

Патофизиология артериальной гипертензии

**Кафедра патофизиологии
КрасГМА
*проф. С.Н.Шилов***

-
- **Цель лекции:** Рассмотреть и систематизировать современные представления об этиопатогенезе первичных и вторичных артериальных гипертензий, а также патогенетические принципы их терапии.

Содержание лекции:

- Условия, определяющие АД;
- Срочные и отсроченные (длительно действующие) прессорные механизмы;
- Депрессорные механизмы;
- Факторы риска АГ;
- Классификация степеней тяжести АГ;
- Виды артериальных гипертензий;
- Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии;
- Патогенез наиболее распространенных вторичных АГ;
- Принципы терапии АГ.

Условия, определяющие АД

- **Работа сердца;**
- **Общее периферическое сосудистое сопротивление;**
- **Объем крови или объем циркулирующей крови (отражается на величине МОС и ОПСС).**
 - **Повышение АД из-за увеличения МОС** наблюдают у лиц с тахикардией, гипертиреозом;
 - **Повышение АД из-за увеличения ОЦК** – при болезни Вакеза, остром гломерулонефрите;
 - **Повышение АД из-за повышения ОПСС** – при первичной гипертонической болезни (**ведущий механизм для большинства гипертоний**) и некоторых других гипертонических состояниях.

Факторы, определяющие просвет артериол (ОПСС)

- Тонус гладких мышц сосудов, который представляет собой непрерывное, протекающее без утомления, тоническое сокращение этих мышц.
- Соотношение действующих на сосуды прессорных и депрессорных механизмов.

Могут быть срочными и кратковременными, а также медленными, но длительно действующими (играют главную роль в развитии хронической гипертензии).

Компоненты, определяющие тонус сосудистой стенки

- **Структурные особенности**. Чем толще стенка, тем большая масса перемещается при сокращении гладких мышц сосуда от наружной поверхности сосуда в центр и может значительно сузить просвет. Для АГ характерна гипертрофия гладких мышц артериальных сосудов.
- **Базальный тонус**. Его величину определяют:
 - 1) **структура сосудистой стенки**;
 - 2) **механизм миогенной («механогенной») ауторегуляции** – способность гладких мышц сокращаться при их растяжении. Чем выше внутрисосудистое давление, тем сильнее сокращаются гладкие мышцы;
 - 3) **обмен веществ**, в частности катионов, **в мышечной клетке** (определяет способность реагировать сокращением разной силы на одинаковую степень растяжения).
- **Вазомоторный тонус** создается прямым влиянием вазоконстрикторной симпатической импульсации (*мелкие артерии и артериолы богато снабжены симпатическими вазоконстрикторными волокнами*).

Срочные прессорные механизмы

Они рефлекторные. Возникают с рецепторов дуги аорты каротидного синуса.

1) Уменьшение АД, или МОС или ОЦК → снижение возбуждения барорецепторов → ↓ импульсации по депрессорным нервам → возбуждение сердечно-сосудистого центра → возбуждение симпатических центров → (↑МОС → ↑АД) + (↑ОПСС → ↑АД).

2) Гипоксемия, гиперкапния, ацидоз → возбуждение хеморецепторов тех же зон → те же рефлекторные реакции.

3) Ишемическая реакция ЦНС. При значительном падении АД (до 40 мм рт ст) развивается опасная ишемия головного мозга. → активация сосудодвигательного центра, ↑ симпатического отдела ВНС, вазоконстрикция и подъем АД.

Механизмы, занимающие по длительности промежуточное положение (для достижения часы)

- ▣ **Механизм ауторегуляции**: растяжение резистивных сосудов приводит к их сокращению и подъему АД.
- ▣ **Активация ренин-ангиотензиновой системы** (при падении СрАД ниже 90-65 мм рт ст). !СрАД=ДАД + 1/3 АДпульсовое.
- ▣ **Усиление секреции АДГ = вазопрессина гипоталамусом** (↑ОПСС и ОЦК).
- ▣ **Механизм перемещения жидкости в капилляры**: при падении АД из-за кровопотери межтканевая жидкость переходит в сосуды (в первые 5 мин может переместиться 10-15% от нормального ОЦК →↑АД).

