

Філософія медицини

УДК: 616.13.002.2-004.6+616.12-008.331.1]-140.8

ИСТОКИ ОДНОЙ СТРАТЕГИИ ДЛЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н. И. Яблuchанский, Н. В. Макиенко, Л. А. Мартимьянова, Н. В. Лысенко, О. Ю. Бычкова
Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

В рамках исследования развития исторического понимания рассмотрены истоки одной стратегии для атеросклероза и артериальной гипертензии у взрослых. Показано, что в их основе лежат одна мишень, во многом одни природа и механизмы нарушений на локальном и системном уровнях, захватывающие холестериновый обмен, нервную регуляцию и порождаемое и модифицируемое ими хроническое воспаление.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеросклероз, артериальная гипертензия, природа, механизмы, диагностика

ВИТОКИ ОДНІЄЇ СТРАТЕГІЇ ДЛЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

М. І. Яблuchанський, Н. В. Макиєнко, Л. О. Мартим'янова, Н. В. Лисенко, О. Ю. Бичкова
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

В рамках дослідження розвитку історичного розуміння розглянуті витoki однієї стратегії для атеросклерозу та артеріальної гіпертензії у дорослих. Показано, що в їх основі лежать одна мішень, багато в чому одні природа та механізми порушень на локальному та системному рівнях, що охоплюють холестериновий обмін, нервову регуляцію і породжене та модифіковане ними хронічне запалення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: атеросклероз, артеріальна гіпертензія, природа, механізми, діагностика

THE ORIGINS OF ONE COMMON STRATEGY FOR ATHEROSCLEROSIS AND HYPERTENSION

N. I. Yabluchansky, N. V. Makienko, L. A. Martimyanova, N. V. Lysenko, O. Yu. Bychkova
V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

The study examined the development of historical understanding of the origins of one strategy for atherosclerosis and hypertension in adults. It is shown that the last are based on a single target, in many ways on a unique nature and violation mechanisms on a local and systemic levels, which involve cholesterolin metabolism, nervous regulation and generated and modified chronic inflammation.

KEY WORDS: atherosclerosis, hypertension, nature, mechanisms, diagnosis

Доказательная медицина, построенная на многоцентровых плацебо контролируемых исследованиях, вовлекающая в свои орбиты тысячи и десятки тысяч пациентов, подтвердила философию, реализованную в госпитальной клинике [1–4]. С первой ласточкой встречаемся в пересмотре Рекомендаций по лечению артериальной гипертензии европейских обществ гипертензии и кардиологии 2007 года, которым их функция ограничена образовательной [5].

Больше всего в кардиологии исследованной, построенных на принципах доказательной медицины, посвящено лечению атеросклероза и артериальной гипертензии. И стали приходить факты, что противоатеросклеротические лекарственные средства эффективны при артериальной гипертензии, а противогипертензивные лекарственные средства эффективны при атеросклерозе [6–9].

Как так может быть, как разные, казалось, болезни лечатся одинаково? Найдено

объяснение в общей мишени для атеросклероза и артериальной гипертензии — сосудистой стенке. Изменившаяся парадигма механизмов атеросклероза с нарушений липидного обмена на нарушения липидного обмена и воспаление с осознанием роли механизмов воспаления в ремоделировании сосудистой стенки при артериальной гипертензии стали хорошей тому базой [10–13].

Но есть еще одно объяснение, почему при атеросклерозе и артериальной гипертензии работают одни и те же лекарства.

Во-первых, атеросклероза не миновать никому — его истоки в раннем детстве, во взрослом возрасте он у каждого, и раз так, артериальная гипертензия у взрослого на все сто на фоне атеросклероза. Во-вторых, все больше данных, что у взрослого артериальная гипертензия может быть одной из клинических манифестаций атеросклероза — бляшка в тех же почечных артериях, ... [14–16].

Авторов идеи атеросклеротической природы так называемой эссенциальной артериальной гипертензии много, но в Советском Союзе первый А. Л. Мясников [17], который писал: «... сочетание гипертонической болезни с атеросклерозом ... настолько часто встречается в практике и так преобладает над «чистыми» формами, что возникает задача рассматривать эти патологические состояния ... в часто встречающемся комплексе».

Артериальная гипертензия при атеросклерозе обусловлена не только нарушениями регуляции в зоне (ах) хронической ишемии, но и простым повышением жесткости подвергнутых атеросклеротическим изменениям стенок артерий, а также дистрофическими и иными нарушениями размещенных в стенках сосудов барорецепторов и всего эндотелиального покрова, также относящихся к ключевым игрокам в контроле артериального давления [18–21].

Как атеросклероз, даже когда он не есть первопричиной артериальной гипертензии, при манифестации стимулирует ее прогрессирование, артериальная гипертензия, единожды возникнув, потенцирует развитие атеросклероза и приближает его исходы [22–25].

Повышенное артериальное давление имеет своим следствием хроническое напряжение артериальной стенки с более ранними и серьезными дистрофическими изменениями — благодатной почвой не только для развития и прогрессирования атеросклероза, но и более раннего развития его осложнений от простой дестабилизации бляшки до генерализованного атеротромбоза [26–28]. Эти изменения в первую очередь возникают в

областях бифуркации артерий.

При повышении артериального давления риск мозговых атак возрастает в 7 раз, развития хронической ишемической болезни сердца — в 4 раза, поражений сосудов конечностей — в 2 раза. И эти данные, следует полагать, занижены [29].

Атеросклероз и артериальная гипертензия, получается, взаимосвязанные, а у взрослых, весьма часто, и неотделимые друг от друга патологические состояния, ключик к разгадке и овладению которыми оказывается общим.

