

Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии

 Г.И. Сторожаков, Н.М. Федотова, Г.С. Верещагина, Ю.Б. Червякова

*Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета РГМУ
МСЧ № 1 АМО ЗИЛ*

Впервые мнение о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было опубликовано в 1980 г., когда Furchgott R.F. и Zawadzki J.V. обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная роль в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как “сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями”.

Функции эндотелия

Последующие исследования доказали, что **эндотелий** — это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, **артериальную гипертензию** (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Эндотелий также участвует в патогенезе воспалительных реакций, аутоиммунных процессов, сахарного диабета, тромбоза, сепсиса, роста злокачественных опухолей и т.д. Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессах атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стен-

ки. В упрощенном виде можно выделить **три основных стимула, вызывающих “гормональную” реакцию эндотелиальной клетки:**

- изменение скорости кровотока (увеличение напряжения сдвига);
- тромбоцитарные медиаторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин);
- циркулирующие и/или “внутристеночные” нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин и др.).

Действие медиаторов и нейrogормонов осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток эндотелия. Ряд веществ (арахидоновая кислота, А-23187) воздействует на эндотелиальную клетку, минуя рецепторы, т.е. непосредственно через клеточную мембрану.

Основными функциями эндотелия являются:

- высвобождение вазоактивных агентов, среди которых оксид азота, эндотелин, ангиотензин I (возможно, и ангиотензин II), простаглицлин, тромбоксан;
- препятствие коагуляции крови и участие в фибринолизе;
- иммунные функции;
- ферментативная активность (экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента — АПФ);
- участие в регуляции роста гладкомышечных клеток (ГМК), защита ГМК от вазоконстрикторных влияний.

Эндотелий ежесекундно подвергается внешнему воздействию со стороны множества факторов, “атакующих” его поверхность из просвета сосуда и являющихся стимулами для “гормонального” ответа эндотелиальной клетки.

В норме клетки эндотелия на эти стимулы реагируют усилением синтеза **веществ, вызывающих расслабление ГМК** сосудистой стенки, — в первую очередь, **оксида азота (NO)** и его дериватов (эндотелиальные факторы релаксации — ЭФР), а также простаглицлина и эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации. Важно отметить, что влияние ЭФР—NO не ограничивается локальной вазодилатацией, а оказывает также антипролиферативное влияние на ГМК сосудистой стенки. Кроме того, в просвете сосуда этот комплекс оказывает ряд важных системных эффектов, направленных на защиту сосудистой стенки и предупреждение тромбообразования. Он противодействует агрегации тромбоцитов, окислению липопротеидов низкой плотности, экспрессии молекул адгезии (и адгезии моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда), продукции эндотелина и т.д.

В определенных ситуациях (например, острая гипоксия) клетки эндотелия, напротив, становятся причиной **вазоконстрикции**. Это происходит как за счет снижения продукции ЭФР—NO, так и вследствие усиленного синтеза веществ с вазоконстрикторным эффектом — эндотелиальных факторов констрикции: сверхокисленных анионов, тромбосана A_2 , эндотелина-1 и др.

При длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, воспаление, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия, и преимущественным ответом эндотелиальных клеток на обычные стимулы становятся вазоконстрикция и пролиферация. Важнейшим фактором **эндотели-**

альной дисфункции является **хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**. Огромное значение эндотелия для развития сердечно-сосудистых заболеваний вытекает уже из того, что основной пул АПФ расположен на мембране эндотелиальных клеток. 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани (10% — на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС является неременным атрибутом эндотелиальной дисфункции.

Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина II, оказывающего мощное вазоконстрикторное влияние посредством стимуляции AT_1 -рецепторов ГМК сосудов. Другой механизм, более сопряженный собственно с эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых B_2 -рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза ЭФР—NO и повышению тонуса ГМК сосудов.

