

## Традиционные представления и новые данные о природе гипертонической болезни

Е.П. Свищенко

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипертоническая болезнь, артериальное давление, повышение, патогенез, поражение почек, натрийурез, воспалительный процесс, С-реактивный белок

Причина высокого артериального давления (АД) может быть установлена только у 5–10 % пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В остальных случаях этиология остается неизвестной, и гипертензия определяется как «первичная», или «эссенциальная». Термин «эссенциальная гипертензия» появился в те времена (начало прошлого века), когда повышение АД расценивалось как реакция, направленная у индивидуума на улучшение перфузии тканей («эссенциальная» – значит нужная, необходимая). Нет нужды говорить, что термин этот неудачен – гипертензия не только не является нужной и необходимой, но и чревата развитием сердечной недостаточности, геморрагического инсульта, фибрилляции предсердий, нефропатии, а ее устранение (нормализация АД) улучшает прогноз и увеличивает продолжительность жизни больных. Поэтому некоторые зарубежные авторы предпочитают использовать термин «первичная» гипертензия, вместо «эссенциальная». Укоренившееся в странах бывшего СССР название «гипертоническая болезнь», по-видимому, в наибольшей степени отражает суть этого состояния. Тем не менее, термин «эссенциальная гипертензия» широко используется в зарубежной литературе, и в этой статье, цитируя ее, мы не будем менять терминологию.

Несмотря на многочисленные исследования, выявить причину повышения АД у больных гипертонической болезнью (ГБ) не удастся. Как отметил один из наиболее авторитетных исследователей в этой области N. Kaplan, «опубликованы сотни статей, описывающих работу тысяч исследователей, потративших много миллионов долларов, но патогенез первичной гипертензии

остается таким же неуловимым и загадочным, как всегда».

Основную роль в развитии ГБ отводят сосудам и почкам. Появившаяся в 1872 г. гипотеза Cull и Sutton о повреждении артериол как основной причине системной вазоконстрикции и стабильного повышения АД нашла развитие в работах Folkow, который через 100 лет обосновал эту гипотезу экспериментальными данными, продемонстрировавшими уменьшение диаметра мелких сосудов, увеличение соотношения в них стенка / просвет и повышение системного сосудистого сопротивления как основную особенность эссенциальной гипертензии, расценивая структурно-функциональные изменения в сосудах как причину повышения АД [10].

В соответствии с другой гипотезой, в основе повышения АД лежит поражение почек, а изменения в сосудах носят вторичный характер. Концепция ведущей роли почек в развитии АГ является сегодня наиболее признанной в кругу исследователей, занимающихся проблемой АГ. В соответствии с представлениями одного из ее основоположников Goldblatt [11], причиной эссенциальной гипертензии является первичное поражение прегломерулярных сосудов почек, ведущее к их ишемическому повреждению и освобождению биологически активных веществ (таких, как ренин), которые оказывают вазоконстрикторное действие и приводят к повышению системного сопротивления сосудов и увеличению АД. Крупное исследование с биопсией почек у 1200 больных с тяжелой АГ показало, однако, что не у всех больных эссенциальной гипертензией имеет место артериолосклероз в почках – у 10 % из них мелкие артериолы остаются интактными [22]. Неясна также причи-

на первичного поражения почечных артериол, приводящего к развитию АГ. Тем не менее, значение нарушения функции почек в патогенезе ГБ не подвергается сомнению – различается только понимание механизмов повреждения почек, приводящих к повышению АД. В 1963 г. Borst и соавторы обратили внимание на нарушение у больных с эссенциальной гипертензией физиологического механизма «давление – натрийурез» (усиление диуреза как компенсаторная реакция на острое повышение АД, направленное на нормализацию АД), предположив, что дефект механизма «давление – натрийурез» лежит в основе развития эссенциальной гипертензии [5]. Эту концепцию развил Guyton, указавший, что повышение АД под влиянием различных прессорных механизмов (например активации симпатoadреналовой системы) носит транзиторный характер до тех пор, пока не произойдет сдвиг кривой «давление – натрийурез» в сторону более высоких значений АД, то есть пока почка не перестроится («переключится») на работу при более высоком АД, после чего гипертензия становится необратимой [12, 13].

