

УДК 616.12-008.331.1+616.13-004.6:616.1

ФУШТЕЙ І.М., ГОЛДОВСЬКИЙ Б.М., МОЧОНІЙ В.О., СІДЬ Є.В.

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕХАНІЗМИ УРАЖЕННЯ СУДИН ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБІ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗІ

Резюме. Гіпертонічна хвороба та атеросклероз — провідні причини серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. Ураження судин при цих захворюваннях має ряд як спільних, так і відмінних механізмів. Як при гіпертонічній хворобі, так і при атеросклерозі мають місце морфологічна перебудова стінки судини та підвищена активність кардіотропних маркерів запальної відповіді. Дослідження цих механізмів дозволяє не тільки вдосконалити прогнозування перебігу гіпертонічної хвороби та атеросклерозу, але й розробити нові підходи до лікування таких хворих, що запобігатиме подальшому прогресуванню змін у судинах.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, атеросклероз, запалення, цитокіни.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають в Україні перше місце серед причин смерті й постійно погіршують показники здоров'я населення [8]. Від артеріальної гіпертензії (АГ) в Україні страждають 29,9 % дорослого населення. Однак існують певні розбіжності між даними офіційної статистики й результатами епідеміологічних досліджень, які показують, що частина хворих із підвищеним артеріальним тиском (АТ) в Україні залишається невиявленою. Підвищення АТ асоціюється з розвитком ішемічної хвороби серця, інсультів, енцефалопатії, серцевої і ниркової недостатності, збільшенням витрат, пов'язаних із розвитком непрацездатності [3, 7].

Як відомо, однією з найактуальніших проблем сучасної кардіології є атеросклероз (АС). Він вважається хронічним захворюванням, пов'язаним із віковими змінами, та має тенденцію до тривалого асимптоматичного прогресування. Атерогенез — постійний, з періодичним загостренням процес пошкодження судин, який відбувається внаслідок порушення холестеринового обміну та змін властивостей судинної стінки [1, 18].

Патогенез АС — це багатофакторний та динамічний процес, тому до цього часу не існує універсальної всеохоплюючої теорії, яка б пояснювала та враховувала всю його багатогранність. На сьогодні існує дві основні гіпотези розвитку й становлення АС: гіпотеза відповіді на ушкодження та ліпідно-інфільтраційна, які не суперечать одна одній і багато в чому доповнюють одна одну при поясненні різних процесів, які спостерігаються при атеросклерозі [4]. Це обумовлює великий інтерес учених до ідентифікації ключових факторів, що сприяють атерогенезу.

На цей час склалося чітке уявлення про АС як мультифакторне захворювання. Протягом останніх десятиліть активно вивчалася роль порушення ліпідного обміну, нейрогуморальних, імунних механізмів патогенезу, конституційно-генетичних передумов розвитку атеросклерозу з метою розробки та подальшого вдосконалення засобів і методів діагностики та профілактики серцево-судинних захворювань [13, 20].

Дисрегуляція імунної системи є складовою частиною прогресування АС, у тому числі в процесі метаморфози доклінічної його стадії в клінічну. Виникнення дисбалансу цитокінової системи сприяє розвитку судинних порушень, що становлять основу атерогенезу: дисфункції ендотелію, вазоконстрикції, перекисного окислення ліпідів, гіперкоагуляції, формуванню й дестабілізації атеросклеротичних бляшок [23].

У літературі недостатньо висвітлене питання особливостей структурних змін судин при співіснуванні двох найважливіших процесів, що вражають судинну систему, — гіпертонічної хвороби (ГХ) та АС. Особливу увагу привертає дослідження виникнення й розвитку АС у хворих на ГХ. Гемодинамічний фактор відіграє важливу роль у механізмах атерогенезу у вигляді ушкоджуючої дії на стінку судини та її ендотелій.

З одного боку, АГ сприяє розвитку АС у зв'язку з такими причинами: підвищенням проникності судинної стінки, гіперплазією внутрішньої обо-

© Фуштей І.М., Голдовський Б.М., Мочоний В.О., Сідь Є.В., 2015

© «Медицина невідкладних станів», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

лонки артерій, схильністю до спастичних їх скорочень, тенденцією до активації згортаючих і пригнічення антикоагулянтних систем крові, що дає підставу припустити у хворих з ГХ ймовірність прихованого перебігу АС. Коливання АТ і деформація артерії створюють додаткові, незалежні фактори, що сприяють процесам дезінтеграції каркасу атеросклеротичної бляшки [9].

З іншого боку, АС і ГХ — це самостійні захворювання. Не в усіх хворих, що мають гіпертонію, виявляється клінічний АС, у свою чергу, АС не завжди супроводжується гіпертонією [20]. Артерії у хворих на ГХ зазвичай потовщені, відбувається збільшення гладком'язової клітинної маси та/або кількості клітин і підвищене накопичення сполучної тканини [13].

