що при АГ відбувається потовщення стінки артерій та збільшення співвідношення між товщиною внутрішньої і середньої оболонки стінки судин та внутрішнім діаметром артерій дрібного калібру й артеріол [2].

Тривалий час серед дослідників панувала думка, що артерії еластичного типу відіграють у патогенезі АГ другорядну роль, а наші знання про процеси, що відбуваються в артеріях еластичного типу при АГ, обмежувалися лише уявленнями про



те, що розвиток АГ супроводжується прискореним старінням [3]. Структурно-функціональні зміни великих артерій еластичного типу здатні впливати не тільки на подальше прогресування АГ, яка вже сформована, а й на розвиток таких серцево-судинних ускладнень АГ, як інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність та ін. [4].

На процес структурної перебудови артеріальних судин впливають численні чинники, серед яких головна роль належить зміні місцевих гемодинамічних умов, які визначають баланс біомеханічних сил, що впливають на стінку артерії [4], гуморальним чинникам, що зумовлюють кількісні та якісні зміни клітинного складу та компонентів міжклітинної сполучної тканини стінки артерії [4].

Відомо, що синтез колагену I типу здійснюється у вигляді проколагену, що містить додаткові амінокислотні послідовності з N- та C-кінця пропептиду. Після секреції проколагену в міжклітинний простір відбувається його дозрівання шляхом відщеплення пропептидів від молекули колагену під дією специфічних ендопептидаз, у результаті чого формуються N- та C-кінцеві пропептиди проколагену I типу (С-КПП), що надходять у циркулюючу кров. При цьому кількість новоутворених молекул С-КПП точно відображає кількість синтезованого колагену, а вміст у сироватці крові С-КПП може слугувати адекватним маркером активності синтезу колагену I типу [4].

Одним з методів оцінки стану метаболізму сполучної тканини є визначення антитіл до структурних компонентів стінки судини. У нормі в сироватці крові існує певний рівень циркулюючих антитіл до еластину (ЦАе), що беруть участь у процесах його деградації. Так, якщо в результаті патологічного процесу в стінках артерій відбувається оголення антигенних детермінант еластину, вміст ЦАе в сироватці крові зменшується, що пов'язано з активним їх споживанням, фіксацією у стінці судини та підвищенням активності процесів деградації еластину.

При АГ збільшення маси міокарда (ММ) пов'язане не тільки з постнавантаженням, але й зі зміною нейрогуморальної регуляції серця: активація симпатичної нервової (СНС) і ренін-ангіотензинової (РАС) систем призводить до порушення функціонування енергозалежного транспорту кальцію і порушення процесів діастолі міокарда, наслідком чого є уповільнення процесів ізвольомічної напруги (відносно збільшення ПН) та ізвольомічного розслаблення міокарда.

Збільшення напруги міокарда посилює ступінь кальцієвого навантаження і порушує процеси активного розслаблення міокарду ЛШ, що пов'я-

зані з АТФ-залежним транспортом кальцію [5-8]. Утруднення активного розслаблення виявляється як збільшенням часу розслаблення, так і зменшенням його ефективності.

Потовщення стінок, а також супутні процеси фіброзу міокарда призводять до збільшення жорсткості стінки, що утруднює процеси пасивного наповнення ЛШ, та до компенсованого зростання параметрів передсердного наповнення ЛШ, що збільшує навантаження на ліве передсердя, та підвищенням його дістолічного розміру.

Циклічні процеси в організмі регулюються супрахізматичним ядром гіпоталамуса. Різке зменшення числа активно функціонуючих нейронів у ньому призводить до хронічної активації симпатoadреналової системи і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, викликає порушення адаптивних реакцій низки фізіологічних процесів при зміні дня і ночі, що і спостерігають у хворих з АГ із порушенням циркадного профілю артеріального тиску (АТ) [9]. Порушення вегетативної регуляції серця призводить до зниження ваготонічних впливів і посилення тонуусу симпато-адреналової системи, тоді як у здорової людини в стані спокою тонічного впливу симпато-адреналової системи (САС) на серцево-судинну систему (ССС) немає [10, 11, 12].