Поздние и длительно действующие механизмы

- ▣ Почечная система контроля за объемом жидкости. Даже небольшое повышение АД сопровождается существенным ↑ выделения жидкости почками. У различных индивидуумов эта способность может различаться.
- ▣ Система альдостерона. Падение АД, ОЦК → активация ренин-ангиотензиновой системы → вызванная АТ II гиперсекреция альдостерона → ↑ канальцевой реабсорбции Na (и с помощью АДГ-воды) → ↑ ОЦК → ↑ МОС, ОПСС
- ▣ Система вазопрессина (АДГ). Падение АД → выделение АДГ → ↑ реабсорбции жидкости в почках → ↑ ОЦК → ↑ МОС, ОПСС и АД

Прессорные гуморальные вещества

**Катехоламины, АДГ, АТ-II,
эндотелины, тромбоксан,
некоторые простагландины,
супероксид-анион.**

**Опосредовано: альдостерон и
глюкокортикоиды
через ↑ ОЦК как слабые
минералокортикоиды и как
увеличивающие синтез АПФ и тем
самым количество АТ-II.**

Депрессорные механизмы

- **I. Срочные рефлекторные механизмы.** При \uparrow АД активируются барорецепторы дуги аорты и каротидного синуса, соответствующие нервы-депрессоры, угнетается симпатический, активируется парасимпатический отдел (\downarrow ЧСС) и АД \downarrow ;
- **II. Механизмы по длительности занимающие промежуточное положение.** Повышение АД \rightarrow \uparrow напряжения стенки миокарда и внутриполостного давления \rightarrow секреция ПНУП \rightarrow \uparrow выделения почками натрия и воды \rightarrow \downarrow ОЦК, МОС, ОПСС и АД;
- **III. Длительно действующие механизмы.** Почечная система контроля за объемом жидкости , а также регуляции ОЦК, а следовательно , МОС, ОПСС и АД при участии альдостерона и АДГ.

Депрессорные гуморальные вещества:
НО, кинины, простаглицлин, простагландин E, ПНУП, местно-метаболиты (СО₂, лактат), медиаторы повреждения (гистамин, брадикинин, субстанция Р), ацетилхолин.

Таким образом, против нарушений АД постоянно действуют 3 «линии обороны», каждая в свое время!!

1) При кратковременных колебаниях АД включаются сосудистые реакции.

2) При длительных сдвигах преобладают компенсаторные изменения объема крови.

3) В крайнем случае сначала меняется содержание в крови воды и электролитов, а при необходимости происходят сдвиги в содержании белков плазмы и клеточных элементов.

Нормальные величины АД

Дети

Возраст	САД (мм рт ст)	ДАД(мм рт ст)
2-6 лет	105-110	70-75
7-10 лет	110-115	около 75
11-16 лет	120-139	75-85

Взрослые

оптимальное	<120	<80
нормальное	<130	<85
высокое норм.	130-139	85-89
минимальное	105	60

Факторы риска АГ (ВОЗ,1999)

- **Повышенное АД –САД >140 мм рт ст, ДАД >90 мм рт ст;**
- **Возраст и пол - ♂ старше 55 лет, ♀ - старше 65, курение;**
- **Холестерин в крови >6,5 ммоль/л;**
- **Сахарный диабет;**
- **Наследственная предрасположенность – семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний.**

Классификация степени тяжести АГ

Степень	САД мм рт ст	ДАД мм рт ст
I- мягкая гипертензия	140-159	90-99
II- умеренная гипертензия	160-179	100-109
III- тяжелая гипертензия	=>180	>110

Стадии АГ

I ст.- нет объективных признаков поражения органов мишеней. ↑ АД не достигает высоких цифр, выявляется случайно.

II ст.- один или несколько признаков поражения органов- мишеней: гипертрофия левого желудочка, сужение сосудов сетчатки, альбуминурия, атеросклеротическое поражение сосудов.

III ст.- развернутая клиническая картина поражения органов-мишеней (сердце, мозг, почки, сосуды, сетчатка).

Виды артериальных гипертензий

- ▣ **По минутному объему** на: гиперкинетические — с ↑ сердечного выброса больше нормы, эукинетические — с нормальным сердечным выбросом, и гипокинетические.
- ▣ **По изменению ОПСС** на гипертензии с повышенным, нормальным и сниженным ОПСС.
- ▣ **По ОЦК** на: гиперводемические (объемозависимые, при синдроме Кона) и нормоводемические (объемонезависимые) гипертензии.
- ▣ **По виду повышенного АД** на: систолические, диастолические и смешанные — систолически-диастолические гипертензии.
- ▣ **По содержанию ренина в крови** на: гиперрениновые, норморениновые и гипорениновые.
- ▣ **По клиническому течению** на: доброкачественные (развиваются многие годы) и злокачественные (быстро прогрессирующие). Для злокачественной АГ характерно быстрое развитие почечной недостаточности. **Гипертензию считают злокачественной при уровне диастолического АД выше 120 мм рт.ст.**
- ▣ **По происхождению** на: первичную, эссенциальную гипертензию, или гипертоническую болезнь, и вторичные симптоматические гипертензии.

