

ПЕРЕДОВАЯ

© ДЗИЗИНСКИЙ А.А. — 2011
УДК 616.13-004.6

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Александр Александрович Дзизинский

(Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, ректор — д.м.н., проф. В.В. Шпрах, кафедра терапии и кардиологии, зав. — чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. А.А. Дзизинский)

Резюме. Проведен анализ собственных и литературных данных о взаимосвязи атеросклероза и артериальной гипертензии. На основании сопоставления этиологических факторов, клинко-патогенетических связей, включая медико-генетические и молекулярно-клеточные, а также принципов и методов лечения атеросклероза и артериальной гипертензии, сделано следующее заключение. В системе принятой классификации атеросклероз и артериальная гипертензия в настоящее время являются самостоятельными заболеваниями, однако в их развитии, прогрессирувании и последствиях больше общего, чем раздельного. Это предопределяет необходимость и перспективность разработки новой стратегии и тактики лечения атеросклероза и артериальной гипертензии, а также целого ряда других заболеваний, входящих в сердечно-сосудистый континуум.

Ключевые слова: атеросклероз, артериальная гипертензия, этиология, патогенез, сердечно-сосудистый континуум.

ETIOLOGICAL AND CLINICOPATHOGENETIC INTERCONNECTION OF ATHEROSCLEROSIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

A.A. Dzizinsky

(Irkutsk State Institute for Postgraduate Medical Education)

Summary. The analysis of the own and literary data about interconnection of atherosclerosis and arterial hypertension has been conducted. On the basis of comparison of etiologic factors, clinicopathogenetic communications, including medico-genetic and molecular-cellular ones, as well as the principles and methods of treatment of atherosclerosis and arterial hypertension, the following conclusion has been done. In the system of the accepted classification atherosclerosis and arterial hypertension are now independent diseases, but in their development, progressing and consequences there are more general, than separate. This predetermines the necessity and availability of working out the new strategy and tactics of treatment of atherosclerosis and arterial hypertension, and also a variety of other diseases entering into a cardiovascular continuum.

Key words: atherosclerosis, arterial hypertension, etiology, pathogenesis, cardiovascular continuum.

Еще в начале XX века известный французский клиницист Huchard (1910) высказал идею, что повышение артериального давления (АД) предшествует развитию атеросклероза сосудов и обозначил артериальную гипертензию (АГ) как состояние «пресклероза». В этом термине сливаются в сущности узловые проблемы взаимоотношений атеросклероза и АГ. В таком понимании гипертензия выдвигается как раннее, функциональное состояние, которое неизбежно сливается воедино с атеросклерозом. Не было бы пресклероза, не было бы и склероза сосудов. Однако в последующие годы в нашей стране под влиянием работ Н.Н. Аничкова (1915) и Г.Ф. Ланга (1938) эти две патологии (гипертоническая болезнь и атеросклероз) начали рассматриваться как самостоятельные заболевания [1, 5].

Последняя попытка рассмотреть атеросклероз и гипертоническую болезнь в их тесной взаимосвязи была сделана А.Л. Мясниковым (1965) в его фундаментальном труде, посвященном этим заболеваниям [7]. В заключение проведенного анализа автор отмечает, что «...сочетание гипертонической болезни с атеросклерозом и связанной с ним коронарной недостаточностью

настолько часто встречается в практике и преобладает над «чистыми» формами, что возникает задача рассматривать эти патологические состояния не только в их типичном изолированном виде, но и в часто встречаемом комплексе» и далее «...в общепатологическом, эпидемиологическом, этиологическом отношении обе формы (гипертоническая болезнь и атеросклероз) настолько близки друг к другу, что создается убеждение в их близости, если не в единстве».

Идеи взаимосвязи атеросклероза и артериальной гипертензии в настоящее время побудили многочисленные клинко-эпидемиологические, медико-генетические и экспериментальные исследования, проведенные во второй половине XX века, во многих странах мира, которые продемонстрировали, что между артериальной гипертензией и атеросклерозом существуют тесные как прямые, так и не прямые причинно-следственные связи [3, 8, 10].

Во-первых, АГ и АГ относятся к мультифакториальным заболеваниям и имеют общие факторы риска их развития (табл. 1).