При атеросклерозе и артериальной гипертензии (и не только) факторы риска оказываются одинаковыми. К неконтролируемым относят пол и семейный (наследственный) анамнез (наследственность). Контролируемые факторы риска: высокий холестерин крови, высокое артериальное давление, курение, пассивное тоже, злоупотребление алкоголем, гипергликемии, сахарный диабет, избыточный вес, воспалительные заболевания, низкая физическая активность, психосоциальный дистресс, возраст (биологический) [29–32].

Чем больше здоровья, чем оно качественнее, тем проще и легче с болезнями, атеросклерозом и артериальной гипертензией в первую очередь. Нет факторов риска — больше шансов, что если заболевания разовьются, то в более позднем возрасте, и если разовьются, то будут протекать более легко и более легко поддаваться лечению.

Каждый фактор риска вносит свою лепту в вероятность развития и модифицирует в худшую сторону развитие атеросклероза и артериальной гипертензии.

В отношении артериальной гипертензии предложен замечательный интегральный показатель, учитывающий в себе влияние совокупности имеющихся у пациента факторов риска, так называемый Общий (Глобальный) Кардиоваскулярный Риск (ОКВР). Естественным является его распространение и на пациентов с атеросклерозом, у которых нет на сегодня артериальной гипертензии [29]. Более того, с нашей точки зрения, ОКВР следует переименовать в ОСР — Общий (Глобальный) Соматический Риск просто потому, что все факторы риска атеросклероза и артериальной гипертензии — одновременно и факторы риска других соматических заболеваний.

Оценивать ОКВР и методику его оценки предложено Европейским обществом артериальной гипертензии и Европейским обществом кардиологов. Методика уточнена в рекомендациях 2007 г. по ведению артериальной гипертензии [5].

Атеросклероз — системный процесс, проявления и манифестации которого обусловлены судьбами образующихся при нем атеросклеротических бляшек.

Ядром атеросклеротической бляшки в прямом и переносном смысле являются отложения холестерина под эндотелием сосудов [14, 33, 34].

Холестерин — одна из наиболее важных липидных субстанций, без которого невозможно представить себе клеточные мембраны, равно как некоторые гормоны, другие структуры и функции, саму жизнь.

Неэстерифицированные жирные кислоты связаны с альбумином, остальные липиды — с альфа- и бета-глобулинами, образуя с ними липопротеины. Все они вместе — это хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) или пре-бета-липопротеины, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) или бета-липопротеины, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) или альфа-липопротеины [35–37].

Холестерин — мягкая воскообразная субстанция, как и другие жиры, не растворима в крови. Вместе с другими жирами он транспортируется в клетки и из клеток специальными переносчиками — липопротеинами.

Одна из основных транспортных систем холестерина — ЛПНП. До $\frac{2}{3}$ холестерина крови транспортируется именно ними, и с их нарушениями в значительной мере связывают проблемы атеросклероза [14, 38, 39].

Считается, что условием развития атеросклероза является высокий уровень ЛПНП. Снижение их уровня до последнего времени считалось едва ли не единственным действенным методом решения проблемы атеросклероза.

До $\frac{1}{3}$ холестерина крови транспортируется ЛПВП. Существует точка зрения, что ЛПВП имеют тенденцию транспортировать холестерин обратно из мест отложений в артериях в печень с последующим выведением из организма вообще. Некоторые эксперты даже полагают, что ЛПВП, выводя холестерин из бляшек, замедляют их рост. Поэтому высокая концентрация ЛПВП в крови рассматривается как индикатор низкой вероятности манифестации клинически значимых проявлений атеросклероза.

Понятия «плохого» и «хорошего» холестерина более чем упрощение.

В жизни все сложнее. ЛПНП нужны и важны, как все в природе человека, и «плохими» они, вернее их часть, становятся по генетическим, фенотипическим либо одним и другим обстоятельствам, вместе взятым. Например, во время или после перенесенной инфекции — возможная этиологическая

роль в атерогенезе [14].

Резонный вопрос, почему холестерин ЛПВП обязательно «хороший»? ЛПВП не лишены проблем, подобных ЛПНП. С ними также происходят структурные изменения, гено- и фенотипически детерминируемые, когда «хорошие» функции так «хорошо» они выполнять уже и не могут.

Организм — система целостная. Общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ..., гомоцистеин, многие другие факторы, фетишизированные, возведенные в ранг самых важных, несомненно, играют важную роль в развитии атеросклероза, и здесь нас еще ждут открытия [29].

Для нас же важно, что сами по себе они — только этиологические, но никак не патогенетические.

Отложения под эндотелием холестерина — первый шаг до повреждения и первые признаки повреждения стенки сосудов, за которыми будет развиваться типовая защитно-приспособительная реакция — воспаление [33, 40, 41].

Как явной, очевидной, локальной причиной атеросклероза являются липидные отложения под эндотелием артерий, за локальную причину артериальной гипертензии естественно принять стабильное (на известных временных интервалах) повышение артериального давления (АД) с превышением физиологических нормативов (в покое и при стрессе) и связанные с ним изменения сосудистой стенки [42–45].

Причиной повышения систолического артериального давления (САД) является рост давления выброса крови сердцем, в основе которого лежит повышение скорости и силы сердечного выброса. Это возможно при хронической активации (хронический дистресс) системных и локальных адренергических (симпатическое звено вегетативной нервной системы, мозговое вещество надпочечников, СИФ-клетки миокарда, барорецепторы сосудов, др.) и связанных с ними (ренин-ангиотен-альдостероновая система, вазоактивные пептиды) структур [29].