Классификация АГ

- **Эссенциальная или первичная – встречается в 80% случаев АГ.**
- **Симптоматические гипертензии или вторичные:**
 1. **Почечные (14%)** – развиваются при заболевании сосудов почек (**вазоренальные**) или паренхимы почек (**ренопривные**) и обусловлены активацией и преобладанием активности ренин-ангиотензиновой системы;
 2. **Эндокринные (3%)** – сопутствуют тиреотоксикозу, синдрому Конна, синдрому Иценко-Кушинга, феохромоцитоме;
 3. **Кардиоваскулярные (1,5%)**- при недостаточности клапана аорты, гиперкинетическом варианте работы сердца с ↑МОС, коарктации аорты;
 4. **Нейрогенные (0,8%)** – при органическом поражении структур мозга, участвующих в регуляции уровня АД (опухоль, травма, кровоизлияние).

! Причиной симптоматических гипертензий является первичное поражение какого-либо органа, приводящее впоследствии к гипертензии. Причина эссенциальной гипертензии неизвестна.

Эссенциальная АГ (ЭАГ) – хронически протекающее заболевание неизвестной этиологии с наследственной предрасположенностью, возникающее вследствие взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды, характеризующееся стабильным повышением АД при отсутствии органического поражения регулирующих его органов и систем.

История изучения АГ

- Ключевая роль почек в патогенезе АД (с 1836 г, 1934 – ЮГА, реннин, ангиотензин);
- Роль возраста и утолщение стенок артерий;
- Повышение тонуса кольцевой мускулатуры артериол (1911);
- В основе лежит невроз (1948);
- Недостаточная роль депрессорных систем, в частности простагландинов (2 половина 20 века);
- Роль наследственной предрасположенности;
- Нарушения функций клеточных мембран в отношении регуляции концентрации свободного цитоплазматического кальция и трансмембранного транспорта калия и натрия (1977);
- «Мозаичная» теория ЭАГ или болезни регуляции АД. В основе ЭАГ лежат различные нарушения в частных системах регуляции АД. Это приводит к такому соотношению функций нервного, гормонального и гуморального факторов адаптации к предъявляемым организма условиям, что в итоге развивается **стойкое** ↑**сосудистого тонуса** и ↑**АД**.

Этиология ЭАГ. Роль факторов внутренней среды.

- **Генетические факторы.** Доказана семейная предрасположенность к АГ. Чаще у мужчин, у чернокожих чаще чем у белых, у китайцев чаще чем у японцев. К генам-кандидатам ЭАГ относят гены: реннина, ангиотензиногена, АПФ, эндотелиальной NO-синтазы, эндотелина и др.
- **Нарушения трансмембранного транспорта ионов.** Вследствие мембранного дефекта в цитоплазме гладкомышечных клеток создается высокая концентрация ионов Na^+ и Ca^{2+} → значительно ↑ чувствительность сосудистой стенки к сосудосуживающему действию АТ-II и катехоламинов. При этом почка может осуществлять достаточную экскрецию воды и солей только при более высоком АД («переключение» почки).
- **Врожденный дефект почечной регуляции экскреции натрия.** Может быть врожденная способность почек к повышенной задержке натрия вследствие врожденного дефицита нефронов и нарушением клубочковой фильтрации натрия. Показано, что АД «следует» за почкой. Пересадка гипертензивной почки в организм пациента с нормальным АД приводит к появлению ↑ АД.