За даними [13] існує тісний взаємозв'язок між процесами ремоделювання ЛШ і вираженістю активації системи матричної металопротеїнази-1 (ММП-1). Висловлено припущення, що підвищення рівня проММП-1 є компенсаторним механізмом серця у відповідь на зміну маси, розмірів і структури міокарда ЛШ. Однак існують дані, що у хворих на АГ відзначається зниження концентрації і активності ММП-1 [14]. Подібні розбіжності можна пояснити наступними механізмами. По-перше, перехід проММП-1 в активну форму (ММП-1) блокується на рівні ферментативної реакції за участю блокаторів активатора плазміногена. По-друге, активність ММП-1 може безпосередньо пригнічуватися тканинними інгібіторами матричних металопротеїназ і різними нейрогуморальними чинниками (ренін-ангіотензин-альдостеронова система, що трансформує базальний чинник зростання фіброblastів, фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , NO-синтаза, гіперактивність САС і багато інших) [15].

Зниження рівня і пригнічення активності ММП-1 є компенсаторним і спрямоване на зміцнення колагенової сітки, яке необхідне для протидії підвищеній напрузі міокарда внаслідок підвищеного артеріального тиску. Зниження концентрації С-кінцевого телопептида проколагену I типу (СТП-1) при всіх типах ремоделювання свідчить



про зменшення деградації колагену I-го типу. Такі зміни безпосередньо призводять до накопичення колагену в міжклітинному просторі та розвитку фіброзу [16].

Епідеміологічні прогностичні дослідження, впровадження нових методів діагностики і розвиток молекулярної кардіології сприяли формуванню принципово нового погляду на проблему, зокрема на розуміння суті структурно-функціональних змін серцево-судинної системи при АГ. У поняття "гіпертензивне серце" вже не входить уявлення про гіпертрофію міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) як наслідок перевантаження АГ [17]. Так, якщо раніше ГЛШ розцінювали як закономірний і необхідний наслідок підвищеного АГ, як компенсаторну реакцію, спрямовану на зменшення навантаження на одиницю тканини міокарда, то тепер розглядають як один з найбільш значущих чинників ризику (ФР); при цьому не заперечують її компенсаторного характеру на початку захворювання. Дані епідеміологічних досліджень продемонстрували, що ГЛШ є незалежним ФР виникнення ішемічної хвороби серця, зокрема інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності (СН), шлуночкових порушень ритму і раптової смерті, а також призводить до зростання серцево-судинної летальності в 2,3 рази [18]. За даними Фремінгемського дослідження ризик розвитку інсульту або інфаркту міокарда у хворих з ІХС та АГ з ГЛШ у 5 разів вищий, ніж у хворих без ГЛШ [19].

За даними [20] патоморфологічною основою розвитку електрофізіологічної неоднорідності, та як наслідок шлуночкових порушень ритму, при прогресуючій гіпертрофії лівих відділів серця є підвищення інтенсивності біоелектричної активності міокарда, яке певним чином обмежене. Виражена гіпертрофія міокарда, яка розвивається за рахунок безперервного навантаження, закономірно супроводжується зменшенням кількості вінцевих капілярів на одиницю ММ ЛШ, що призводить до гальмування окиснювального фосфорилування в мітохондріях, зменшення кількості мітохондрій, зниження вмісту глікогену, АТФ і креатинфосфату. Із віком падає активність іонних насосів, зменшується викид катехоламінів. Порушується кінетика іонів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  [20]. Поряд із цим збільшується кількість патологічних включень (ліпофусцин, амілоїд) у міокарді, що значною мірою стосується передсердь, в яких заміна міокарда сполучною тканиною проходить раніше і швидше, ніж у шлуночках. Це в подальшому призводить до зниження інтенсивності електрогенезу і зниження електричної стабільності міокарда, яке проявляється виникненням пізніх потенціалів.

Розвиток гіпертрофії лівого шлуночка при АГ є, значною мірою компенсаторною реакцією, яка дозволяє серцю долати після навантаження [21]. В епідеміологічних дослідженнях доведено, що гіпертрофія лівого шлуночка є незалежним чинником ризику розвитку серцево-судинної захворюваності та смертності без урахування рівня АТ [22]. Антигіпертензивне лікування усіма засобами першої лінії призводить до зменшення товщини стінки та маси міокарда лівого шлуночка, тобто до регресу гіпертрофії лівого шлуночка. Між ступенем регресу ехокардіографічних ознак гіпертрофії лівого шлуночка і зменшенням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень існує зв'язок, що не залежить від ступеня зниження АТ [21].