Оценка эндотелиальной функции

Методы определения эндотелиальной функции основываются на оценке способности эндотелия продуцировать оксид азота в ответ на фармакологические (ацетилхолин, метахолин, субстанция P, брадикинин, гистамин, тромбин) или физические (изменения кровотока) стимулы, на прямом определении уровня NO, а также на оценке “суррогатных” показателей эндотелиальной функции (фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена, тромбомодулин). При этом измеряется действие эндотелий-зависимого стимула на диаметр сосуда и/или кровотока по нему.

Из **фармакологических стимулов** обычно используют ацетилхолин, а из механических — **пробу с реактивной гиперемией** (после кратковременной окклюзии крупного сосуда). Действие стимулов изучается при ангиографии (чаще всего — коронарографии), ультразвуковой визуализации с доплеровским измерением кровотока или магнитно-резонансной томографии. Исследование дилатационных свойств артерии складывается из двух этапов: оценки **эндотелий-зависимой вазодилатации** (введение ацетилхолина или проба с реактивной гиперемией) и **эндотелий-независимой вазодилатации** (введение экзогенных нитратов — нитроглицерина, нитросорбида, нитропрусида натрия, которые являются аналогами фактора релаксации эндотелия).

Основной неинвазивной методикой, используемой для оценки сосудодвигательной функции эндотелия, служит **ультразвуковое исследование** высокого разрешения. Наиболее удобным в практическом отношении методом является дуплексное сканирование периферических артерий, в частности оценка диаметра плечевой артерии до и после кратковременной ишемии конечности. Для измерения диаметра сосуда обычно применяют 7–13 МГц линейные датчики с фазированной решеткой переменной частоты, при этом хорошая точность результатов достигается на частоте 10 МГц. Принято считать, что нормальным ответом эндотелия в пробе с реактивной гиперемией служит прирост диаметра плечевой артерии более чем на 10% от исходного. Меньшие значения прироста определяются как дисфункция эндотелия.

Причины эндотелиальной дисфункции

Выполняя большое количество функций посредством множества медиаторных молекул, эндотелий становится уязвимым для повреждающих воздействий, а также претерпевает естественные возрастные изменения. Доказано, что эндотелиальная дисфункция ассоциирована с большим числом

различных факторов и патологических состояний, таких как возраст, постменопауза, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, сахарный диабет, курение и артериальная гипертензия.

Выдвигается теория о естественном старении эндотелия, что приводит к нарушению его нормального функционирования. В ряде работ по изучению эндотелиальной функции у больных с АГ разного **возраста** было показано, что вазодилатация в пробе с реактивной гиперемией по мере старения уменьшается, причем эта динамика более выражена в женской популяции, чем в мужской.

При исследовании **половых различий** эндотелиальной дисфункции было выявлено, что эндотелиальная дисфункция у женщин с АГ в постменопаузе регистрировалась с той же частотой, что и у мужчин с АГ. В пременопаузе у женщин, страдающих АГ, нарушенная функция эндотелия выявлялась реже, чем у мужчин-гипертоников. У женщин с нормальным артериальным давлением (АД) в пременопаузе дисфункция эндотелия не регистрировалась. Авторы связывают полученные результаты с протективным действием эстрогенов на сосудистую стенку.

В экспериментах и в клинических исследованиях доказана взаимосвязь между **гипергликемией** и эндотелиальной дисфункцией, что обусловлено как непосредственным повреждающим действием повышенных концентраций глюкозы на сосудистую стенку, так и каскадом метаболических реакций, развивающихся при сахарном диабете.

Гиперлипидемия ассоциирована с нарушением функции эндотелия, при этом остается неясным, обладают ли липиды прямым повреждающим действием на эндотелий. В дальнейшем эндотелиальная дисфункция служит одним из патогенетических механизмов прогрессирования атеросклероза.

Курение оказывает неблагоприятное влияние на состояние сосудистой стенки

вследствие повреждающего действия никотина. При этом в ряде исследований установлено, что количество выкуриваемых сигарет в день и содержание никотина в них существенно не влияют на тяжесть эндотелиальной дисфункции.