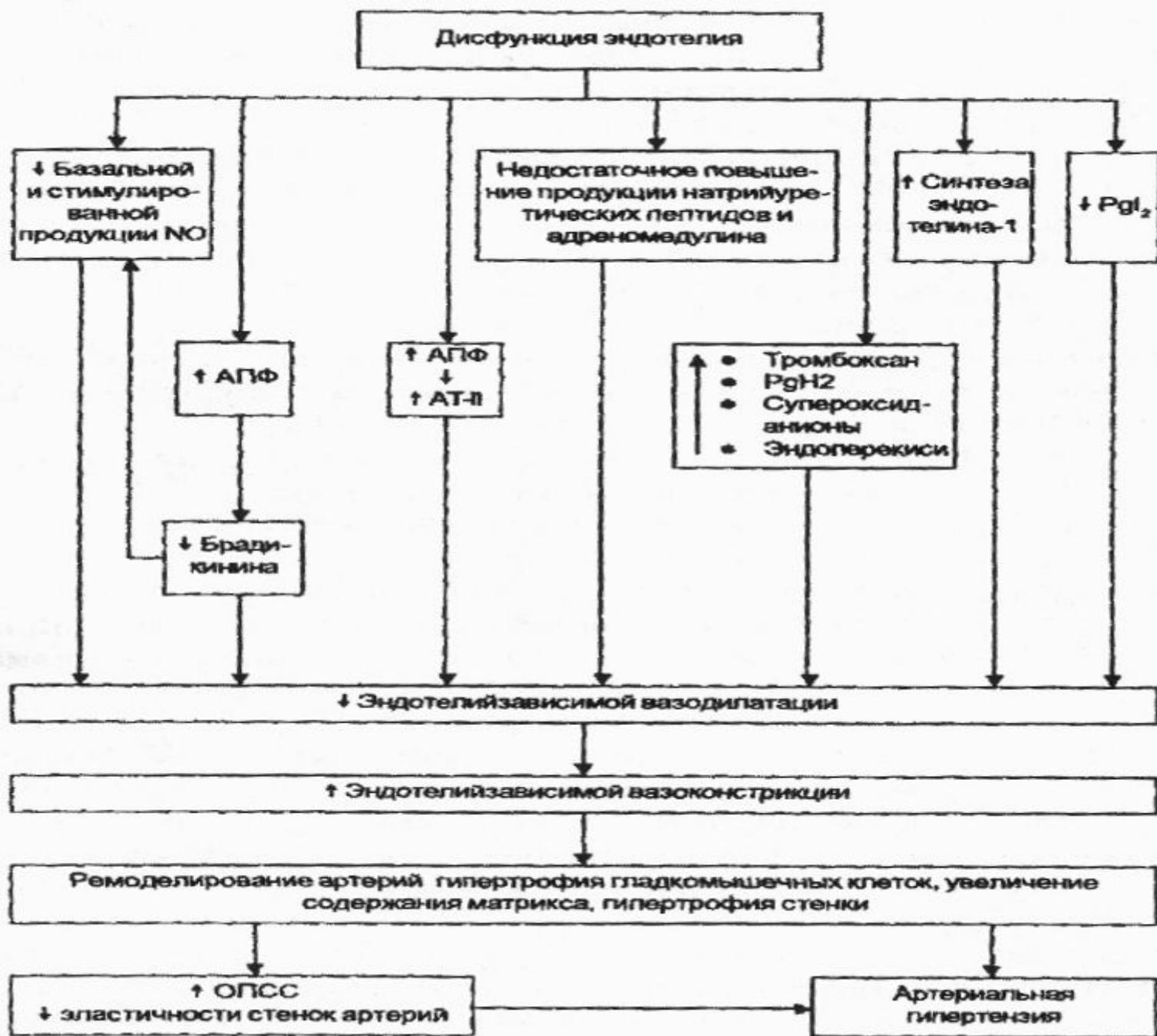
Этиология ЭАГ. Роль факторов внешней среды.