Во-вторых, установлена клинко-патогенетическая взаимосвязь между этими патологиями. АГ напрямую способствует развитию и прогрессированию атеросклероза и связанных с ним осложнений. Артериальная гипертензия является важнейшим прогностическим фактором развития инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, общей и сердечно-сосудистой смертности. В свою очередь, наличие у больного с АГ ишемической болезни сердца (коронарного атеросклероза), независимо от ее формы (стенокардия, инфаркт миокарда и др.) рассматривается как ассоциированное заболевание, в значительной мере влияющее на

Таблица 1
Факторы риска атеросклероза и артериальной гипертензии

Общие	Присущие атеросклерозу	Присущие Гипертензии
Наследственная предрасположенность Пол Возраст Психосоциальные стрессы Курение Гиподинамия Ожирение Сахарный диабет	Атерогенные дислипидемии Артериальная гипертензия	Избыточное потребление соли Злоупотребление алкоголем



общий высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ (WHO/ISH, 1999, ESH/ESC, 2003). Убедительно доказано, что стабильное снижение АД сопровождается снижением сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом и АГ [14].

В-третьих, взаимосвязь атеросклероза и АГ прослеживается и в клинко-генетических исследованиях [3, 4, 9]. Известно, что атеросклероз и АГ относятся к группе мультифакториальных заболеваний. Это большая группа заболеваний человека, обусловленная взаимодействием генетических и средовых факторов, причем, те и другие многочисленны. Генетическая отягощенность по атеросклерозу и АГ наследуется полигенно, т.е. наследуемый признак является результатом совместного действия более чем одного гена. Такие признаки передаются по наследству, однако для их проявления требуется присутствие определенных аллелей нескольких (многих) локусов. Медико-генетические исследования, свидетельствующие о взаимосвязи атеросклероза и АГ, подтверждаются и на геномном уровне [9, 10]. Сейчас интенсивно изучается наследственный полиморфизм генов-кандидатов, предрасполагающих к развитию атеросклероза и АГ. Кандидатные гены — это гены, в которых описан функционально значимый структурный полиморфизм, который может влиять на развитие и течение какого-либо заболевания, в данном случае атеросклероза и артериальной гипертензии. Для атеросклероза выделено 12 кандидатных генов, а для артериальной гипертензии — 17 генов. Самое интересное состоит в том, что семь из них являются общими как для АТ, так и АГ. К ним относятся гены ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента, эндотелиальной синтазы оксид азота, эндотелина-1, фактора некроза опухоли α , фактора свертывания 13 и липазы липопротеинов. Это соответствует сложившемуся в медицинской генетике представлению о том, что в развитии мультифакториальных заболеваний, к которым относятся АТ и АГ имеет значение полиморфизм не одного-двух генов, а целого комплекса генов различных предрасполагающих факторов.

В-четвертых, общим ключевым патогенетическим звеном изменения морфо-функционального состояния сосудов (ремоделирования) у больных АТ и АГ является эндотелиальная дисфункция. За последние три десятилетия существенно расширились и углубились наши знания о роли эндотелия в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы [16, 13, 17, 18]. Оказалось, что эндотелий выполняет не только барьерную функцию, обеспечивает гладкость и несмачиваемость внутренней поверхности сосудов, а также избирательную проницаемость различных веществ из крови в ткани (на уровне капилляров) и в сосудистую стенку (на уровне крупных и мелких сосудов). Эндотелий имеет фундаментальное значение в модуляции сосудистого тонуса и поддержания структуры сосудистой стенки. В физиологических условиях эндотелий обеспечивает адекватную вазодилатацию, подавляет рост гладкомышечных клеток, угнетает активацию и адгезию тромбоцитов, подавляет свертывающую активность крови, препятствует

воспалительным процессам, в основе которых лежит активация и адгезия лейкоцитов. Эндотелий — это конечное звено полифункциональной нейро-гуморальной системы управления сердечно-сосудистой системы (тонуса и структуры сосудистой стенки). Для этого эндотелий обладает способностью воспринимать сигналы из протекающей крови и секретировать целый ряд биологически активных веществ (медиаторов).

