

# Современные подходы к диагностике и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертонией

👁 Т.К. Чернявская

*Кафедра терапии и семейной медицины Лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова*

Эндотелиальная дисфункция является компонентом практически всех сердечно-сосудистых заболеваний. В статье представлены современные методы оценки и коррекции эндотелиальной дисфункции. На сегодняшний день приоритетное направление медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции — это применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а наиболее хорошо изученным и обладающим доказанной эффективностью представителем данного класса является периндоприл (Престариум А).

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл, Престариум А.

Во второй половине XX века сформировалась новая концепция о причинах развития **артериальной гипертонии (АГ)**. Сегодня АГ рассматривается как комплекс нейро-гуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимодействие между которыми приводит не только к поддержанию повышенных уровней **артериального давления (АД)**, но и к изменению органов-мишеней, что во многом предопределяет качество и длительность жизни пациента с АГ.

В современной кардиологии основная роль в формировании и прогрессировании всех **сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)**, в том числе АГ, отводится нейрогормональным нарушениям, которые проявляются в виде дисбаланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами. На одной чаще весов нейрогормонального баланса находятся нейрогормоны, вызывающие ва-

зоконстрикцию, ремоделирование и антидиурез; основными их представителями являются компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатoadrenalовой системы, эндотелин и вазопрессин. Противостоят им гормоны с вазодилатирующим и диуретическим эффектами, блокирующие процессы ремоделирования, основными из которых являются **оксид азота (NO)**, а также натрийуретические пептиды, калликреин-кининовая система и простациклин. Разнонаправленное влияние вазоконстрикторов и вазодилататоров поддерживает определенный тонус сосудистой стенки, последний, в свою очередь, определяет общее периферическое сопротивление, а следовательно, и показатели центральной гемодинамики, которые изменяются в зависимости от преобладания констрикторных или дилатирующих воздействий.

Как известно, артериальная стенка состоит из трех основных слоев: интимы, меди (гладкая мускулатура) и адвентиции

**Контактная информация:** Чернявская Татьяна Константиновна, corona1974@mail.ru

(наружный слой, содержащий кровеносные сосуды и нервные окончания). Основным компонентом интимы является эндотелий — монослой клеток, обладающих высокой метаболической и секреторной активностью. Площадь всех эндотелиальных клеток равна площади футбольного поля, а в длину они составляют 7 км. Эндотелий играет ключевую роль в контроле сосудистого тонуса, обеспечивая тонкую регуляцию просвета сосуда в зависимости от скорости кровотока и давления на сосудистую стенку, метаболических потребностей участка ткани, снабжаемого данным сосудом и т.д.

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

За последние 25 лет было доказано, что эндотелий — это не пассивный барьер между органами и тканями, а активный орган массой 1,5–1,8 кг, дисфункция которого является обязательным компонентом практически всех ССЗ. Эндотелий активно участвует в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, развитии тромбозов, сепсиса и осложнений сахарного диабета. Основные функции эндотелия следующие:

- высвобождение вазоактивных агентов, обеспечивающих тонус сосудов (NO, эндотелин, ангиотензин I (и, возможно, ангиотензин II), простагландин, тромбоксан);
- препятствие коагуляции (одинаковый заряд поверхности эндотелия и тромбо-

цитов препятствует адгезии тромбоцитов к стенке сосуда);

- участие в фибринолизе. Синтез простациклина и NO — естественных дезагрегантов. Образование тканевого активатора плазминогена, экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина — белка, способного связывать тромбин, и гепариноподобных гликозаминогликанов;
- иммунные функции (представление антигенов иммунокомпетентным клеткам, секреция интерлейкина-1 (стимулятора Т-лимфоцитов));
- ферментативная активность (экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток **ангиотензинпревращающего фермента** — АПФ (конверсия ангиотензина I в ангиотензин II));
- участие в регуляции роста гладкомышечных клеток (секреция эндотелиального фактора роста, гепариноподобных ингибиторов роста);
- защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний.

Эндотелий постоянно подвергается внешнему воздействию со стороны эндovasкулярных факторов, в ответ на которое синтезирует и выделяет вазоактивные субстанции. Отмечают три основных фактора, стимулирующих клетки эндотелия:

1) скорость кровотока. Например, при АГ поток крови, протекающей по сосуду в условиях повышенного АД, может повреждать целостность эндотелиальной выстилки и приводить к возникновению **эндотелиальной дисфункции** (ЭД);

2) циркулирующие и/или “внутристеночные” нейрогормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.);

3) факторы тромбоцитарного происхождения, выделяющиеся из тромбоцитов при их активации (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин).

Действие медиаторов и нейрогормонов осуществляется через специфические рецепторы на поверхности эндотелиальных клеток, однако ряд веществ (арахидоновая кислота, A23187) способны воздействовать непосредственно через клеточную мембрану, минуя рецепторный аппарат.