При розгляді взаємодії АГ і АС буде найбільш корисним розглянути механізми й наслідки, які є загальними для цих двох захворювань. В основі патогенезу ГХ лежать багатфакторні процеси, які передбачають взаємодію генетичних і екологічних факторів. Тією чи іншою мірою ненормальність регулювання обсягу крові, підвищена вазоконстрикція і ремоделювання артеріальної стінки сприяють розвитку АГ [21].

Потовщення прошарку судинних гладком'язових клітин є однією з ознак АС у великих артеріях [6]. Таким чином, посилення судинного гладком'язового клітинного росту — це одна спільна риса в патогенезі як АС, так і ГХ. Потовщення шару гладенької мускулатури судин впливає значною мірою на ендотелій та його функцію [16].

Нормальна робота ендотелію повинна проявлятися пригнічуючим впливом на ріст клітин гладкої мускулатури судин. Дисфункціональний ендотелій як при АС, так і при ГХ може сприяти росту гладком'язових клітин, що спричиняє звуження просвіту судин [16].

Інша спільна ознака — медіальне потовщення (характерне як при гіпертонії, так і при АС) — збільшення відстані, необхідної для дифузії кисню з просвіту. Зниження парціального тиску кисню, у свою чергу, призводить до неповного окислення і, ймовірно, до підвищення концентрації вільних радикалів, а також до порушення кислотно-основного стану. Радикали будуть сприяти пошкодженню тканин і окисленню ліпідів, з багатьма негативними наслідками [10].

Дослідники припускають, що супероксид-аніони можуть індукувати розвиток гіпертонії в моделях, можливо, за рахунок інактивації ендотеліального оксиду азоту і тим самим зменшення продукції цієї важливої судинорозширювальної сполуки. Втрачається позитивний ефект оксиду азоту, і це сприяє проатеросклеротичним змінам у судинній стінці [10].

Клінічні та епідеміологічні дослідження значною мірою підтримують концепцію, що АГ — це основний фактор ризику розвитку АТ. У великій частини населення підвищені цифри АТ передвіщають майбутню смерть від ішемічної хвороби

серця незалежно від інших факторів ризику, таких як куріння, вік та рівні ліпопротеїдів. Так, у дослідженні MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) систолічний тиск понад 142 мм рт.ст. був пов'язаний з підвищенням ризику серцево-судинної смертності майже в 3 рази, у той час як діастолічний тиск, що перевищує 92 мм рт.ст., збільшує ризик у 2,25 раза [24].

Механізми артеріальної гіпертензії можуть призвести до ряду структурних і функціональних змін у стінці артерії. Нещодавні дослідження, пов'язані з артеріальною гіпертензією та АТ, результати яких було оприлюднено, змістили фокус на підкресленні клітинних і молекулярних механізмів, відповідальних за патологічні зміни, що розвиваються [25]. У подальшому це повинно привести до вдосконалення методів діагностики, поліпшення профілактики та лікування судинних ускладнень артеріальної гіпертензії.

Уже давно встановлений вплив запалення і його медіаторів на зміни судинної стінки, активно досліджується його роль в атерогенезі. Даних про те, що АС — це запальне захворювання, стає все більше останніми роками [2]. Показана також прогностична цінність С-реактивного протеїну (СРП) у розвитку кардіоваскулярних захворювань, а зниження його рівня в крові за допомогою медикаментозної терапії сприяє зменшенню ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень [26].

На асоціацію запалення й артеріальної гіпертензії вказують результати сучасних досліджень [22]. Залишається незрозумілим — АГ це причина чи наслідок системної запальної відповіді?

Дані проспективних досліджень, у яких показано, що в пацієнтів з АГ підвищений рівень факторів запалення, підтверджують гіпотезу про взаємний вплив запалення й гіпертензії. Концентрація СРП, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), Р-селектину та sICAM-1 збільшена в пацієнтів із гіпертонічною хворобою порівняно з нормотоніками, причому за відсутності доведених інших ССЗ [17, 19]. Подібна тенденція була виявлена в пацієнтів із високим нормальним АТ у дослідженні АТТІСА: рівень СРП, ФНП- α і гомоцистеїну був значно вищий у хворих з АТ 120–139/80–89 мм рт.ст. порівняно з групою контролю [11].