На поверхности эндотелиальных клеток, обращенных в просвет сосуда, расположены многочисленные рецепторы, воспринимающие различные химические агенты, которые поступают с кровью, в том числе к ангиотензину-II, ангиотензиногену, ренину, гистамину, серотонину, брадикинину, плазмину, аденозиндифосфату, ацетилхолину и др. Кроме веществ, имеющих в плазме крови, эндотелий тесно взаимодействует с форменными элементами пристеночного тока крови — тромбоцитами и лейкоцитами. Эндотелий постоянно подвергается внутрисосудистому давлению крови, его поверхность испытывает воздействие самого тока крови — ламинарного в норме и турбулентного при патологии, что оказывает влияние на биофизическое состояние мембран эндотелиальных клеток, их проницаемость и в конечном итоге на процессы внутриклеточного метаболизма.

Клетки эндотелия секретируют более 20 биологически активных веществ (медиаторов) противоположно направленного действия: факторы, влияющие на сосудистый тонус: вазодилаторы (оксид азота, брадикинин, простациклин и др., натрийуретический пептид С) и вазоконстрикторы (ангиотензин II, эндотелины, тромбоксан A_2 , супероксидный анион); факторы клеточного роста: активаторы (ангиотензин II, основной фактор фибробластов, эндотелины и др.) и ингибиторы (оксид азота, простациклин, брадикинин); факторы гемостаза и тромболизиса: протромботические (активатор ингибитора плазминогена, фактор Виллебранда) и антитромботические (оксид азота, тканевой активатор плазминогена); медиаторы воспалительных реакций: активаторы (супероксидный анион, фактор некроза опухоли- α) и ингибиторы (оксид азота).

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) рассматривается как дисбаланс между медиаторами эндотелия, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов. Эндотелиальная дисфункция — системная патология, сопряженная с нарушениями микроструктуры и секреторной функции эндотелиальных клеток, одной наиболее значимых систем сосудистого русла.

Наиболее типичными, стандартными проявлениями эндотелиальной дисфункции являются:

- повышение проницаемости эндотелиальной выстилки для плазмы и форменных элементов крови;
- нарушение вазомоторики с преобладанием вазоконстрикции и снижением релаксации сосудов;
- увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов и моноцитов на эндотелии;
- изменение регуляции роста клеток сосудов — усиление пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, снижение регенерации эндотелиоцитов, апоптоз;
- снижение антитромботических свойств эндотелиальной выстилки.

Указанные нарушения эндотелий-зависимых процессов являются ключевыми звеньями в развитии целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний и состояний и, в первую очередь, атеросклероза и артериальной гипертензии (рис. 1). Эти представления вписываются в концепцию сердечно-сосудистого континуума (cardiovascular continuum), предложенную Dzau и Braunwald (1991) (рис. 2) [11].

Дисфункция эндотелия у больных атеросклерозом и АГ развивается под влиянием факторов риска, представленных в таблице 1 и рассматривается как интегральный индекс воздействия совокупности этих факторов. Эндотелиальная дисфункция может рассматриваться



Рис. 2. Эндотелиальная дисфункция в континууме сердечно-сосудистых заболеваний

как «окончательный риск факторов риска», и, вероятно, как «барометр» сосудистого здоровья [19].

Ключевая роль ЭД в формировании атеросклеротической бляшки (атерогенезе) может быть схематично представлена в следующем виде. Повышение проницаемости эндотелия как отражение ЭД способствует проникновению и накоплению в интима атерогенных липопротеинов (нативных и модифицированных ЛПНП), а также тромбоцитов, моноцитов и гладкомышечных клеток (ГМК). Проникшие липопротеины фагоцитируются моноцитами и ГМК, которые превращаются в пенистые клетки. Вокруг них накапливаются гликозаминогликаны, образуя липидные полосы (пятна). Дальнейший рост липидных полосок сопровождается распадом пенистых клеток с накоплением внеклеточного холестерина и лизосомальных ферментов. Это в свою очередь активирует клеточно-фиброзные реакции, что приводит к дальнейшему проникновению и накоплению моноцитов и ГМК, избыточному синтезу коллагена и протеогликанов и, в конечном итоге, формированию вокруг липидного ядра фиброзно-мышечной оболочки, т.е. образованию атеросклеротической (фиброзной) бляшки.