Патогенез эндотелиальной дисфункции при АГ

При АГ у человека было доказано наличие эндотелиальной дисфункции в коронарных, почечных и периферических сосудах. Хроническое ингибирование NO-синтазы в эксперименте быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной АГ, включая атеросклероз и сосудистые органные поражения. Специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы в эксперименте сопровождается увеличением среднего АД примерно на 15–20 мм рт. ст. Эти экспериментальные данные подтверждают роль **снижения синтеза NO** в регуляции уровня АД.

Экспериментальные данные, касающиеся функции эндотелия при АГ, были получены в основном на крысах, поскольку эта модель – наиболее близкая к эссенциальной АГ у человека. При спонтанной АГ у крыс продукция оксида азота повышается, но это повышение оказывается недостаточным, так как усиливается его инактивация, активируется высвобождение вазоконстрикторных простагландинов, происходит анатомическая перестройка стенки артерии в виде утолщения интимы, что препятствует действию оксида азота на сосудистую стенку.

Исследования эндотелиальной функции у человека при АГ не выявили конкретного и однозначного механизма ее нарушения. Ряд исследователей считают, что при эссенциальной АГ дисфункция эндотелия вызвана одновременным повреждением в системе L-аргинин–оксид азота и продукцией вазоконстрикторных простагландинов, причем нарушение продукции NO первично, а увеличение уровня вазоконст-

рикторных агентов связано с возрастом. По мнению других авторов, главным механизмом, приводящим к эндотелиальной дисфункции при АГ, является продукция циклооксигеназозависимых простагландинов и свободных радикалов кислорода, которые, в свою очередь, вызывают снижение активности оксида азота.

Стимулирующим эффектом на синтез оксида азота обладает увеличение **напряжения сдвига на эндотелии**. Исследования последних лет показали, что при изменениях скорости кровотока изменяется просвет крупных артерий. Чувствительность артерий к скорости течения крови объясняют способностью эндотелиальных клеток воспринимать действующее на них со стороны текущей крови напряжение сдвига, которое вызывает “сдвиговую деформацию” эндотелиальных клеток. Эту деформацию воспринимают чувствительные к растяжению ионные каналы эндотелия, что ведет к увеличению содержания кальция в цитоплазме и выделению оксида азота.

Данные о состоянии эндотелиальной функции при АГ во многом противоречивы. В ряде работ указывается на большую вариабельность показателей эндотелиальной функции у пациентов с АГ, не позволяющую выявить существенные отличия этих величин от показателей здоровых лиц. С другой стороны, имеется большое количество исследований, продемонстрировавших нарушение сосудодвигательной функции эндотелия при АГ. Возможно, противоречивость результатов исследований функции эндотелия связана с неоднородностью исследуемых групп, отличающихся по возрасту, длительности и тяжести гипертензии, а также выраженности поражения органов-мишеней.

Существуют различные точки зрения на **вопрос о первичном характере эндотелиальной дисфункции** при АГ. По данным некоторых авторов, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации при АГ является первичным феноменом, так как обнаруживает-

ся у не страдающих повышением АД потомков пациентов с эссенциальной гипертонией. Кроме того, в исследованиях не получена четкая корреляция между выраженностью дисфункции эндотелия и величиной АД, что свидетельствует в пользу первичности нарушений эндотелиальной функции. Об этом же говорят и другие данные, полученные при изучении динамики показателей эндотелиальной функции: снижение уровня АД не приводило к восстановлению нарушенной функции эндотелия.

Другие исследователи считают, что наблюдаемая при АГ дисфункция эндотелия является скорее следствием заболевания, чем его причиной. Нарушение функции эндотелия расценивается как проявление преждевременного старения кровеносных сосудов из-за хронического воздействия повышенного АД. Вследствие развития дисфункции эндотелия возрастает тонус гладких мышц сосудов, что в дальнейшем может приводить к сосудистому ремоделированию.

Ряд исследователей выявили у больных гипертензивной болезнью взаимосвязь между нарушением функции эндотелия и факторами риска развития ИБС. При этом с дисфункцией эндотелия коррелировали как модифицируемый фактор (гиперхолестеринемия), так и немодифицируемый (семейный анамнез ИБС и АГ). Таким образом, однозначного ответа на вопрос о наследственной детерминированности эндотелиальной дисфункции получено не было.

