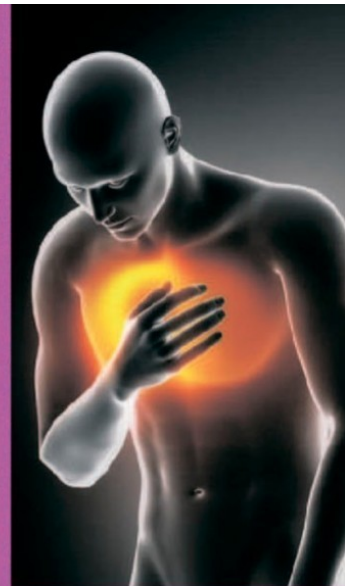


С.Н. Маммаев
Н.Б. Ханмурзаева
С.Б. Ханмурзаева



ВОСПАЛЕНИЕ при артериальной гипертензии (монография)



Саида Ханмурзаева

**Воспаление при артериальной
гипертензии. Монография**

«ЛитРес: Самиздат»

2017

Ханмурзаева С. Б.

Воспаление при артериальной гипертензии. Монография /
С. Б. Ханмурзаева — «ЛитРес: Самиздат», 2017

В работе проведено подробное исследование содержания про- и противовоспалительных показателей в крови больных артериальной гипертензией. Изучены закономерности изменения маркеров воспаления при различных степенях артериальной гипертензии и риске поражения органов-мишеней. Оценена динамика маркеров воспаления на фоне антигипертензивной терапии.

© Ханмурзаева С. Б., 2017

© ЛитРес: Самиздат, 2017

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой одну из основных причин инвалидности и преждевременной смерти жителей экономически развитых стран. В Российской Федерации (РФ) ССЗ являются лидирующей причиной смертности, значительно опережая онкологические и инфекционные заболевания и травмы [14].

Одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы является эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), или гипертоническая болезнь. Термин «гипертоническая болезнь», предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 году, характеризует хроническое заболевание, основным проявлением которого является артериальная гипертензия (АГ), не связанная с наличием патологических процессов, известных как причина повышения артериального давления (АД). АГ является важнейшим фактором риска таких сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как ишемическая болезнь сердца (ИБС: стенокардия напряжения и инфаркт миокарда – ИМ), мозговой инсульт (МИ), атеросклероз периферических артерий, сердечная недостаточность, а также хронической болезни почек. АГ в сочетании с избыточным весом, нарушением углеводного обмена и инсулинорезистентностью, нарушением обмена пуриновых оснований составляет метаболический синдром (МС).

В 2003 году Международное общество гипертонии в рамках Всемирной организации здравоохранения (the World Health Organization International Society of Hypertension) определило АГ как стабильное повышение АД до 140/90 мм рт. ст. и выше [236]. Под ЭАГ принято понимать хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого является АГ, не связанная с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными и в современных условиях часто устраняемыми причинами (так называемая симптоматическая АГ). Только в 5-10% случаев удаётся выявить причину повышения АД, в остальных случаях этиология гипертонии остаётся неизвестной и выставляется диагноз ЭАГ.

ЭАГ остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено как широким распространением данного заболевания (почти половина взрослого населения РФ имеет повышенный уровень АД), так и тем, что ЭАГ является важнейшим фактором риска (ФР) ССЗ – ИМ и МИ, главным образом определяющих высокую смертность населения. По данным Р.К. Whelton [234], в США около 20-30% населения страдают АГ. В России этот показатель ещё выше. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в РФ», распространенность АГ среди населения за последние 10 лет остаётся стабильной и составляет около 40% [44]. В связи с прогнозируемым увеличением доли пожилого населения в ближайшие десятилетия, распространённость ССЗ и АГ в последующие годы будет возрастать [38]. Несмотря на стартовавшую Программу и возрастающую осведомлённость населения о проблеме АГ, мерах профилактики и лечения этого заболевания, доля пациентов с неконтролируемыми показателями АД остаётся высокой [41, 43]. Принимают антигипертензивные препараты только 59,4% больных АГ, из них достигают целевых значений только 21,5% пациентов [25].

Несмотря на высокую распространённость ЭАГ, её причина в большинстве случаев остаётся неизвестной. В отношении механизмов развития ЭАГ в настоящее время получено огромное количество фактических данных, которые становится все сложнее увязать в рамках единой патогенетической теории [33].

В основе патофизиологии ЭАГ лежит взаимодействие между генетическими факторами и факторами окружающей среды. Так, данные исследований, выполненных на животных моделях, а также популяционных исследований показали, что в 30-70% случаев изменение АД обусловлено генетическими факторами [46, 110, 112, 117, 160, 233], в том числе вариантами генов, кодирующих про- и противовоспалительные медиаторы [3, 28]. С другой стороны, фак-

торы образа жизни (употребление алкоголя, погрешности в диете и т.д.) также способствуют развитию АГ [171].