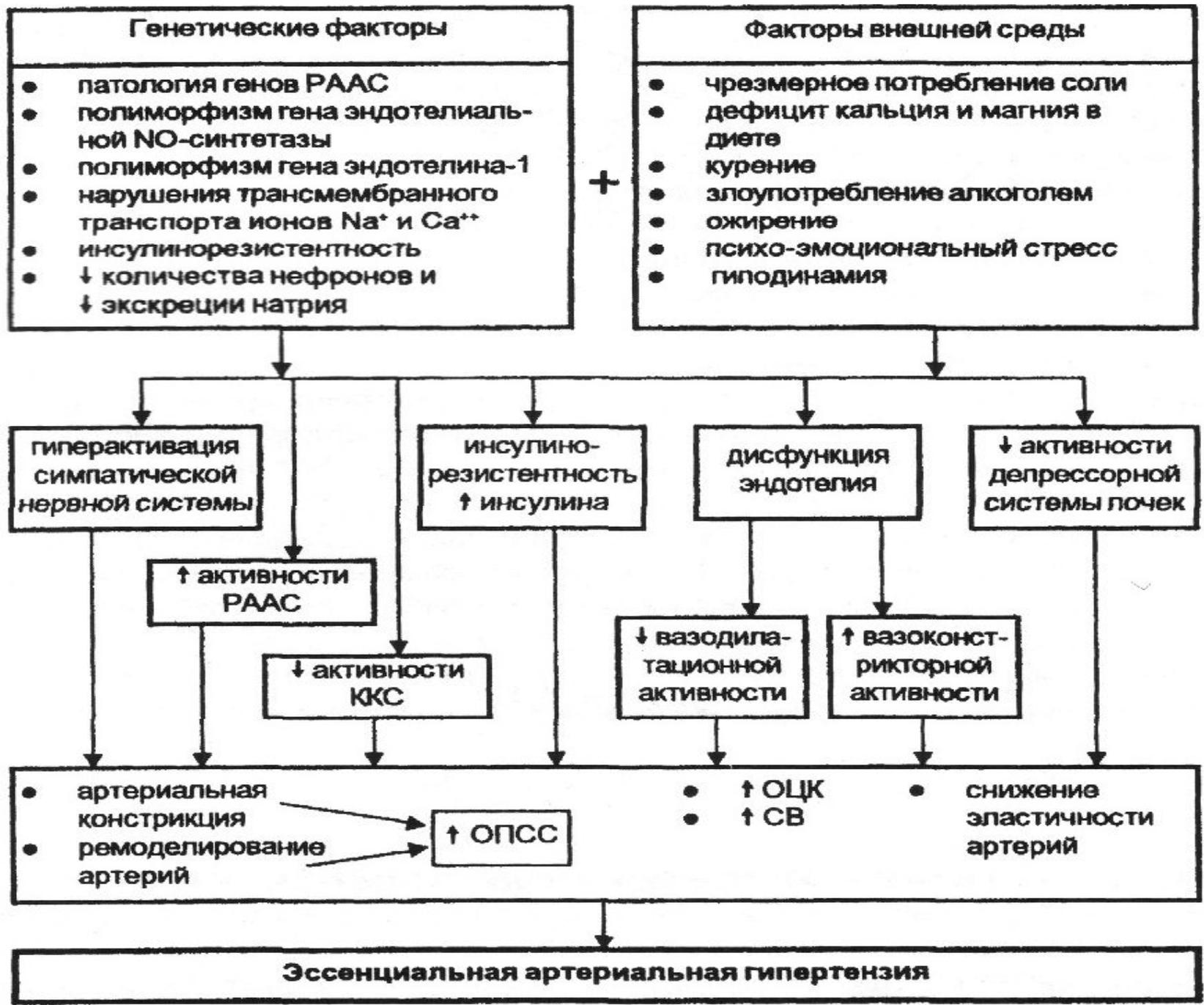
Наиболее существенно их значение у лиц с генетической предрасположенностью.

- **Избыточное употребление поваренной соли (N 3,5 г в сутки);**
- **Недостаточное поступление с водой и пищей кальция и магния.** При дефиците кальция гладкомышечные клетки избирательно накапливают его. При дефиците магния активируются РААС и САС, ↓эластические свойства аорты.
- **Курение.** Никотин повышает АД из-за угнетения синтеза простациклина эндотелием.
- **Алкоголь.** Под влиянием алкоголя угнетаются барорецепторные рефлексы, активируется САС, в ЦНС ↑уровень АТ-II, повреждаются почки.
- **Ожирение и гиподинамия.** Активируются САС и РААС.
- **Психоэмоциональные стрессовые ситуации.**
- **Плохое социальное и экономическое положение.**