Получены данные о том, что профиль “non-dipper” (отсутствие характерного ритма снижения АД) при суточном мониторинге АД более неблагоприятен в отношении тяжести нарушения функции эндотелия по сравнению с пациентами, имеющими сохраненную суточную динамику АД. Даже кратковременные подъемы АД, которые расценивались при суточном мониторинге АД как “гипертония белого халата”, могут приводить к развитию эндотелиальной дисфункции.

Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе развития и стабилизации АГ во многом остается неясной. Неизвестно, имеется ли у пациентов с АГ врожденная (возможно, наследственная) неполноценность функции эндотелия со склонностью к развитию вазоспастических реакций, приводящих к возникновению и стабилизации гипертензии, или же выявляемая эндотелиальная дисфункция развивается вторично на фоне повреждающего действия высокого АД.

Эндотелиальная дисфункция и поражение органов-мишеней

Длительное повышение АД неблагоприятно отражается на состоянии внутренних органов организма, вызывая их структурные и функциональные изменения. Основными мишенями АГ являются сердце, сосуды, головной мозг, почки.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) — одно из важнейших проявлений поражения сердца как органа-мишени АГ. Распространенность ГМЛЖ зависит от возраста больных (чаще наблюдается у лиц старших возрастных групп) и прямо пропорциональна уровню АД и длительности заболевания. В среднем она выявляется у 50% больных АГ.

ГМЛЖ оказывает существенное влияние на характер течения и прогноз заболевания. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и ГМЛЖ (по данным эхокардиографии) увеличен в 2–6 раз по сравнению с пациентами с нормальной массой миокарда левого желудочка (ЛЖ).

В ряде работ по изучению сердечно-сосудистого континуума было продемонстрировано, что дефицит оксида азота при АГ взаимосвязан с активацией РААС и развитием концентрической ГМЛЖ. У пациентов с АГ регистрировалось достоверное уменьшение эндотелий-зависимого ответа плечевой артерии при наличии ГМЛЖ по сравнению с пациентами без ГМЛЖ. Одна-

ко неясным оставался вопрос о первичности этих изменений. Было высказано предположение, что эндотелий и миокард ЛЖ страдают как органы-мишени при АГ. В пользу этого предположения может свидетельствовать и тот факт, что при гипотензивной терапии параллельно со снижением АД уменьшается как масса миокарда ЛЖ, так и выраженность эндотелиальной дисфункции. В то же время в других работах показано, что при достижении целевых значений АД нарушения функции эндотелия сохраняются (хотя и уменьшаются) независимо от состояния гемодинамики и индекса массы ЛЖ.

Нарушение диастолической функции ЛЖ рассматривается как одно из самых ранних поражений сердца при АГ. Изменение диастолической функции связывают с увеличением содержания в миокарде фиброзной ткани, коллагена и нарушением транспорта ионов кальция, что вызывает замедление релаксации и ухудшение растяжимости миокарда ЛЖ.

Убедительных данных о взаимосвязи дисфункции эндотелия и диастолической дисфункции ЛЖ не получено. В экспериментальной работе на животных было показано, что наличие эндотелиальной дисфункции коронарных артерий ухудшает диастолическое расслабление ЛЖ в условиях умеренной АГ. Было высказано предположение о том, что данное нарушение может способствовать развитию диастолической дисфункции ЛЖ. При обследовании больных с ИБС обнаружено, что развитие эндотелиальной дисфункции сопровождается ухудшением диастолической функции ЛЖ. В другом клиническом исследовании было выявлено, что персистенция диастолической дисфункции ЛЖ на фоне гипотензивной терапии и нарушение эндотелий-зависимой релаксации артерий у больных с АГ не связаны между собой (не обнаружено какой-либо взаимосвязи между способностью плечевой артерии к вазодилатации и показателями фазово-объем-

ной структуры диастолы как исходно, так и на фоне терапии эналаприлом).