У дослідженні the Women's Health Study вченими при обстеженні 20 525 жінок встановлено, що підвищений рівень СРП може свідчити про можливість виникнення АГ в середньому через 7,8 року. Це спостереження підтверджує гіпотезу, що АГ є проявом системної запальної відповіді [15]. Ці дані були доповнені В. Chamarthi та ін. [22], дослідники протягом 11 років спостерігали за чоловіками середніх років. Учені виявили, що хворі з рівнем СРП понад 3,0 мг/л мають високий ризик розвитку АГ порівняно з тими пацієнтами, концентрація СРП у яких не перевищувала 1,0 мг/л.

Досить довго діагностичне значення СРП співвідносили з його рівнем, що перевищує 5 мг/л. При СРП менше ніж 5 мг/л констатували відсутність

системної запальної відповіді, й точне визначення СРП в діапазоні від 1 до 5 мг/л не вважали клінічно значимим. Потім у клінічну практику були впроваджені методики, що дозволяють визначати рівні СРП, які зараз називають базовими. Базовий рівень СРП — це концентрація, яка стабільно визначається у практично здорових осіб, а також у хворих із відсутністю запального процесу або поза загострення захворювання. Саме для визначення базового рівня СРП використовують методи високочутливого аналізу (hsCRP). Референтні значення останнього виявляються в концентрації 0–1,1 мг/л (в середньому 0,14 мг/л) [5]. При концентраціях hsCRP менше ніж 1,0 мг/л ризик судинних ускладнень був мінімальний, при 1,1–1,9 — низький, при 2,0–2,9 — помірний, при більших ніж 3 мг/л — високий. Ці дані підтверджуються результатами Фремінгемського дослідження, у якому рівень hsCRP понад 3 мг/л був пов'язаний з високим ризиком серцево-судинних ускладнень [14].

У деяких роботах виявлена спроба визначити, чи є запалення причиною або наслідком підвищення АТ. Так, у своїй роботі А. Mahmud і J. Feely, досліджуючи поширення пульсової хвилі по великих судинах, виявили асоціації з підвищенням рівня факторів запалення, таких як СРП, інтерлейкіну-6 і ФНП-α. Тим самим передбачається участь запалення у формуванні ригідності судин [12].

У дослідженні L.E. Bautista та ін. показано, що СРП виступає незалежним предиктором виникнення АГ. При цьому факторами ризику названі ФНП-α й інтерлейкін-6 [21].

Чи здатне запалення викликати артеріальну гіпертензію? Наявні на сьогодні докази не пояснюють, чи є запалення саме по собі індуктором структурних і функціональних змін стінки артерій та міокарда. Отже, запалення є важливим предиктором АС та може бути пов'язане з виникненням гіпертонічної хвороби.

Таким чином, з одного боку, АС — це процес поступового локального стенозування коронарних та інших артерій за рахунок утворення та зростання в них атеросклеротичних бляшок, з іншого боку — це комплекс функціональних факторів: регіонарні спазми, тромбоутворення, порушення мікроциркуляції. У патогенезі артеріальної гіпертензії й АС існують механізми й наслідки, які є спільними для цих двох захворювань. В їх основі лежать багатфакторні процеси, які потребують ретельного вивчення. Стан системної запальної відповіді та виникнення й розвиток АС у хворих на гіпертонічну хворобу — цікавий і перспективний напрямок сучасної кардіології, тому необхідні подальші дослідження в цьому плані.

Список літератури

1. Аничков Н.Н. Новые данные по вопросу о патологии и этиологии атеросклероза (артериосклероза) / Н.Н. Аничков // Русский врач. — 1915. — № 8 — С. 184–186; № 9. — С. 207–211.
2. Аронов Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д.М. Аронов, В.П. Луианов // Атеросклероз и дислипидемии. — 2011. — № 1. — С. 48–56.

3. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Асоціація кардіологів України. — К., 2012. — 139 с.

4. Ващенко И.С. Вклад Н.Н. Аничкова в создание холестериновой модели атеросклероза / Ващенко И.С., Чеботарева Е.Г. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — Общество с ограниченной ответственностью «Наука и инновации». — 2012. — Т. 2, № 11. — С. 844.

5. Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилуим. — 2008. — № 2 (21). — С. 37–48.

6. Морфологическая структура атеросклеротических бляшек синуса внутренней сонной артерии и их ультразвуковая характеристика / Т.С. Гулевская, В.А. Моргунов, П.Л. Ануфриев [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2004. — № 4. — С. 68–77.

7. Свіщенко Є.П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи / Є.П. Свіщенко // Український кардіологічний журнал. — 2010. — Додаток 1. — С. 13–15.

8. Свіщенко Є.П. Значення нетрадиційних факторів серцево-судинного ризику для розвитку і прогресування гіпертонічної хвороби / Є.П. Свіщенко, Л.А. Міщенко // Укр. терапевт. журн. — 2011. — № 9. — С. 16–21.

9. Alexander R.W. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective / R. Wayne Alexander // Hypertension. — 1995. — Vol. 25 — P. 155–161.