У хворих на АГ структурні зміни міокарда лівого шлуночка в поєднанні з впливом ішемії при атеросклерозі коронарних артерій можуть призвести до дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності [21]. У частини хворих симптоми серцевої недостатності можуть виникати внаслідок діастолічної дисфункції при нормальній величині фракції викиду. Результати епідеміологічних досліджень демонструють, що приблизно у 20% усіх хворих із серцевою недостатністю її розвиток безпосередньо пов'язаний з АГ [23]. Не викликає сумніву, що адекватний контроль АТ запобігає прогресуванню дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності.

Хворі на ІХС та АГ мають дуже високий ризик виникнення подальших серцево-судинних ускладнень і смерті. Доведено залежність між частотою розвитку ускладнень і рівнем АТ [21]. У деяких пацієнтів з АГ та супутньою значною гіпертрофією лівого шлуночка можна спостерігати стенокардію без достовірних ознак коронарного атеросклерозу внаслідок дисбалансу між доставкою та споживанням кисню в міокарді.

Виявлення ознак цереброваскулярних уражень у хворих на АГ визначає жорстку необхідність призначення антигіпертензивного лікування [24]. Результати дослідження PROGRESS показали, що лікування достовірно знижувало (на 28 %) ризик розвитку повторного інсульту. Причому зниження частоти виникнення інсульту не залежало від тяжкості та попереднього інсульту, а найбільш значним було зниження частоти виникнення геморагічних інсультів - на 50 %. Аналіз відповідної підгрупи пацієнтів у дослідженні HOPE підтвердив можливість успішного лікування пацієнтів після інсульту інгібітором АПФ раміприлом. Результати цих досліджень чітко продемонстрували необхідність призначення комбінації інгібітора АПФ та діуретика у хворих із перенесеним інсультом.



АГ є одним із провідних чинників, які призводять до розвитку атеросклерозу сонних та периферичних артерій, у тому числі оклюзійних уражень та аневризм. Проте мало даних, які доводили б можливість антигіпертензивним лікуванням запобігати цим процесам. Є відомості про уповільнення прогресування атеросклерозу під впливом тривалого прийому інгібіторів АПФ (у тому числі результати дослідження HOPE), антагоністів ангіотензину II [25].

Визначення справжньої поширеності АГ та її чинників ризику серед населення різних статевих груп, вивчення обізнаності людей про наявність АГ, її причини і наслідки, аналіз реального стану контролю АГ на рівні первинної ланки охорони здоров'я, зумовить вибір конкретних шляхів вирішення поточних проблем і сприятиме поліпшенню профілактики і лікування АГ та серцево-судинних захворювань.

**Література.** 1. Сіренко Ю.М., Горбась І.М., Смирнова І.П. Оцінка втілення Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в практику охорони здоров'я // 2. Поливода С.М., Черенок О.О., Сичов Р.О. Дисфункція сполучної тканини та патофізіологічний механізм ремоделювання артерій еластичного типу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою // Укр. кардіол. журн. - 2004. - № 4. - С. 40-43. 3. Benetos A., Laurent S., Asmar R.G., Lacolley P. Large artery stiffness in hypertension // J. Hypertension. - 1997. - Vol. 15 (Suppl. 2). - P. 89-97. 4. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // J. Hypertension. - 2001. - Vol. 37. - P. 1236-1241. 5. Bryant S.M., Sears C.E., Wallis H., Casadei B. Mechanical and electrophysiological properties of murine hypertrophied left ventricular myocytes // Eur. Heart J. - 2001. - Vol. 22 (Abstr. Suppl.). - P.55. 6. Kugler H., Hartmann O., Roncon-Albuquerque R. et al. Baseline hypercontractility and disturbed Ca<sup>2+</sup> homeostasis in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy of the rat // Eur. Heart J. - 2002. - Vol. 4 (Abstr. Suppl.). - P. 329. 7. Moutian I.F., Baba-Aissa F., Jonas J.C. Expression of Ca<sup>2+</sup> Transport genes in platelets and endothelial cells in hypertension // J. Hypertension. - 2001. - Vol. 37, № 1. - P. 135-141. 8. Takeda H., Horikoshi K., Onodera T., Mochizuki S. Impaired Ca handling in perfused hypertrophied hearts from Dahl salt-sensitive rats // Eur. Heart J. - 2001. - Vol. 22 (Abstr. Suppl.). - P. 149. 9. Гончарук В.Д., Баюс Р.М. Функционально-морфологический статус супрахиазматического ядра гипоталамуса при первичной гипертензии: отношение к нарушениям суточных ритмов гемодинамики // Кардиология. - 2000. - №4. - С. 36-39. 10. Аникин В.В., Курочкин А.А. Вегетативный статус и особенности диастолической функции левого желудочка сердца у детей и подростков с нейроциркуляторной дистонией // Рос. кардиол. журн. - 2000. - №4(24). - С. 24-31. 11. Гельцер Б.И., Котельников В.Н. Суточный профиль артериального давления и его взаимосвязь с вегетативной регуляцией сердца при изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензии у пожилых // Кардиология. - 2001. - № 4. - С. 55-56. 12. Смирнов В.М. Исследования в хронических экспериментах роли тонууса симпатического нерва в регуляции деятельности сердца // Рос. кардиол. журн. - 2001. - № 2(28). - С. 54-58. 13. Ковалева О.Н., Колосов Е.В. Плазменные маркеры фиброза миокарда при ремоделировании левого желудочка у больных с гипертонической болезнью // Укр. кардіол. журн. - 2005. - № 3. - С. 43-47. 14. Zannad F., Dousset B., Alla F. Treatment of congestive heart