Этапы развития гипертонической болезни в соответствии с ее нейрогенной теорией

- отрицательный психоэмоциональный стресс расстраивает внутрицентральные отношения таким образом, что возникает устойчивое и повышенное возбуждение симпатических центров;
- через нервную симпатическую стимуляцию сосудистой стенки и гиперкатехоламинемия устойчивое возбуждение симпатических центров приводит к спазму сосудов сопротивления и постоянно высокому уровню ОПСС ⇒ АГ;
- высокая интенсивность и длительность усиленного сокращения гладкомышечных элементов стенки резистивных сосудов ведут к ↑ потребления свободной энергии их миоцитами, что служит стимулом для гипертрофии последних;
- гипертрофия миоцитов стенки сосудов сопротивления служит одной из причин ее утолщения, которое сужает просвет резистивных сосудов;
- сужение сосудов сопротивления придает **высокому уровню ОПСС фиксированный характер и делает АГ необратимой;**
- когда сужение сосудов сопротивления захватывает в соответствующей мере и приводящие артериолы почечных нефронов, **АГ становится не только нейрогенной и связанной с гипертрофией стенок сосудов сопротивления, но и почечной сосудистой артериальной гипертензией.**





Генетические факторы

- патология генов РААС
- полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы
- полиморфизм гена эндотелина-1
- нарушения трансмембранного транспорта ионов Na⁺ и Ca⁺⁺
- инсулинорезистентность
- ↓ количества нефронов и ↓ экскреции натрия

Факторы внешней среды

- чрезмерное потребление соли
- дефицит кальция и магния в диете
- курение
- злоупотребление алкоголем
- ожирение
- психо-эмоциональный стресс
- гиподинамия

+

гиперактивация симпатической нервной системы

инсулино-резистентность ↑ инсулина

дисфункция эндотелия

↓ активности депрессорной системы почек

↑ активности РААС

↓ активности ККС

↓ вазодилатационной активности

↑ вазоконстрикторной активности

- артериальная констрикция
- ремоделирование артерий

↑ ОПСС

- ↑ ОЦК
- ↑ СВ

- снижение эластичности артерий

Эссенциальная артериальная гипертензия

Артериальной гипертензии вследствие беременности

- Физиологическим изменением АД при беременности можно считать его умеренное ↓ в течение первых двух триместров с возвращением АД к исходному уровню в ее последний триместр. Считают, что у больной развилась АГ вследствие беременности, если систолическое давление у нее поднялось от исходного (до беременности) уровня на 30 мм рт. ст., а диастолическое АД — на 15 мм рт. ст. Если до беременности у больной не было АГ, то развитие АГ вследствие беременности констатируют при АД выше, чем 140/90 мм рт. ст.
- **!!АГ в первый и второй триместры беременности обычно представляет собой эссенциальную первичную или вторичную АГ другого генеза, т. е. не связанную с состоянием беременности.**
- **В основе развития АГ, связанной с беременностью, лежит активация ренин-ангиотензинового механизма и ↓ на системном уровне образования и высвобождения простагландинов-вазодилататоров при ↑ синтеза и секреции на уровне всего организма вазоконстрикторов — **тромбоксанов**. **Причина** ↗ нарушение обмена производных арахидоновой кислоты при патогенных сдвигах синтеза стероидов в плаценте.**

Гипертонический криз и принципы его коррекции

- У части больных АГ различного генеза приводит к гипертоническому кризу. Он в первую очередь характеризуется **устойчивым подъемом диастолического АД выше 120–130 мм рт. ст.** Чаще всего гипертонический криз (ГК) представляет собой результат прогрессирования эссенциальной АГ, но может быть обострением почечной сосудистой гипертензии, АГ, связанной с заболеванием паренхимы почек, роста ОПСС вследствие заболеваний, которые поражают стенку сосудов, побочного эффекта адреномиметиков, антидепрессантов и других препаратов.
- При проведении интенсивной терапии больных в состоянии ГК диастолическое АД рекомендуют удерживать в диапазоне 100–120 мм рт. ст.
- При выявлении клинических признаков ишемии мозга и (или) сердца, возникновение которых подтверждают данные специальных исследований, **нужно помнить, что у больных с хронической тяжелой АГ ее может обусловить снижение диастолического АД до уровня меньшего, чем 90 мм рт. ст.!!** В таких случаях целью терапии может быть подъем диастолического АД в диапазоне 100–120 мм рт. ст.

Принципы терапии АГ

Для лечения АГ применяются следующие основные группы препаратов:

- **Диуретики.**
- **Ингибиторы АПФ.**
- **Антагонисты кальция.**
- **β-адреноблокаторы.**
- **Препараты последних поколений других групп (периферические вазодилататоры, открывающие калиевые каналы, альфа-1-адреноблокаторы и др.).**

-
- **Вопросы?**
 - **Спасибо за внимание!**
 - **УСПЕХОВ ВАМ!**