Повышение диастолического артериального давления (ДАД) в самом начале развития АГ до гипертрофии гладких мышц артерий мышечного и эластомышечного типа связано с хроническим повышенным сосудистым тонусом, в котором значительная роль принадлежит, как оказалось, эндотелию сосудов — ключевому регулятору сосудистых функций.

Эндотелиоциты в числе многочисленных других функций (многосторонняя гуморальная регуляция: тканевой ангиотензин превращающий фермент, эндотелий-зависимый

релаксирующий фактор, др.) как механосенсоры (реакция на напряжение сдвига, как функцию объемной скорости кровотока, вязкости крови, внутреннего диаметра сосуда, др.) локально реализуют нейрогуморальные механизмы в обеспечении кровью кровоснабжаемой ткани [29, 46–50].

Частое долговременное повышение сосудистого тонуса является необходимым и достаточным условием утолщения их стенок с формированием структурных механизмов стойкого повышения периферического сосудистого сопротивления, с которым ассоциируется высокое ДАД. От этих процессов неотделимы дистрофические изменения сосудов — самые первые признаки повреждения, за которым неизбежно следует типовая защитно-приспособительная реакция, получившая название воспаления. Как и при атеросклерозе [29].

Изменения сосудистой стенки при артериальной гипертензии — благодатная почва для развития и прогрессирования атеросклероза, как и изменения сосудистой стенки при атеросклерозе такая же почва для развития и прогрессирования артериальной гипертензии [14, 51–54].

Атеросклероз и артериальная гипертензия имеют общую мишень — артериальную стенку. Здесь пересекаются «интересы» их механизмов, и этим объясняется, почему при этих состояниях работает одна стратегия [29].

Не менее важно, что атеросклероз и артериальная гипертензия, как любые иные патологические состояния, реализуются в целостном организме и обеспечиваются одними системными явлениями, регуляцией, прежде всего, которая одна на случай здоровья и болезни тоже.

Если при атеросклерозе все начинается с нарушений метаболизма и отложений липидов с ранним повреждением сосудистой стенки и присоединением воспаления, на определенных этапах развития артериальной гипертензии нарушения метаболизма и повреждения стенок сосудов с присоединением воспаления также становятся неизбежными [26, 36, 55–57].

Не только этиологию, но и патогенез атеросклероза до последнего времени связывали исключительно в нарушениями метаболизма холестерина. Понадобилось почти двести лет, чтобы после впервые высказанной Rauey гипотезы о существовании связи между атеросклерозом и воспалением страсти улеглись и в ее справедливости перестали сомневаться [14].

В знаменитой Robbins Pathologic basis of disease (2000), по которой учится большин-

ство врачей Запада, декларируется: «Атеросклероз есть хронический воспалительный ответ артериальной стенки, инициированный некоторыми формами повреждения эндотелия». Слабость этого определения в сужении понимания атеросклеротического воспаления до «...ответа артериальной стенки...», когда воспаление на самом деле есть системное явление, сила — в признании атеросклероза воспалением [33].

Ключевым в атеросклеротическом воспалении многими считается снижение рецепторного поглощения клетками липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Его прямые следствия — накопление в крови и тканях, прежде всего в стенке артериальных сосудов, ЛПНП с дефицитом в клетках эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот. На снижение поступления в клетки эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот в них компенсаторно синтезируются собственная, но только эйкозатриеновая кислота, и как результат, — не противовоспалительные, но провоспалительные лейкотриены.

Накапливающиеся в избыточном количестве ЛПНП могут быть метаболизированы, главным образом, через фагоцитоз моноцитами крови и тканей (макрофаги, купферовские клетки печени). Для этого необходимо их предварительное модифицирование с последующим возможным связыванием иммуноглобулинами [14, 29]. Этот процесс требует участия нейтрофильных лейкоцитов, которые через «метаболический взрыв» (возможен при достижении в крови критического числа нейтрофилов) высвобождают большое число активных радикалов, участвующих в реакциях перекисного окисления липидов.

Именно этими реакциями, системой компонента, изменением числа связанных с рецепторами сиаловых кислот, в конечном итоге, обеспечивается окисление накапливаемых в крови липопротеинов.

В лизосомах моноцитов происходит деградация этих структур, но гидролизироваться они не могут. Для этого требуется, чтобы на мембране моноцитов имелись соответствующие рецепторы. Негидролизированные структуры накапливаются вначале в лизосомах, далее занимают цитоплазму моноцитов («пенистые» клетки), нарушают функции и, в конечном итоге, предопределяют их гибель [22, 26, 58–60].

Провоспалительные лейкотриены и продукты аутолиза погибших клеток — хорошая основа для развития и самоподдержания атеросклеротического воспалительного процесса, если принять во внимание «притягательность» артериальной стенки для ЛПНП.

Именно в стенке артерий эластического и мышечного типов они преимущественно накапливаются, и именно здесь разворачиваются самые важные в атеросклерозе события [14].

Причин несостоятельности системы ЛПНП много. Одна из распространенных — нарушение соотношения числа апопротеинов apoB-100 с числом других структур ЛПНП. Другие возможные причины несостоятельности связаны с проблемами рецепторов, вторичных переносчиков, модификацией ЛПНП в крови и тканях самыми разными факторами. В том числе и обсуждаемым ниже инфекционным фактором [29, 61, 62].

Преобладание в крови ЛПНП-а — проявление приобретенной, и ЛПНП-в — генетически детерминированной (гомо-, гетерозиготной) дислиппротеинемии. Риск приобретенной дислиппротеинемии связан с генетическими проблемами иммунологического и/или метаболического гомеостазиса.