failure // Hypertension. - 2001. - Vol. 38. - P. 1227-1232. 15. Creemers E., Cleutjens J., Smits J. et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction // Circ. Res. - 2001. - Vol. 89. - P. 201-210. 16. Querejeta R., Varo N., Lopez B. et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 1729-1735. 17. Медведев В.В., Богослав Т.В. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных среднего возраста с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца и ожирением: динамика под влиянием длительной комбинированной терапии с использованием бетаксолола // Укр. кардіол. журн. - 2004. - № 5. - С. 42-46. 18. Berkin K.E., Ball S.G. Essential hypertension: the heart and hypertension // Hypertension. - 2001. - Vol. 86. - P. 467-475. 19. Васюк Ю.А. Возможности и ограничения эхокардиографического исследования в оценке ремоделирования левого желудочка при ХСН // Сердечная недостаточность. - 2003. - Т. 4, № 2. - С. 107-110. 20. Сна І.М., Кондратюк В.С. Порушення взаємозв'язку між електричною активністю передсердь та структурною перебудовою лівого шлуночка як новий маркер електричної неомогенності серця у пацієнтів старшого віку з гіпертонічною хворобою // Укр. кардіол. журн. - 2004. - № 6. - С. 35-37. 21. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д. Роль інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту в сучасному лікуванні хворих з артеріальною гіпертензією // Укр. кардіол. журн. - 2004. - № 2д. - С. 25-28. 22. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии. - К: Либідь, 2003. - 504 с. 23. Смирнова І.П., Горбась І.М., Кваша О.О. Артеріальна гіпертензія: епідеміологія і статистика // Укр. кардіол. журн. - 1998. - № 6. - С. 3-8. 24. Hansson L., Zanchetti A. et al. for the HOT Study Group. Effects of intense blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // Lancet. - 1998. - Vol. 351. - P. 1755-1762. 25. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results from the HOPE study and the MICRO-HOPE substudy // Lancet. - 2000. - Vol. 255. - P. 253-259.

#### АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ

И.Т. Найда, П.Р. Иванчук, В.К. Тащук

**Резюме.** Приведены современные представления о патогенетических механизмах возникновения артериальной гипертензии, их роль в формировании изменений сердечно-сосудистой системы и ремоделирования миокарда. Освещены критерии оценки и перспективные направления в исследовании данной проблемы.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ремоделирование миокарда, патогенетические изменения.

#### ARTHERIAL HYPERTENSION: MODERN VIEWS OF THE PROBLEM

I.T. Nayda, P.R. Ivanchuk, V.K. Tashchuk

**Abstract.** The authors has presented modern concepts of the pathogenetic mechanisms of the onset of arterial hypertension, their role in the formation of changes of the cardio-vascular system and myocardial remodeling. Evaluation criteria and perspective trends of investigating the problem in question have been ascertained.

**Key words:** arterial hypertension, myocardial remodeling, pathogenetic changes.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2007. - Vol.6, №3. -P.127-130.

Надійшла до редакції 25.09.2007

Рецензент - проф. О.І. Волошин