Таким образом, можно предположить, что процессы поражения сердца и сосудов при АГ развиваются параллельно, но, возможно, имеется и взаимосвязь повреждающих механизмов. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для уточнения связей между эндотелиальной дисфункцией и характером поражения сердца при АГ.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается пропорционально росту систолического и диастолического АД. Степень повышения АД коррелирует с частотой развития такого грозного осложнения АГ, как **инсульт**. Неблагоприятным прогностическим признаком служит сочетание АГ с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Поскольку дисфункция эндотелиальных клеток играет одну из основных ролей в нарушении сосудистого тонуса и дальнейшего атеросклеротического поражения артерий при АГ, некоторые авторы предлагают расценивать нарушение эндотелиальной функции в качестве предиктора развития сердечно-сосудистых катастроф.

Ряд работ, в том числе крупномасштабное исследование PROGRESS, убедительно доказали, что гипотензивная терапия уменьшает риск развития первичных и вторичных инсультов. При этом эффективная профилактика сосудистых осложнений могла быть достигнута как за счет собственно снижения АД, так и вследствие органопротективного действия антигипертензивных лекарств.

В последние годы было изучено состояние эндотелиального ответа в пробе с реактивной гиперемией у больных, страдающих АГ и не получавших ранее гипотензивной терапии. По данным этих исследований, наличие дисфункции эндотелия являлось маркером будущих **кардиоваскулярных осложнений**, включая инсульт, транзиторную ишемическую атаку, инфаркт миокарда,

облитерирующее поражение периферических артерий.

Таким образом, исследования последних лет свидетельствуют о том, что дисфункция сосудистых эндотелиальных клеток играет важную роль в нарушениях сосудистого тонуса. В этой связи функции эндотелия и коррекция их нарушений становятся новыми целями терапии и профилактики артериальной гипертензии и ее осложнений.

Рекомендуемая литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. М., 2002.
- Бувальцев В.И., Машина С.Ю., Покидышев Д.А. и др. Роль коррекции метаболизма оксида азота в организме при профилактике гипертонического ремоделирования сердечно-сосудистой системы // Рос. кардиол. журн. 2002. № 5. С. 13–19.
- Визир В.А., Березин А.Е. Персистенция дисфункции эндотелия и диастолической дисфункции левого желудочка у больных с артериальной гипертензией при лечении эналаприлом // Украинский кардиол. журн. 2003. № 3. С. 12–17.
- Джурич Д., Стефанович Е., Тасич Н. и др. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения // Кардиология. 2000. № 11. С. 24–27.
- Затейщиков А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. 1998. № 9. С. 26–32.
- Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2000. № 6. С. 14–17.
- Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология. 1997. № 7. С. 41–46.
- Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза: клиническое значение ее коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. Т. 2. № 3. С. 86–89.
- Парфенов В.А. Клиническое руководство по артериальному давлению и профилактике инсульта // Неврологический журн. 2001. № 5. С. 54–57.
- Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопрессивные эффекты β -блокаторов нового поколения // Рус. мед. журн. 2001. Т. 9. № 18. С. 24–28.
- Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 1999. № 2. С. 49–55.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. V. 340. P. 1111–1115.
- Fruchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. 1980. V. 288. P. 373–376.
- Hurlimann D., Ruschitzka F., Luscher T.F. The relationship between endothelium and the vessel wall // Eur. Heart J. Suppl. 2002. № 4. P. 1–7.
- Iiyama K., Nagano M., Yo Y. et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography // Amer. Heart J. 1996. V. 132. P. 779–782.
- Luscher T.F. on behalf of the Steering Committee and the Investigators of the ENCORE Trials “Endothelial dysfunction as a therapeutic target” // Eur. Heart J. Suppl. 2000. № 2. P. 20–25.
- McCarthy P.A., Shah A.M. Endothelial dysfunction blunts left ventricular relaxant effect of captopril in pressure-overload hypertrophy // J. Moll. Cell. Cardiology. 1998. № 30. P. 178.
- Pepine C.J., Celermajer D.S., Drexler H. Vascular Health as a Therapeutic Target in Cardiovascular Disease. Gainesville, 1998.
- Taddei S., Virdis A., Mattei P. et al. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans // Hypertension. 1997. № 29. P. 736–743.