Одна из наиболее важных фаз «локального» (в артериальных сосудах) атеросклеротического воспаления, с которым связаны формирование, развитие и исходы атеросклеротической бляшки, это клеточные реакции. Они формируют пролиферативный пул на месте воспаления и фактически создают всю конструкцию атеросклеротической бляшки [14].

Клетки эти не «местного» происхождения и мигрируют в зону интереса по механизмам положительного хемотаксиса.

Факторами положительного хемотаксиса выступают продукты распада разрушенных «пенистых» моноцитов, а также секретируемые ими и эндотелиоцитами интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, др. цитокины. Первыми на них реагируют моноциты, лимфоциты и, частично, нейтрофилы крови, гладкомышечные клетки артериальных сосудов. Задача цитокинов не ограничивается хемоаттрактантными свойствами, они еще стимулируют синтез гепатоцитами белков острой фазы [14, 29, 57].

Аттрактантами для воспалительных клеток являются также отложения в сосудах самих модифицированных ЛПНП, которые, к тому же, могут регулировать экспрессию генов для колонистимулирующего фактора макрофагов. Это способствует увеличению воспалительного ответа в сосудистой стенке.

В свою очередь специфические медиаторы воспаления повышают связывание ЛПНП с эндотелием и гладкомышечными клетками, усиливают транскрипцию гена рецептора ЛПНП. Получается, воспалительный цикл, модификация липопротеинов и дальнейшее атеросклеротическое воспа-

ние в сосудистой стенке являются «заложниками» модифицированных ЛПНП.

Локальное отложение холестерина в стенке артерии запускает далеко не локальные процессы, суть которых и есть воспаление [13, 27, 29, 63].

Проллиферативный пул клеток атеросклеротической бляшки претерпевает фазовые изменения. Наиболее ранние и короткоживущие — нейтрофилы, базофилы, эозинофилы (тучные клетки в тканях), далее моноциты (макрофаги), фибробласты, иммунокомпетентные Т- и В-лимфоциты (плазматические клетки), гладкомышечные клетки. Функция первых — «утилизация» продуктов разрушения на месте повреждения и остальных — формирование, созревание и организация соединительнотканного остова бляшки.

Нейтрофилы, моноциты, иммунокомпетентные клетки приходят на место повреждения из периферической крови. Они или их предшественники (для иммунокомпетентных, ряда других клеток) имеют костномозговое происхождение. Такой же природы оказываются и фибробласты, в которые трансформируются мигрирующие сюда по хемотаксису костномозговые полипотентные клетки-предшественницы [11, 14].

В атеросклеротическом процессе, конструировании отдельно взятой атеросклеротической бляшки «задействована» вся система клеток крови, начиная со стволовых клеток. Воспаление не есть местная реакция.

Стволовые клетки — мишень для вирусов, и еще на этом этапе они могут модифицировать через из изменения развитие атеросклероза, в особенности что касается его клинической манифестации и развития самых разных осложнений. Если атеросклероз — рождение новых и драматичный жизненный цикл каждой бляшки с опасностью катастрофических последствий разрушения, становится очевидной роль в его исходах качества воспалительного процесса [14, 33].

Для долгой качественной жизни воспаление на уровне бляшек должно быть стабилизирующим, при обязательном участии других компенсаторных механизмов.

Атеротромбоз — один из наиболее тяжелых вариантов атеросклероза. Его причина в разрушении эндотелиальной части (покрышки) атеросклеротических бляшек, когда их оголяющиеся (раневые) поверхности обязательно будут покрываться тромбами [9, 27].

Клиническое значение атеротромбоз приобретает, когда тромбообразование, естественное и необходимое в заживлении оголившейся бляшке, по каким-либо причинам нарушается, и образующиеся тромбы

утрачивают частично или полностью заместительную на время реэндотелизации бляшки функцию с вытекающими последствиями.

Наиболее частый вариант осложненного атеротромбоза — низкая адгезия формирующегося тромба к поврежденной сосудистой стенке, рыхлые тромботические образования со способностью к тромбозу и тромбоэмболии. Потому при атеротромбозе нужно бояться не фибринообразования, но нарушений в фибринообразовании. Сам же уровень гиперфибриногенемии является маркером тяжести атеросклероза и должен нацеливать на контроль за качеством тромбообразования в подвергшихся разрушению бляшках.

При атеротромбозе нужно бояться не атеротромбоза, но нарушений в атеротромбозе [14].

С атеросклеротической бляшкой связаны локальные нарушения кровообращения, вплоть до фатальных, с исходом в инфаркт миокарда, мозговой инсульт, гангрену конечностей, внезапную смерть [7, 53, 64, 65].

В атероматозных повреждениях артерий, равно как и других тканях, находят разные микробы, наиболее часто стрептококк, стафилококк, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*. Притом, что повышенный титр антител к этим организмам используют даже как предвестник осложнений атеросклеротического процесса, прямого доказательства, что они вызывают атеросклеротические повреждения, нет. Тем не менее, присоединение микробной инфекции утяжеляет атеросклероз [29].

Притом, что атеросклероз судьба и его не избежать никому, до клинических проявлений дело доходит далеко не всегда. С одной стороны, играют роль высокие компенсаторные возможности нашего организма. С другой, для клинической манифестации атеросклероза необходимы не просто гено- и фенотипическая предрасположенность, но и благоприятные условия для их реализации, равно как и нарушения системных механизмов лежащего в его основе воспалительного процесса [27, 32, 34, 57, 59].

При эссенциальной артериальной гипертензии нарушения регуляции, как источник высокого артериального давления, считаются первичными, в иных случаях они вторичные [3, 6, 18, 43].