Практически во всех случаях АГ у взрослых имеет место повышение системного сосудистого сопротивления, что предполагает наличие сосудистого компонента в патогенезе заболевания. Исходя из этого, оправданным является применение вазодилатирующих антигипертензивных препаратов, таких как блокаторы кальциевых каналов. Почечные механизмы также вовлечены в патогенез АГ, приводя к задержке натрия и воды в организме, что обуславливает применение диуретиков и препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) при АГ. Наконец, нельзя исключить влияние центральной и вегетативной нервной системы на регуляцию АД путём усиления симпатических влияний на сосуды, поэтому оправданным также является применение адrenoблокаторов и препаратов центрального действия при АГ [21].

Несмотря на большое количество данных, свидетельствующих о вовлечении в патогенез АГ различных органов и систем, единый механизм, связывающий все звенья, остаётся неясным. В последнее время взгляд исследователей устремлён на роль системного и местного воспаления в патогенезе ЭАГ [34, 36, 70, 137, 230]. Результаты экспериментов с использованием моделей АГ свидетельствуют о накоплении клеток иммунной системы, преимущественно лимфоцитов и макрофагов, в адвентиции и периваскулярной жировой ткани в значительно большей степени по сравнению с остальной висцеральной жировой тканью. Подобные гистологические изменения выявлены также при других ССЗ, включая ожирение и атеросклероз [94]. Также в моделях АГ у животных описаны инфильтраты воспалительных клеток в периваскулярном пространстве нефрона и изменения микроглии (аналога макрофагальных клеток) головного мозга при АГ [111].

Воспалительные процессы могут вызывать изменения функции миокарда, увеличение периферического сопротивления и нарушение почечных механизмов контроля уровней электролитов плазмы и объёма циркулирующей крови. Кроме того, воспалительные факторы могут играть роль в развитии дисфункции эндотелия и атерогенезе. В экспериментах с участием моделей АГ у животных показано, что «выключение» функции макрофагов и Т-лимфоцитов способствовало предотвращению развития АГ и ремоделирования сосудов [111].

Реакция воспаления при различных заболеваниях обусловлена активацией иммунной системы. Первой линией иммунного ответа на различные повреждающие факторы является «включение» нативного неспецифического звена, проявляющееся активацией эндотелиальных клеток, экспрессией молекул клеточной адгезии на их поверхности и миграцией нейтрофилов и моноцитов в очаг повреждения. Нейтрофилы и макрофаги синтезируют хемоаттрактанты (хемокины) – вещества, способствующие миграции в очаг воспаления других иммунных клеток, а также активные формы кислорода, оказывающие прямое повреждающее действие на патоген. В число синтезируемых макрофагами молекул входят провоспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ) – 1 и ИЛ–6, а также monocyte chemoattractant protein – 1 (MCP-1), стимулирующий миграцию моноцитов в сосудистую стенку.

Эффекты нативного иммунного звена неспецифичны. Адаптивная иммунная система, напротив, высокоспецифична. Антиген-презентирующие клетки (дендритные клетки и макрофаги) захватывают патогены и презентуют их фрагменты Т- и В-лимфоцитам. В-лимфоциты участвуют в иммунной реакции посредством синтеза специфических антител, в то время как Т-хелперы способствуют дальнейшей стимуляции и активации макрофагов посредством синтеза разнообразных цитокинов, а цитотоксические лимфоциты секретируют цитотоксические цитокины. Т-хелперы 1 типа характеризуются секрецией таких провоспалительных цитокинов, как интерферон-гамма (ИФН- γ) и фактор некроза опухолей – альфа (ФНО- α), Т-хелперы 2 типа – ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. Секретируемые цитокины участвуют в активации воспалительной реакции. Так, ИФН- γ индуцирует синтез клетками различных хемокинов, включая interferon-

inducible protein – 10 (IP-10), являющийся хемоаттрактантом для моноцитов, Т– и NK-лимфоцитов. Описана также минорная субпопуляция лимфоцитов – Т-хелперы, продуцирующие ИЛ-17, активирующие неспецифический нейтрофильный и макрофагальный воспалительный ответ [53].

В отсутствие чужеродных патогенов иммунная система может активироваться в ответ на появление модифицированных протеинов организма, включая продукты окисления и гликирования белков, гликопротеидов и др. В норме избыточная воспалительная реакция в ответ на собственные антигены подавляется лимфоцитами с регуляторными свойствами, в первую очередь регуляторными Т-лимфоцитами, которые подавляют функцию антиген-презентирующих клеток и эффекторных Т-лимфоцитов, а также В-клеток. Регуляторные Т-лимфоциты выполняют свою функцию посредством контактных механизмов, синтеза цитотоксических агентов, а также цитокинов ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста- β [123].