Важнейшим фактором ЭД в развитии атеросклероза является дисбаланс между эндотелиальными вазодилататорами и вазопрессорами и, в первую очередь, между оксидом азота и ангиотензином-II. Оксид азота, как известно, обладает вазопротекторным действием, обеспечивая вазодилатацию, ингибицию факторов роста (эндотелия, ГМК, моноцитов), ингибицию адгезии и агрегации тромбоцитов на эндотелии и взаимодействие лейкоцитов с эндотелием. Напротив, ангиотензин-II обуславливает вазоконстрикцию, активацию факторов риска, индукцию экспрессии эндотелина, стимуляцию ингибитора плазминогена и активацию окисления. Дисбаланс факторов роста с преобладанием активаторов (ангиотензин-II, основной фактор роста фибробластов, эндотелин, инсулин-связанный фактор, супероксидный анион) способствуют росту и накоплению клеток, непосредственно участвующих в атерогенезе и, в первую очередь, ГМК и фибробластов. Наконец, дисбаланс медиаторов окисления и антиокисления ведет к развитию оксидативного стресса с накоплением свободных радикалов O_2 в самом эндотелии, моноцитах, ГМК. Это неизбежно приводит к изменению в биохимизме и структуре сосудистой стенки. Все эти дисбалансы имеют прямое отношение к формированию атеросклеротической бляшки.

Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль практически на всех стадиях развития атеросклероза, но наибольшее значение она имеет на ранней (формирование бляшки) и поздней (атеротромбоз) стадиях заболевания.

Подтверждением ключевой роли ЭД в развитии атеросклероза служат многочисленные клинические наблюдения о том, что дисфункция эндотелия предше-

ствует атеросклерозу, имеет тесную связь с факторами риска и восстанавливается после их коррекции.

В начальном периоде развития АГ наибольшее значение имеет нарушение вазомоторики с преобладанием вазоконстрикции и снижением релаксации сосудов. Ведущее значение в развитии этого компонента ЭД имеет нарушение баланса между эндотелиальными вазодилататорами и вазоконстрикторами. В этом дисбалансе лидирующее значение также имеет изменение «оксид азота» — ангиотензина-II, о чем говорилось выше. Для стабилизации и прогрессирования АГ ведущее значение имеет ремоделирование резистивных сосудов (мелких артерий и артериол). Ремоделирование сердечно-сосудистой системы — это изменение ее структуры, геометрии и функции. Ремоделирование начинается как адаптивный процесс на изменение условий гемодинамики (повышение АД) и активацию нейрогуморальных систем (симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой). При АГ ремоделированию подвергаются все сосуды, независимо от их размера. Основные изменения состоят в утолщении комплекса интима/медиа и увеличении образования коллагена и эластина в меди с неизбежным снижением эластических свойств сосудов.

На уровне резистивных сосудов это проявляется гипертрофией и гиперплазией ГМК, что ведет к уменьшению просвета сосуда, увеличению соотношения стенки/просвет, гиперплазией фибробластов с накоплением в стенке сосуда коллагена, т.е. фиброза. В далеко зашедшей стадии развивается типичное для АГ изменение — артериолосклероз. Это способствует стабилизации и прогрессированию самой АГ, снижению сосудистого резерва, т.е. развитию ишемии в органах-мишенях, гипертрофии и перегрузке миокарда с последующей сердечной недостаточностью.

В крупных артериях отмечается гипертрофия клеток и накопление внеклеточного матрикса, что сопровождается уменьшением эластичности и податливости сосудистой стенки и служит основой развития и прогрессирования атеросклероза. В развитии ремоделирования сердечно-сосудистой системы ведущее значение имеет дисбаланс между эндотелиальными вазодилататорами и вазопрессорами, а также между активаторами и ингибиторами факторов роста и медиаторами окисления и антиокисления. Как видим и в развитии АГ ведущее значение имеют те же факторы ЭД, что и в атерогенезе, что еще раз подчеркивает их тесные взаимосвязи на всех этапах их патогенеза.

Влияние АГ на возникновение и дальнейшее развитие АТ обусловлено не столько повышением артериального давления *per se*, сколько патогенетическими механизмами самой гипертонии, в частности общностью клеточных и молекулярных изменений, происходящих в сосудистой стенке при этих заболеваниях (ЭД, лейкоцитарной инфильтрацией, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток, повышенным образованием соединительнотканного матрикса и др.).

Представление об атеросклерозе и гипертонии, а также других заболеваниях, входящих в сердечно-сосудистый континуум, с позиций эндотелиальной дисфункции открывает новые перспективы в лечении этих широко распространенных болезней человека.