Какая бы артериальная гипертензия не была, вторичная или первичная, в ней всегда присутствуют зримо в тех или иных вариантах нарушения регуляции.

К гемодинамическим факторам, определяющим уровень артериального давления, относятся сердечный выброс и сосудистое сопротивление. Сосудистое сопротивление в

аорте и артериях эластического типа обеспечивается за счет вязко-упругих свойств их стенок и в артериях мышечного типа — за счет мышечного тонуса. С возрастом из-за атеросклеротических, главным образом, изменений стенок сосудов сосудистое сопротивление повышается [12, 18, 34].

Нейрогуморальная регуляция артериального давления сосредоточена в двух основных системах: кратковременного действия (адаптационная, пропорциональная) и длительного действия (интегральная).

Ключевыми являются барорецепторные рефлексы и почечный эндокринный контур, представленный юктагломерулярным аппаратом (ренин, эритропоэтин), интерстициальными клетками мозгового вещества и нефроцитами собирательных трубок (простагландины), калликреин-кининовой системой, клетками APUD-системы (серотонин). В результате взаимодействия ренина с плазменным белком α_2 -глобулином (тетрадекапептид — субстрат ренина, ангиотензиногеном) образуется ангиотензин I (декапептид), который под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II. АПФ находится также в адвентиции крупных сосудов. АТ₁-рецепторы на мембранах гепатоцитов и клеток окстагломерулярного аппарата почек опосредуют механизмы обратной отрицательной связи в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [3, 24, 38, 42, 43].

Помимо циркулирующей в крови (эндокринной системы) имеются местные системы ренин — ангиотензин АП, оказывающие аутокринные («на себя») и паракринные («на соседние клетки») влияния. Местные системы способны оказывать длительное воздействие на резистивные сосуды, изменяя периферическое сопротивление и диастолическое артериальное давление.

Воздействие ангиотензина II на баланс натрия и жидкой среды организма считается одной из важнейших функций в системах длительного действия и обеспечивается как его непосредственным влиянием на почечные каналы, так и опосредованным усилением секреции альдостерона клетками клубочкового слоя коры надпочечников [29].

При артериальной гипертензии с повреждением внутривисцеральных механизмов для удаления с мочой равновеликого (со здоровыми лицами) количества натрия и воды требуется более высокое артериальное давление. Как результат, артериальная гипертензия стабилизируется с переключением внутривисцеральных механизмов на более высокий уровень регуляции, в силу чего и происходит задержка натрия и воды.

В развитии артериальной гипертензии всегда придавалось значение психосоциальному фактору с реализацией в хронический психосоматический дистресс. Психосоматический фактор является в большинстве случаев инициирующим, и после развития артериальной гипертензии включаются (другие) механизмы самоподдержания высокого артериального давления [14, 27].

Допускается, однако, что первичная артериальная гипертензия может быть следствием и проявлением дисбаланса в различных отделах мозга с повышением центральной симпатической активности. Его причиной стать, например, дефект синтеза норадреналина в соответствующих нейронах мозга.

Большое значение в развитии артериальной гипертензии принадлежит местной — тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Эта система имеет сродство, в первую очередь, к эндотелию, с местными дистрофическими, а значит и воспалительными изменениями миокарда и стенок сосудов с исходом в фиброзирование и склерозирование [38, 42, 43]. Все это является важным фактором не только устойчивого повышения артериального давления, но и повреждения органов-мишеней с развитием их (органной) недостаточности.

Важная роль принадлежит эндотелию, стойкая дисфункция которого, закономерная при атеросклерозе, становится дополнительным важным фактором устойчивой вазоконстрикции как одного из механизмов артериальной гипертензии. Эндотелиоциты в избытке вырабатывают прессорные эндотелины, совместно с ангиотензином-II и тромбоксаном A₂ опосредующие вазоконстрикторные реакции и подавляющие депрессорные простагландины [12, 43, 45].

Вовлечение в механизмы артериальной гипертензии воспалительных путей на сегодня доказано. Компоненты ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы, и не только, стимулируют на местном уровне провоспалительные молекулы, такие как циклооксигеназу-2, макрофагальный хемоаттрактантный протеин-1, фактор некроза опухоли-альфа. Последние рекрутируют из депо синусов костного мозга колониеобразующие клетки, активируют многие формы лейкоцитов крови и тканей. Эти клетки формируют пролиферативный пул воспаления, в отягощенных условиях выступающий важным фактором соединительнотканного замещения подвергающихся дистрофии и деструкции стенок артериальных сосудов, сосудов и органоспецифичных тканей мозга, миокарда, почек, других органов-мишеней [29].

Пересечение рисков и причинных факторов, в значительной мере общие механизмы, от уровня мишени — сосудистой стенки до характера участия регуляторных систем и типовых пато-, саногенетических процессов, делает комбинацию атеросклероза и артериальной гипертензии фатальной, когда риски утяжеления течения обеих состояний, появления жизнеопасных осложнений и неблагоприятных исходов резко возрастают [15, 18, 27, 42, 66–70].

Как, найдя коронарный, каротидный, любой другой клинически манифестировавший атеросклероз, мы должны подумать об атеросклерозе как системном явлении [14, 34, 64], точно так же у взрослого, поставив диагноз артериальной гипертензии, мы должны обязательно подумать об атеросклерозе и начать работу с пациентом с расчета общего кардиоваскулярного риска.