Воспалительное повреждение почечной паренхимы представляется важнейшим фактором в патогенезе АГ [119]. Такие факторы, как повышение тонуса симпатoadреналовой системы, врождённая недостаточность нефронов и повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови могут вызывать почечную вазоконстрикцию, ишемию паренхимы почек и её повреждение. В ответ на повреждение ткани развивается инфильтрация почечного интерстиция воспалительными клетками [187], главным образом, макрофагами и Т-лимфоцитами [54, 207]. Также может увеличиваться содержание циркулирующих нейтрофилов, выделяющих активные формы кислорода [129]. В ряде исследований показаны изменённые чувствительность к хемоаттрактантам и способность нейтрофилов к адгезии у пациентов с АГ [68, 69, 174]. Аналогично получены данные о повышенной секреции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6) макрофагами у пациентов с АГ [86]. Исследователи предположили, что именно ангиотензин II является ключевым фактором, активирующим моноциты при ЭАГ. Клетки воспаления выделяют различные хемокины и медиаторы воспаления, протеазы и активные формы кислорода, способствующие дальнейшему повреждению почечной паренхимы [186]. Механизмы повреждения, связанные с оксидативным стрессом, также различны. С одной стороны, гомоцистеин может способствовать увеличению скорости укорочения теломер в эндотелиальных клетках в ответ на оксидативный стресс [239]. С другой стороны, выделяемые окислители локально инактивируют сосудистый релаксирующий фактор – монооксид азота (NO), вызывая почечную вазоконстрикцию и способствуя повышению системного АД [157, 237]. Уменьшение содержания NO может также способствовать накоплению клеток воспаления в ткани почек. Напротив, введение L-аргинина (предшественника NO) в исследовании J.J. Morrissey с соавторами [164] приводило к уменьшению моноцитарной инфильтрации почечной паренхимы и уменьшению выраженности локального фиброза. По данным аутопсии, признаком ЭАГ может служить воспалительная инфильтрация как артерий, так и почечного тубулоинтерстиция [102, 119]. Эндотелиальная дисфункция и пролиферация клеток меди афферентных артериол приводят к развитию ишемии клубочков.

Склероз внутрпочечных артериол и междольковых артерий является более частой находкой у лиц с АГ по сравнению с лицами с нормальным АД [163, 220]. Таким образом, помимо повреждения почечного тубулоинтерстиция, склероз прегломерулярных сосудов может являться причиной задержки натрия почками и увеличения объёма циркулирующей крови, что является одним из звеньев патогенеза АГ [120].

Гиперактивация РААС при ЭАГ, помимо увеличения объёма циркулирующей крови и ремоделирования артериальной стенки, ассоциирован с активацией воспалительной реакции. Подавление эффектов РААС фармакологически с использованием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) приводит к значимому уменьшению адгезии моноцитов к эндотелию у пациентов с ЭАГ [216].

Активация тромбоцитарного каскада и каскада коагуляции рассматривается как возможный механизм поражения органов-мишеней (ПОМ) при АГ [67, 78, 224].

Эндотелий является не просто границей между кровью и тканями. Сосудистый эндотелий является важным органом, регулирующим сосудистый тонус, воспалительную реакцию, процессы коагуляции [97, 101]. Эндотелиальная дисфункция является важным компонентом таких состояний, как АГ, атеросклероз и МС, в основе которых лежит системный воспалительный процесс. Повышенное АД является повреждающим фактором для сосудистого эндотелия, что, в свою очередь, может запускать системный воспалительный ответ. С другой стороны, иммунокомпетентные клетки обладают прямой и опосредованной способностью активировать и повреждать эндотелиальные клетки. Т-хелперы координируют иммунный ответ путем межклеточных контактных взаимодействий и секреции цитокинов, которым отводится особая роль в развитии сосудистого повреждения [29]. Следует отметить, что до конца не изучена причинно-следственная связь эндотелиальной дисфункции и АГ.

Показано, что различные провоспалительные медиаторы играют роль в патогенезе АГ. Однако на настоящий день до конца не ясно, является ли повышение их уровня причиной или следствием повышенного уровня АД. Повышение АД может вызывать провоспалительные и прокоагулянтные изменения. Продемонстрировано, что при ЭАГ имеет место увеличение содержания тканевых и системных провоспалительных медиаторов (компонентов РААС, эндотелиальных молекул адгезии, хемокинов, цитокинов, тканевых факторов) [74, 210, 246].

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.