В-пятых, общность АТ и АГ прослеживается и в современной терапии этих заболеваний, в частности, в целях, задачах и методах лечения. Основная цель лечения АТ и АГ состоит в снижении сердечно-сосудистого риска и замедлении прогрессирования этих заболеваний. Основные методы лечения — коррекция факторов риска и медикаментозное воздействие на ключевые звенья их патогенеза. Большинство факторов риска, как указывалось выше, являются общими, как для АТ, так и для АГ. В настоящее время из 7 групп лекарственных средств, предназначенных для лечения АГ и ИБС, 5 групп являются общими, то есть они используются для лечения обоих заболеваний (табл. 2).

Таблица 2

Лекарственные препараты для лечения ИБС и АГ

Общие	ИБС	АГ
БАБ БМКК ИАПФ Дезагреганты Статины	Нитраты	Диуретики

Проведенный анализ современных данных по этиологии и патогенезу АТ и АГ позволяет сделать следующее заключение.

АТ и АГ в системе принятой классификации болезней человека в настоящее время являются самостоятельными заболеваниями.

Однако, в развитии, прогрессировании и последствиях этих заболеваний больше общего, чем раздельного.

Это предопределяет необходимость и перспективность разработки новой стратегии и тактики лечения АТ и АГ, а также целого ряда заболеваний, входящих в сердечно-сосудистый континуум.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Н.Н. Новые данные по вопросу патологии и этиологии атеросклероза. // Русский врач. — 1915. — №8. — С. 184-186; № 9. — С. 207-211.
2. Бойцов С.А. Взаимосвязи артериосклероза, атеросклероза и артериальной гипертензии — старый вопрос в свете новых данных. // Тер. архив. — 2009. — № 12. — С. 5-11.
3. Бочков Н.П. Генетика в современной кардиологии. // Вестник РАМН. — 2004. — № 5. — С. 7-13.
4. Дзизинский А.А., Пузырев В.П. Наследственность и атеросклероз. — Новосибирск: Наука, 1977. — с.
5. Ланг Г.Ф. Болезни системы кровообращения. — Ленинград: Медгиз, 1938. — с.
6. Маколкин В.И. Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — одно из условий единого подхода к терапии. // Артер. Гипертензия. — 2005. — Т. 11. — № 2. — с. 90-94.
7. Мясников А.А. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. — М.: Медицина, 1965. — с.
8. Подзолков В.И., Булатов В.А. и др. Лечение артериальной гипертензии и ИБС: две болезни — единый подход. // Русский мед. журнал. — 2003. — Т. 11. №28. — С. 1568-1572.
9. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. — М.: Наука, 1997. — 223 с.
10. Шляхто Е.В., Беркович О.А., Моисеева О.М. Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции. // Вест. РАМН. — 2004. — №10. — С. 50-52.
11. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. // Am.Heart. J. — 1991. — Vol. 121 (4Pt 1). — P. 1244-1263.
12. ESH/ISH. European Society of Hypertension/European of Cardiology. Guidelines for management of arterial hypertension. // J. Hypertens. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011-1053.
13. Furghott R., Zawadzki J. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. // Nature. — 288. — P. 373-376.
14. Hollander W. Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. // Amer. J. Cardiol. — 1976. — №6. — P. 786-800.
15. Huchard H. Maladies du Coeur. Arteriosclerosis. — Paris, 1910.
16. Moncada S., Gryglewski R., Butings A. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. // Nature. — 1976. — Vol. 263. — P. 663-665.
17. Palmer R., Ferrige A., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxind factor. // Nature. — 1987. — Vol. 327. — P. 524-526.
18. Vanhoutte P.M. Edited by Endothelium — Dependent Hyperpolarizations. — Amsterdam, 1999.
19. Vita J.A., Keaney J.F. Endothelial function: abarometer for cardiovascular risk. // Circulat. — 2002. — Vol. 106. — P. 640-642.
20. WHO/ISH. World Health Organisation/International Society of Hypertension. Guidelines for Management of Hypertension. // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17. — P. 151-183.

Информация об авторе: 664079, Иркутск, м-н Юбилейный, 100, ИГИУВ, e-mail: therapy@prodiagnosi.com
Дзизинский Александр Александрович — заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., член-корр. РАМН