Атеросклероз и артериальная гипертензия имеют настолько много общего, и они настолько часто комбинируются друг с другом, что просто по-другому в подходах к их диагностике и лечению не подойти, как с позиций одной стратегии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В. Н. Лекарственное лечение артериальной гипертензии / В. Н. Коваленко, Е. П. Свищенко, Л. В. Безродна; под редакцией чл.-корресп. АМН Украины, проф. В. Н. Коваленко // Библиотека практикующего врача. — 2004. — № 1. — 75 с.
2. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. проф. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка. — К.: Асоціація кардіологів України, 2007. — 128 с.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure dependent and effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system // J Hypertens. — 2007. — Vol. 23. — P. 951—958.
4. Golomb B. A. Reduction in Blood Pressure With Statins: Results From the UCSF Statin Study, a Randomized Trial / B. A. Golomb, J. E. Dimsdale, H. L. White, J. B. Ritchie, M. H. Criqui // Arch Intern Med. — 2008. — Vol. 168. — P. 721—727.
5. Mancia Giuseppe. «2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)» / Mancia Giuseppe [et al.] // Eur Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 1462—1536.

6. Волков В. И. Артериальная гипертензия и атеросклероз / В. И. Волков // Режим доступа до ресурсу : http://www.medicus.ru/cardiology/spec/?cont=article&art_id=3284.
7. Дзяк Г. В. Артериальная гипертензия. Принципы и тактика лечения / Г. В. Дзяк, Л. И. Васильева, А. А. Ханюков. — Днепропетровск, 2000. — 52 с.
8. Duprez D. A. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation : a clinical review / D. A. Duprez // *J Hypertens.* — 2006. — Vol. 24 (6). — P. 983—991.
9. Grundy S. M. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / Grundy S. M., Cleeman J. I., Merz C. N., Brewer H. B. Jr. et al. // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. 227—239.
10. Hadjiev D. I. Antihypertensive treatment with cerebral hemodynamics monitoring by ultrasonography in elderly hypertensives without a history of stroke may prevent or slow down cognitive decline. A pending issue / D. I. Hadjiev, P. P. Mineva // *Med Hypotheses.* — 2011 March. — Vol. 76 (3) — P. 434—7.
11. Kim S. H. Monocyte chemoattractant protein-1 is related to metabolic syndrome and homocysteine in subjects without clinically significant atherosclerotic cardiovascular disease / S. H. Kim, J. W. Lee, J. A. Im, H. J. Hwang // *Scand J Clin Lab Invest.* — 2011 Feb. — Vol. 71 (1) — P. 1—6.
12. Poldermans D. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension / D. Poldermans, R. Glazes, S. Kargiannis, M. Wernsing [et al.] // *Clin Ther.* — 2007. — Vol. 29 (2). — P. 279—289.
13. Roman A. O. Hypertension as a biological marker of systemic atherosclerotic disease / A. O. Roman, S. M. Badilla, A. A. Dussaubat // *Rev Med Chil.* — 2010 March. — Vol. 138 (3). — P. 346—51.
14. Яблчанский Н. И. Атеросклероз судьба? Бросаем вызов! / Н. И. Яблчанский // Режим доступа до ресурсу : <http://meteopathy.ru/meteorprofilaktika-i-meteoterapiya/ateroskleroz-sudba-brosaem-vyzov/>
15. Dilic M. Cerebrovascular events : correlation with plaque type, velocity parameters and multiple risk factors / M. Dilic, M. Kulic, S. Balic [et al.] // *Med Arh.* — 2010. — Vol. 64 (4). — P. 204—7.
16. Juonala Markus. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults : The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / Juonala Markus, Kähönen Mika, Laitinen Tomi, Hutri-Kähönen Nina, Jokinen Eero, Taittonen Leena [et al.] // *European Heart Journal.* — 2008. — Vol. 29 (9). — P. 1198—1206.
17. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз / А. Л. Мясников. — М. : Медицина, 1965. — 589 с.
18. Маколкин В. И. Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — одно из условий единого подхода к терапии / В. И. Маколкин // *Артериальная гипертензия.* — 2005. — Т. 11, № 2. — С. 17—21.
19. Bae H. J. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics / [H. J. Bae, J. Lee, J. M. Park, O. Kwon, J. S. Koo, B. K. Kim, D. K. Pandey] // *Cerebrovasc Dis.* — 2007. — Vol. 24 (4). — P. 355—360.
20. Lakoski S. G. The relationship between inflammation, obesity and risk for hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / S. G. Lakoski, M. Cushman, D. S. Siscovick [et al.] // *J Hum Hypertens.* — 2011 Febr. — Vol. 25 (2). — P. 73—9.
21. Schnabel R. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection / R. Schnabel, M. G. Larson, J. Dupuis [et al.] // *Hypertension.* — 2008 June. — Vol. 51 (6). — 1651—7.
22. Дзяк Г. В., Коваль Е. Л. Атеросклероз и воспаление / Г. В. Дзяк, Е. Л. Коваль // *Пробл. старения и долголетия.* — 1999. — № 3. — С. 316—326.
23. Яблчанский Н. И. Атеросклероз больше чем воспаление / Н. И. Яблчанский // *Medicus Amicus.* — 2002. — № 1. — Режим доступа до журн. : <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=1x1-5-7cfdgi-9-14-15-18-19-21-22-24-25bc-28-29-30-37-40-41ade-44x1>.
24. Canzanella V. J. Predictors of blood pressure response to the angiotensin receptor blocker candesartan in essential hypertension / V. J. Canzanella, E. Baranco-Pryor, F. Rahbari-Oskoui, G. L. Schwartz [et al.] // *Am J Hypertens.* 2008. — Vol. 21 (1). — P. 61—66.
25. Poredos P. Interrelationship between peripheral arterial occlusive disease and carotid atherosclerosis / P. Poredos // *E-journal of Cardiology Practice.* — 2003. — Vol. 2, № 3.
26. Давыдовский И. В. Атеросклероз как проблема возраста / И. В. Давыдовский — *Геронтология.* — М. : Медицина, 1966. — С. 204—218.
27. Яблчанский Н. И. Вдоль обрыва, по-над пропастью... / Н. И. Яблчанский // Режим доступа до ресурсу : <http://meteopathy.ru/meteoapтека/vdol-obryva-po-nad-propastyu/>
28. Hunt S. A. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) : developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation : endorsed by the Heart Rhythm Society / S. A. Hunt, W. T. Abraham, M. H. Chin, A. M. Feldman [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 154—235.