Guyton описал иерархию систем, контролирующих АД, в соответствии с которой краткосрочный контроль АД обеспечивается системами немедленного реагирования (например сердечно-сосудистые рефлексы, действующие через барорецепторы и хеморецепторы и реагирующие на острое изменение АД уже в первые секунды) и «промежуточного» реагирования (изменение кровотока в капиллярах, активация ренин-ангиотензиновой системы, освобождение гормонов, происходящее в течение первого часа после изменения АД). В отличие от краткосрочного, длительный контроль АД осуществляется почти исключительно за счет регуляции объема циркулирующей крови почками. Этот механизм «включается» в первые сутки после острого изменения АД и действует неопределенно долго.

Значение почечного фактора в развитии артериальной гипертензии подтверждено исследованиями с пересадкой почек. В эксперименте трансплантация почки от крыс со спонтанной гипертензией нормотензивным крысам приводит к стабильному повышению АД. У людей пересадка почки от нормотензивного человека больному с конечной стадией нефропатии, обусловленной АГ, приводит к нормализации АД, и напротив, трансплантация почки от гипертензивного субъекта нормотензивному индуцирует у последнего АГ [3, 8].

Регуляция натрийуреза почками осуществляется через несколько взаимодополняющих и взаимоконтролирующих механизмов. Уменьшение скорости клубочковой фильтрации приводит к задержке натрия и увеличению объема циркулирующей жидкости (с дальнейшим повышением АД), что является, по-видимому, ведущим механизмом развития АГ при хронических заболеваниях почек, при диабете и старении. Однако для развития АГ у лиц с пониженной скоростью клубочковой фильтрации требуется нарушение функции как минимум еще одного натрийуретического механизма – реабсорбции натрия в канальцевом аппарате. В противном случае компенсаторное усиление кальциевой реабсорбции нормализует натрийурез и диурез и предотвращает развитие АГ. Следовательно, стимуляция реабсорбции натрия в канальцевом аппарате почек является важнейшим механизмом развития стабильного повышения АД при эссенциальной гипертензии.

R.J. Johnson и соавторы в 2005 г. предложили гипотезу, в соответствии с которой в развитии эссенциальной гипертензии наблюдаются две фазы. Начальным механизмом является воздействие на почки повреждающих факторов, вызывающих вазоконстрикцию и ишемию (гиперактивация симпатoadреналовой и/или ренин-ангиотензиновой системы), повреждение почек избыточной концентрацией мочевой кислоты, врожденное уменьшение количества нефронов. В этой фазе гипертензия является ренин-зависимой, а функция почек не изменена. Во 2-й фазе развивается прегломерулярный артериосклероз в результате хронической вазоконстрикции и ишемии и присоединяется воспаление в виде инфильтрации тубулоинтерстициального пространства воспалительными клетками, главным образом макрофагами и Т-лимфоцитами, а также нейтрофилами. Мобилизованные в почечную паренхиму лейкоциты освобождают хемокины и токсические медиаторы, такие как свободные радикалы кислорода и протеазы, что усугубляет повреждение почечной ткани. Воспалительный процесс локализуется как в тубулоинтерстициальном пространстве, так и в артериолах почек, что приводит к эндотелиальной дисфункции, пролиферации гладкомышечных клеток, утолщению стенки сосудов и уменьшению соотношения стенка / просвет с дальнейшим ухудшением почечного кровотока. Воспалительное повреждение прегломерулярных сосудов и тубулоинтерстициальное воспа-

ление характерны для эссенциальной гипертензии и являются факторами, приводящими к задержке натрия и воды на втором этапе ее развития [16].

Таким образом, по мнению авторов гипотезы, инфильтрация почек иммунными клетками и последующее освобождение цитокинов оказывает провоспалительное действие, результатом которого становится окислительный стресс и нарушение функции почек. Это путь, через который активация иммунной системы и неспецифического вялотекущего воспаления в почках может приобретать ведущую роль в патогенезе гипертензии.

Воспалительный процесс, связанный с развитием АГ, может иметь место не только в почках, но и в центральной нервной системе (ЦНС), и в сосудах. Связь между воспалением и центрами, контролирующими сердечно-сосудистую систему в ЦНС, подтверждается, например, экспериментальными сведениями о том, что в указанных центрах обнаруживается повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, а введение в желудочки мозга провоспалительного цитокина интерлейкина-1 $\alpha$  (ИЛ-1 $\alpha$ ) активирует симпатическую нервную систему и индуцирует гипертензию [24]. В свою очередь, введение в желудочки мозга противовоспалительного антибиотика миноциклина уменьшает гипертензию, обусловленную введением ангиотензина II, при этом в паравентрикулярных ядрах уменьшается содержание воспалительных цитокинов – интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ТНФ  $\alpha$ ), что указывает на связь снижения АД с понижением активности воспалительного процесса в ЦНС [21, 24].