10. Araujo M. Oxidative stress in hypertension: role of the kidney / M. Araujo, C.S. Wilcox // Antioxidants & redox signaling. — 2014. — Vol. 20 (1). — P. 74–101.

11. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study / C. Chrysoshoou, C. Pitsavos, D.B. Panagiotakos [et al.] // Am. J. Hypertens. — 2004. — Vol. 17. — P. 558–573.

12. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population / M. Nagano, M. Nakamura, K. Sato [et al.] // Atherosclerosis. — 2005. — Vol. 180. — P. 189–195.

13. Buranakitjaroen P. Hypertension audit in clinical practice based in Thailand (HABIT) / P. Buranakitjaroen // Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet. — 2011. — Vol. 94. — P. 57–65.

14. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study / P.W.F. Wilson, M. Pencina, P. Jacques [et al.] // Circulation: cardiovascular quality and outcomes. — 2008. — Vol. 1. — P. 92–97.

15. C-reactive protein and the risk of developing hypertension / H.D. Sesso, J.E. Buring, N. Rifai [et al.] // JAMA. — 2003. — Vol. 290, № 22. — P. 2945–2951.

16. Dal Palu C. Hypertension and atherosclerosis / Dal Palu C. // Journal of human hypertension. — 1996. — Vol. 10. — P. 89–92.

17. Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension / C. Stumpf, S. John, J. Jukic [et al.] // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23. — P. 995–1000.

18. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / Ž. Reiner, A.L. Catapano, G. De Backer [et al.] // Atherosclerosis. — 2011. — Vol. 217. — P. 1–44.

19. Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures / G. Schillaci, M. Pirro, F. Gemelli [et al.] // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 1841–1846.

20. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis / A. Yerramasu, D. Dey, S. Venuraju [et al.] // Atherosclerosis. — 2012. — Vol. 220 (1). — P. 223–230.

21. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension / L.E. Bautista, L.M. Vera, I.A. Arenas [et al.] // J. Hum. Hypertens. — 2005. — Vol. 19. — P. 149–154.

22. *Inflammation and hypertension: the interplay of interleukin-6, dietary sodium, and the renin-angiotensin system in humans* / B. Chamarthi, G.H. Williams, V. Ricchiuti [et al.] // *American journal of hypertension*. — 2011. — Vol. 24 (10) — P. 1143-1148.

23. *Tedgui A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways* / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiological reviews*. — 2006. — Vol. 86 (2). — P. 515-581.

24. *Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial*

(MRFIT) / M. Domanski, G. Mitchell, M. Pfeffer [et al.] // *JAMA*. — 2002. — Vol. 28. — P. 2677-2683.

25. *Visit-to-visit blood pressure variability, carotid atherosclerosis and cardiovascular events in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis* / G. Mancia, R. Facchetti, G. Parati [et al.] // *Circulation*. — 2012. — Vol. 112. — P. 1065-1078.

26. *Willerson J.T. Inflammation as a cardiovascular risk factor* / J.T. Willerson, P.M. Ridker // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109. — P. 2-10.

Отримано 09.09.15 ■

Фуштей И.М., Голдовский Б.М., Мочёный В.А., Сидь Е.В.
ГУ «Запорожская медицинская академия
последипломного образования МЗ Украины»

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Резюме. Гипертоническая болезнь и атеросклероз — главные причины сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в Украине. Поражение сосудов при этих заболеваниях имеет ряд как общих, так и различных механизмов. Как при гипертонической болезни, так и при атеросклерозе имеют место морфологическая перестройка стенки сосуда и повышенная активность кардиотропных маркеров воспалительного ответа. Исследование этих механизмов дает возможность не только усовершенствовать прогнозирование течения гипертонической болезни и атеросклероза, но и разработать новые подходы к лечению таких больных, что предотвратит дальнейшее прогрессирование изменений в сосудах.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, атеросклероз, воспаление, цитокины.

Fushtey I.M., Goldovsky B.M., Mochonyi V.O., Sid Ye.V.
Sl «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate
Education of Ministry of Health of Ukraine», Ukraine

CURRENT VIEW ON VESSEL WALL LESION IN ATHEROSCLEROSIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

Summary. Hypertension and atherosclerosis are the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality in Ukraine. The damage of the blood vessels in these diseases has a number of common and different mechanisms. In cases of both essential hypertension and atherosclerosis there is a morphological rearrangement of the vessel wall and increased activity of cardiotropic markers of inflammatory response. The research study of these mechanisms allows not only improve the prediction of the course of essential hypertension and atherosclerosis, but to develop new approaches of treatment of such patients, which will prevent further progressing of vascular changes.

Key words: hypertension, atherosclerosis, inflammation, cytokines.