29. Яблчанский Н. И., Макиенко Н. В. Атеросклероз и артериальная гипертензия : две болезни — одна стратегия / Н. И. Яблчанский, Н. В. Макиенко // Режим доступа до ресурсу : <http://meteopathy.ru/meteokniga/ateroskleroz-i-arterialnaya-gipertenziya-odna-strategiya-dlya-dvux-boleznej-2/>
30. Ardoin S. P. Laboratory markers of cardiovascular risk in pediatric SLE : the APPLE baseline cohort / [S. P. Ardoin, L. E. Schanberg, C. Sandborg et al.] // *Lupus*. — 2010 Oct. — Vol. 19(11). — P. 1315—25.
31. Birjmohun R. S. Apolipoprotein A-II is inversely associated with risk of future coronary artery disease / R. S. Birjmohun, G. M. Dallinga-Thie, J. A. Kuivenhoven, E. S. Stroes [et al.] // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116(18). — P. 2029—2035.
32. Flegar-Mestrić Z. C-reactive protein level in severe stenosis of cerebral arteries / Flegar-Mestrić Z., Vrhovski-Hebrang D., Preden-Kereković V., Perkov S. [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. — 2007. — Vol. 23(5—6). — P. 430—434.
33. Яблчанский Н. И. Коронарный синдром / Н. И. Яблчанский // *Medicus Amicus*. — 2001. — № 1. — Режим доступа до журн. : <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x331-7c-9-10-12-13-16-18-19-21-22-23-26-28-32-37-38-39-40-41abop-44x1>
34. Kitagawa K.; OSACA2 Study Group. Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high-risk patients. Results of the Osaka Follow-Up Study for Carotid Atherosclerosis 2 (OSACA2 Study) / Kitagawa K., Hougaku H., Yamagami H., Hashimoto H., Itoh T. [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. — 2007. — Vol. 24(1). — P. 35—42.
35. Амосова Е. Н. Гиполипидемическая терапия при ишемической болезни сердца / Е. Н. Амосова // *Український кардіологічний журнал*. — 2002. — № 6. — С. 13—18.
36. Лутай М. І., Лисенко А. Ф. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України / М. І. Лутай, А. Ф. Лисенко. — Київ, 2008. — 64 с.
37. Brunzell J. D. Clinical practice. Hypertriglyceridemia / J. D. Brunzell // *N Engl J Med*. — 2007. — Vol. 357(10). — P. 1009—1017.
38. Brinkley T. E. Plasma oxidized low-density lipoprotein levels and arterial stiffness in older adults : the health, aging, and body composition study / T. E. Brinkley, B. J. Nicklas, A. M. Kanaya [et al.] // *Hypertension* 2009 May. — Vol. 53(5). P. 846—52.
39. Frikke-Schmidt R. Common clinical practice versus new PRIM score in predicting coronary heart disease risk / Frikke-Schmidt R., Tybjaerg-Hansen A., Schnohr P., Jensen G. B., Nordestgaard B. G. // *Atherosclerosis*. — 2010 Dec. — Vol. 213(2) — P. 532—8.
40. Jude E. B. Peripheral arterial disease in diabetes a review / E. B. Jude, I. Eleftheriadou, N. Tentolouris // *Diabet Med*. — 2010 Jan. — Vol. 27(1) — P. 4—14.
41. Konishi M. Pericardial fat inflammation correlates with coronary artery disease / Konishi M., Sugiyama S., Sato Y. [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2010 Dec. — Vol. 213(2). — P. 649—55.
42. Визир В. А., Березин А. Е. Роль блокады ренин-ангиотензиновой системы в современной стратегии модуляции кардиоваскулярного риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // *Новости медицины и фармации. Артериальная гипертензия*. — 2007. — № 229. — С. 13—17.
43. Grandi A. M. Effects of dual blockade of Renin-Angiotensin system on concentric left ventricular hypertrophy in essential hypertension : a randomized, controlled pilot study / A. M. Grandi, F. Solbiati, E. Laurita, A. M. Maresca [et al.] // *Am J Hypertens*. — 2008. — Vol. 21(2). — P. 231—237.
44. Lee H. Y., Oh B. H. Aging and arterial stiffness / H. Y. Lee, B. H. Oh // *Circ J*. — 2010 Nov. — Vol. 74(11). — P. 2257—62.
45. Schrader L. I. IL-6 deficiency protects against angiotensin II induced endothelial dysfunction and hypertrophy / L. I. Schrader, D. A. Kinzenbaw, A. W. Johnson, F. M. Faraci, S. P. Didion // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2007. — Vol. 27(12). — P. 2576—2581.
46. Schauer I. E. CREB downregulation in vascular disease : a common response to cardiovascular risk / I. E. Schauer, L. A. Knaub, M. Lloyd [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2010 Apr. — Vol. 30(4). — P. 733—41.
47. Strazzullo P. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials / P. Strazzullo [et al.] // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49. — P. 792—798.
48. Tissot A. C. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study / A. C. Tissot, P. Maurer, J. Nussberger [et al.] // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371. — P. 821—827.
49. Umemura T. Aging and hypertension are independent risk factors for reduced number of circulating endothelial progenitor cells / T. Umemura, J. Soga, T. Hidaka [et al.] // *Am J Hypertens*. — 2008 Nov. — Vol. 21(11). — P. 1203—9.
50. Yu Y. Effects of an ARB on endothelial progenitor cell function and cardiovascular oxidation in hypertension / Y. Yu, N. Fukuda, E. H. Yao, T. Matsumoto [et al.] // *Am J Hypertens*. — 2008. — Vol. 21(1). — P. 72—77.
51. Arca M., Gaspardone A. Atorvastatin efficacy in the primary and secondary prevention of cardiovascular events / M. Arca, A. Gaspardone // *Drugs*. — 2007. — Vol. 67. — P. 29—42.