Системное воспаление в сосудах также может являться важным механизмом, участвующим в патогенезе гипертензии. Накоплены данные о связи экспериментальной гипертензии у животных с повышением уровня воспалительных цитокинов и иммунных клеток, таких как макрофаги и нейтрофилы, в стенке аорты [14, 20]. Предполагают, что именно системное воспаление в стенках сосудов (в том числе в сосудах почек) может являться основным патогенетическим механизмом развития и стабилизации гипертензии. Последовательность событий, вероятно, включает активацию симпатoadrenalовой системы и увеличение уровня катехоламинов, которые повреждают лейкоциты, вызывая их связывание с эндотелием, освобождение молекул адгезии и провоспалительных цитоки-

нов [9, 20]. Важно то, что подавление их активности с помощью специфических ингибиторов препятствует развитию гипертензии [4, 7, 14].

Клинические исследования подтверждают наличие признаков тканевого и системного воспаления у больных с эссенциальной гипертензией. Продемонстрировано увеличение в крови таких больных уровня компонентов ренин-ангиотензиновой системы, молекул адгезии, провоспалительных цитокинов и тканевых факторов. Доказана ключевая роль ангиотензина II в регуляции воспалительных процессов при гипертензии. Ангиотензин II прямо влияет на освобождение цитокинов, экспрессию эндотелиальных молекул адгезии, мобилизацию лейкоцитов в почечную паренхиму, усиливая воспалительное повреждение сосудов и почек. Ангиотензин II активирует ядерный фактор каппа В, усиливающий экспрессию провоспалительных цитокинов, причем этот эффект осуществляется не только через активацию АТ<sub>1</sub>-, но и АТ<sub>2</sub>-рецепторов. Локальное образование ангиотензина II в местах повреждения почек становится стимулом для структурных изменений микрососудов, повышения сосудистого сопротивления, снижения фильтрации Na [17].

В клинических исследованиях показано, что С-реактивный белок (СРБ), наиболее широко используемый маркер системного воспаления, повышен у больных ГБ, и более того, его уровень прогнозирует развитие гипертензии [6]. Во Фремингемском исследовании потомки гипертензивных пациентов имели более высокий уровень СРБ, чем потомки нормотензивных, при том, что уровень АД у них был одинаковым [18]. Это позволяет предположить значение хронического системного воспаления как наследуемого фактора, способствующего формированию гипертензивного фенотипа.

Исследования, проведенные в отделе гипертонической болезни ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско», подтвердили наличие хронического системного воспаления у больных ГБ [1, 2]. Содержание в крови маркеров воспаления оказалось повышенным у 69 % из 119 обследованных больных ГБ, не имевших признаков атеросклероза: уровень СРБ повышен у них в среднем на 24 %, содержание ТНФ  $\alpha$  – на 43 %, ИЛ-6 – на 12 % по сравнению с практически здоровыми людьми того же возраста. Прогрессирование заболевания сопровождается возрастанием уровня СРБ: у больных ГБ I стадии его содержание составило

(4,4±0,1) мл/л, II стадії – (4,6±0,1) мг/л, III стадії – (4,9±0,1) мг/л (P<0,02 между больными с I и III стадиями заболевания). Содержание СРБ в крови больных ГБ прямо коррелировало с уровнем среднесуточного, среднедневного и средненочного АД (P<0,001). Корреляционный анализ с учетом возраста, пола и объема талии показал, что связь увеличения уровня СРБ в крови с амбулаторным АД не зависит от этих параметров и носит самостоятельный характер. У больных с ожирением уровень маркеров системного воспаления был выше, чем у больных без ожирения, однако присоединение гипертонической болезни достоверно повышало их содержание как при ожирении, так и без него, что подтверждает независимый от ожирения характер активации воспалительного процесса при ГБ.

Известно, что хроническое системное воспаление считают одним из пусковых механизмов и важным фактором развития атеросклероза. Для сопоставления активности хронического воспалительного процесса у больных ГБ с его активностью у лиц с атеросклерозом мы обследовали 2 группы больных – 119 больных ГБ II стадии и 24 лица с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий (выявленным с помощью доплеровской сонографии) и нормальным АД. Ни в 1-й, ни во 2-й группах больных не было клинических признаков ИБС или атеросклероза другой локализации. Оказалось, что уровни СРБ, TNFα и ИЛ-6 повышены в одинаковой степени у больных ГБ (не имевших клинических

признаков ИБС, атеросклероза другой локализации или УЗИ-признаков бессимптомного атеросклероза сонных артерий) и у больных с атеросклерозом сонных артерий и с нормальным АД. Следовательно, активность системного воспаления у больных ГБ без признаков атеросклероза выражена в той же степени, что и у лиц с атеросклерозом и нормальным АД. Кроме этого, мы обследовали группу больных с сочетанием ГБ и атеросклероза сонных артерий (n=129). Активность системного воспаления у этих пациентов была наиболее высокой (рисунок). Она возрастала у больных ГБ с поражением органов-мишеней и прямо коррелировала с выраженностью гипертрофии левого желудочка и степенью снижения фильтрационной функции почек [2].

Полученные нами результаты соответствуют гипотезе о роли вялотекущего воспаления в патогенезе ГБ, которая в течение последних лет получает все больше подтверждающих фактов как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Системное и локальное воспаление (в сердечно-сосудистой системе и в почках) может индуцировать изменение функции сердца, системного сопротивления сосудов, почечных механизмов, контролирующих уровень электролитов в плазме и объем циркулирующей жидкости. Системный воспалительный процесс рассматривают как вероятный активный медиатор повреждения почек, которое, в свою очередь, является ключевым звеном в патофизиологическом каскаде ГБ. Важным следствием вялотекущего воспалительного

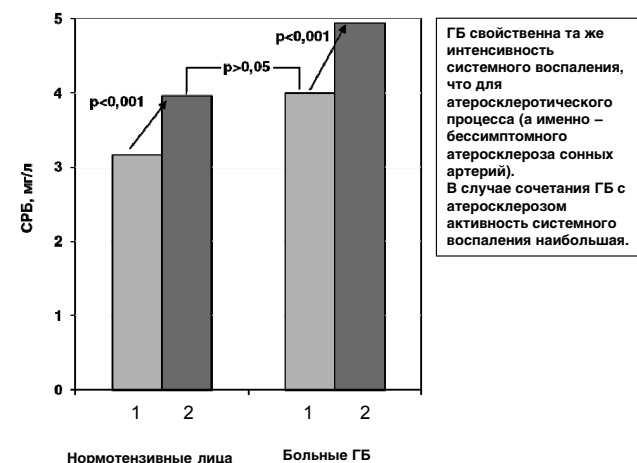
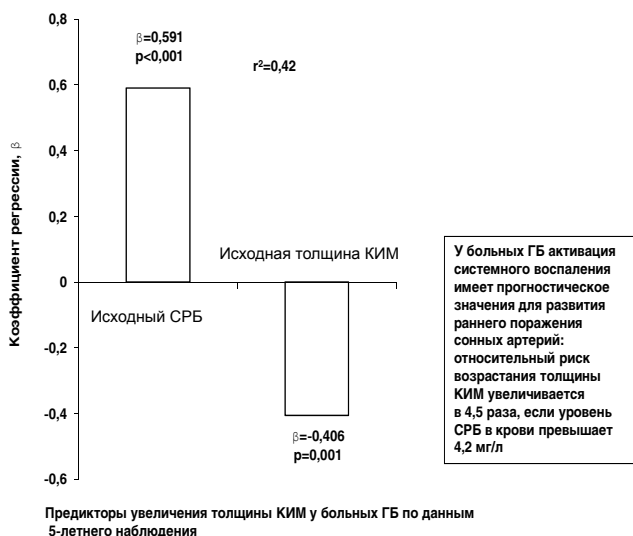


Рисунок. Показатели системного воспаления у больных ГБ. 1 – без атеросклероза; 2 – с атеросклерозом.

процесса в сосудах и почках является усиление оксидантного стресса и дисфункции эндотелия.

Несмотря на большое количество исследований, указывающих на взаимосвязь воспалительных и иммунных изменений с механизмами, регулирующими уровень АД, и высокую вероятность их участия в патогенезе ГБ, нельзя исключить, что эта взаимосвязь имеет другой характер: повышенный уровень АД может индуцировать провоспалительный ответ, являясь таким образом не столько причиной, сколько следствием АГ. Значение этих 2 факторов (воспаление как индуктор гипертензивного фенотипа или гипертензия как фактор, индуцирующий воспалительные изменения и развитие атеросклероза) еще предстоит прояснить.