52. Boros C. A. Early determinants of atherosclerosis in paediatric systemic lupus erythematosus / C. A. Boros, T. J. Bradley, M. M. Cheung [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* — 2011 May. — Vol. 29 (3). — P. 575—81.
53. Lehman S. J. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification : the Framingham Heart Study / S. J. Lehman, J. M. Massaro, C. L. Schlett, C. J. O'Donnell, U. Hoffmann, C. S. Fox // *Atherosclerosis.* — 2010 June. — Vol. 210 (2). — P. 656—61.
54. Чазова И. Е. Лечение дислипидемий у больных с артериальной гипертонией / [И. Е. Чазова и соавт.] // *Тер. Архив.* — 2007. — Т. 79, № 4. — С. 53—57.
55. Meuwese M. C. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals : the EPIC-Norfolk Prospective Population Study / M. C. Meuwese, E. S. Stroes, S. L. Hazen, J. N. van Miert [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P. 159—165.
56. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics // *Cerebrovasc Dis.* — 2007. — Vol. 24 (4). — P. 355—360.
57. Rivera J. J. Relation of plasma lipoprotein levels with low-grade inflammation in white men without clinical evidence of myocardial ischemia / J. J. Rivera, K. Nasir, C. Campbell, J. A. Carvalho, R. S. Blumenthal, R. D. Santos // *Am J Cardiol.* — 2007. — Vol. 100 (3). — P. 450—454.
58. Kosmidou I. Statin treatment and 3' polyadenylation of eNOS mRNA / I. Kosmidou, J. P. Moore, M. Weber, C. D. Searles // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2007. — Vol. 27 (12). — P. 2642—2649.
59. Onat A. «Atherogenic index of plasma» (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events / Onat A., Can G., Kaya H., Hergenc G. // *J Clin Lipidol.* — 2010 March. — Vol. 4 (2). — P. 89—98.
60. Roy B. Association of optimism and pessimism with inflammation and hemostasis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / B. Roy, A. V. ez-Roux, T. Seeman, N. Ranjit, S. Shea, M. Cushman // *Psychosom Med.* — 2010 Febr. — Vol. 72 (2). — P. 134—40.
61. Sarzani R. Carotid artery atherosclerosis in hypertensive patients with a functional LDL receptor-related protein 6 gene variant / R. Sarzani, F. Salvi, M. Bordicchia [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* — 2011 Febr. — Vol. 21 (2). — P. 150—6.
62. Tsekouras Y. E. A single bout of brisk walking increases basal very low-density lipoprotein triacylglycerol clearance in young men / Y. E. Tsekouras, A. E. Yanni, D. Bougatsas, S. A. Kavouras, L. S. Sidossis // *Metabolism.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1037—1043.
63. Owczarek A. Chronic inflammation in patients with acute coronary syndrome and chronic kidney disease / A. Owczarek, M. Babinska, B. Szygula-Jurkiewicz, J. Chudek // *Kardiolog Pol.* — 2011. — Vol. 69 (4). — P. 388—93.
64. Clement D. L. Leg ischaemia : a marker for coronary and carotid artery disease / D. L. Clement // *E-journal of Cardiology Practice.* — 2002. — Vol. 1, № 1.
65. Kroger K. Management of patients with peripheral arterial disease in primary care : a cross-sectional study in Germany / K. Kroger, M. Schwertfeger, D. Pittrow, C. Diehm // *Int J Clin Pract.* — 2010 June. — Vol. 64 (7). — P. 875—84.
66. See R. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis : the Dallas Heart Study / R. See, S. M. Abdullah, D. K. McGuire, A. Khera [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2007. — Vol. 50 (8). — P. 752—759.
67. Shimano H. Obesity and atherosclerosis / H. Shimano // *Nihon Rinsho.* — 2009 Febr. — Vol. 67 (2). — P. 333—7.
68. Strauss E. Smoking enhances the decrease of adiponectin level in patients with coronary artery disease, carriers of MTHFR 677T and PON1 55M alleles / E. Strauss, A. Radziemski, J. Gluszek, A. Pawlak // *Przegl Lek.* — 2010. — Vol. 67 (10). — P. 859—65.
69. You T. H. Correlation between myocardial ischemia and carotid atherosclerosis in hypertensive patients / T. H. You, Y. Q. Lu, Z. J. Tian, Y. L. Zhou, T. Wang // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* — 2010 Febr. — Vol. 30 (2). — P. 311—4.
70. Berry J. D. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease : the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis / J. D. Berry, K. Liu, A. R. Folsom [et al.] // *Circulation.* — 2009 Jan. 27. — Vol. 119 (3) — P. 382—9.