Доказательством участия воспалительного процесса в патогенезе АГ как причинного фактора (или одного из таких факторов) являются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что уменьшение биологической активности воспалительных цитокинов с помощью специфических ингибиторов препятствует развитию АГ. Так, введение антагониста ТНФ $\alpha$  этанерсепта мышам с моделью системной красной волчанки ослабляет развитие гипертензии [23]. Аналогично этому, подавление активности другого цитокина, ИЛ-6, предупреждает развитие гипертензии, индуцированной холодом. При этом уменьшается не только уровень ИЛ-6 в почках, но и содержание в них макрофагов и Т-клеток [21]. Фармакологическая блокада ядерного фактора каппа В у крыс со спонтанной гипертензией уменьшает АД наряду с понижением содержания этого фактора в почках и гипоталамусе, что демонстрирует его прямое участие в патогенезе АГ [24].

Таким образом, появившиеся в последние годы данные о взаимосвязи ГБ и хронического воспалительного процесса низкой активности позволяют предположить участие воспаления в патогенезе этого заболевания. Возможно также, что, напротив, повышение АД является стимулом для развития системного воспаления, а это, в свою очередь, объясняет механизм хорошо установленной роли гипертензии как фактора риска атеросклероза.

## Литература

1. Міщенко Л.А. Роль нетрадиційних чинників серцево-судинного ризику в патогенезі гіпертонічної хвороби // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 3. – С. 15–21
2. Міщенко Л.А., Свіщенко Є.П., Матова О.О. та ін. Нові фактори серцево-судинного ризику і гіпертрофія лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19 (№ 2). – С. 67–70
3. Bianchi G., Fox U., Di Francesco G.F. et al. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats // Clin. Sci. Mol. Med. – 1974. – Vol. 47. – P. 435–448.
4. Boesen E.I., Williams D.L., Pollock D.M. Immunosuppression with mycophenolate mofetil attenuates the development of hypertension and albuminuria in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2010. – Vol. 37. – P. 1016–1022.
5. Borst J.G., Borst-De Geus A. Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis // Lancet. – 1963. – Vol. 1. – P. 677–682.
6. Chrysohoou C., Pitsavos C., Panagiotakos D.B. et al. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17. – P. 568–573.
7. Crosswhite P., Sun Z. Ribonucleic acid interference knockdown of interleukin 6 attenuates cold-induced hypertension // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P. 1484–1491.
8. Curtis J.J., Luke R.G., Dustan H.P. et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation // New Engl. J. Med. – 1983. – Vol. 309. – P. 1009–1015.
9. Edwards K.M., Ziegler M.G., Mills P.J. The potential anti-inflammatory benefits of improving physical fitness in hypertension // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1533–1542.
10. Folkow B. Structure and function of the arteries in hypertension // Am. Heart. – 1987. – Vol. 114. – P. 938–948.
11. Goldblatt H. The renal origin of hypertension // Physiol. Rev. – 1947. – Vol. 27. – P. 120–165.
12. Guyton A.C. The body's approach to arterial pressure regulation / Ed. Guyton A.C. // Arterial Pressure and Hypertension. – Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1980. – 1–9 (chapter 1).
13. Guyton A.C., Coleman T.G., Cowley A.V. et al. Arterial pressure regulation
14. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension // Am. J. Med. – 1972. – Vol. 52. – P. 584–594.
15. Harrison D.G., Guzik T.J., Lob H.E., et al. Inflammation, immunity, and hypertension // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 132–140.
16. Johnson R.J., Rodriguez-Itube B., Kang D.H. et al. A unifying pathway for essential hypertension // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 18. – P. 431–440.
17. Johnson R.J., Feig D.I., Nakagama T. et al. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights // J. of Hypertension. – 2008. – Vol. 26. – P. 381–390.
18. Lieb W., Pencina M.J., Wang T.J. et al. Association of parental hypertension with concentrations of select biomarkers in nonhypertensive offspring // Hypertension. – 2008. – Vol. 52. – P. 381–386.
19. Montecucco F. et al. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension // Nephrol. – 2011. – Vol. 24 (01). – P. 23–34.
20. Ryan M.J. An Update on Immune System Activation in the Pathogenesis of Hypertension // Hypertension Issue, August 2013. – Vol. 62(2). – P. 226–230.
21. Sommers S.C., Relman A.S., Smithwick R.H. Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension // Am. J. Pathol. – 1958. – Vol. 34. – P. 685–715.
22. Venegas-Pont M., Manigrasso M.B., Grifoni S.C. et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist etanercept decreases blood pressure and protects the kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus // Hypertension. – 2010. – Vol. 56. – P. 643–649.
23. Zubcevic J., Waki H., Raizada M.K. Paton J.F. Autonomic-immune-vascular interaction: an emerging concept for neurogenic hypertension // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 1026–1033.