В норме клетки эндотелия реагируют на эти стимулы усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки и в первую очередь эндотелиального фактора релаксации, который, как удалось установить, является не чем иным, как NO, простациклина, эндотелиального фактора гиперполяризации. Наибольшее значение придается NO, который играет главную роль в поддержании должного сосудистого тонуса и локального кровотока через сосуд. Оксид азота — очень “древняя” молекула, которая существует уже более 100 млн. лет и сохранилась в первозданном варианте на фоне глобальной эволюции в природе. Однако открытие ключевой роли NO в сердечно-сосудистом гомеостазе было удостоено Нобелевской премии только в 1998 г. Оксид азота — очень лабильная структура, период жизни которой составляет лишь несколько секунд. Важно отметить, что, хотя NO и является наиболее мощным из известных на сегодняшний день вазодилататором, его влияние не ограничивается дилатацией локального участка. Оксид азота способен подавлять пролиферативный ответ гладкомышечных клеток сосудистой стенки и оказывать целый ряд системных эффектов в просвете сосуда — блокировать агрегацию тромбоцитов, окисление **липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)**, экспрессию молекул адгезии. В определенных ситуациях, например при острой гипоксии или кровотоке, клетки эндотелия, напротив, становятся “причиной” вазоконстрикции, как за счет снижения продукции NO, так и вследствие усиленной выработки веществ с вазоконстрикторным эффектом — эндотелина-1, сверхокисленных анионов, вазо-

констрикторных простаноидов (тромбоксан  $A_2$ ) и др.

Основная точка приложения как расслабляющих, так и констрикторных факторов — подлежащие под эндотелием гладкомышечные клетки, однако все они могут выделяться в просвет сосуда и действовать на близлежащие эндотелиальные клетки (так называемая паракринная активность). При длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, воспаление, гемодинамическая перегрузка и др.) функционирование эндотелия постепенно нарушается — возникает его дисфункция.

Какие факторы запускают ЭД? Сегодня ключевая роль в инициации повреждения эндотелия отводится так называемому оксидативному стрессу — процессу, заключающемуся в накоплении внутри клеток свободных радикалов, обладающих крайне неблагоприятным влиянием на функцию и целостность клетки (помимо окислительного стресса самостоятельное влияние могут оказывать ЛПНП, никотин).

Эндотелиальная дисфункция — многогранный процесс, основными проявлениями которого служат:

- 1) нарушение биодоступности NO:
  - подавление экспрессии/инактивация эндотелиальной NO-синтазы (фермента, ответственного за синтез NO из L-аргина) и снижение синтеза NO;
  - уменьшение плотности рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток (в частности, мускариновых), раздражение которых в норме приводит к образованию NO;
  - увеличение деградации NO — разрушение NO наступает прежде, чем вещество достигнет своего места действия (так действует, например, супероксидный анион, один из продуктов оксидативного стресса);
- 2) повышение активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток;

3) повышение выработки клетками эндотелия эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций;

4) нарушение целостности эндотелия при тяжелом его поражении и появление в интима участков, лишенных эндотелиальной выстилки (деэндотелизация). Это приводит к тому, что нейрогормоны, минуя эндотелий и тем самым непосредственно взаимодействуя с гладкомышечными клетками, вызывают их сокращение.

В целом суть ЭД можно сформулировать следующим образом: те вещества, которые в нормальных условиях являлись вазодилататорами, при ЭД неспособны больше оказывать релаксирующее действие (и могут даже, наоборот, вызывать спазм). Таким образом, происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной дилатирующей способности эндотелия, и преимущественным ответом эндотелиальных клеток на обычные стимулы становится вазоконстрикция и пролиферация.

При АГ доказана ЭД для периферической, коронарной микро- и макроциркуляции и почечного кровотока. Хроническое ингибирование NO-синтазы в эксперименте быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной АГ, включая атеросклероз и сосудистые органы поражения. Эти экспериментальные данные подтверждают вовлечение NO в регуляцию АД, следовательно, его недостаток может приводить к АГ. Специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается увеличением среднего АД примерно на 15–20 мм рт. ст. Доказано, что у пациентов с АГ имеет место меньший вазодилатирующий ответ на интраартериальное введение ацетилхолина, чем у нормотензивных лиц. Установлено наличие поражения **эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД)** при эссенциальной АГ, которая, по-видимому, обусловлена нарушением синтеза и высвобождения NO. Есть данные о связи повреждений системы L-аргинин—NO с повышением уровня ва-

зоконстрикторных простагландинов. Доказано, что увеличение содержания вазоконстрикторных простагландинов и свободных радикалов вызывает уменьшение активности NO. Однако остается еще множество вопросов о роли NO, механизмах его влияния на формирование и течение АГ.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что при спонтанной АГ у крыс (модель, наиболее близкая к эссенциальной АГ у человека) продукция NO повышается, но недостаточно. Это может быть вызвано усилением его инактивации, повышенным высвобождением вазоконстрикторных простагландинов или такими анатомическими изменениями, как утолщение интимы, которое ингибирует действие NO на сосудистую стенку. На модели АГ у сольчувствительных крыс, получавших высокосолевой корм, не выявлено повышения уровня вазоконстрикторных простагландин, что доказывает уменьшение продукции NO. Клинические данные свидетельствуют о том, что ЭД при эссенциальной АГ вызвана повреждением в системе L-аргинин—NO и продукцией констрикторных простагландинов, причем нарушение продукции NO первично, а увеличение содержания вазоконстрикторов связано с возрастом. Главным механизмом, приводящим к ЭД при АГ, является продукция циклогеназозависимых простагландинов и свободных радикалов кислорода, которые вызывают снижение активности NO. Однако изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных АГ далеко не однозначны.

Существуют различные точки зрения на вопрос о первичности ЭД при АГ. По данным некоторых авторов, ЭД, наблюдаемая при АГ, является скорее следствием заболевания, чем его причиной, представляя собой преждевременное старение кровеносных сосудов из-за хронического воздействия высокого АД. Другие исследователи считают, что нарушение ЭЗВД при АГ является первичным феноменом, так как об-



наруживается у потомков пациентов с эссенциальной АГ при нормальном АД, не имеет четкой корреляции с величиной АД и необратимо при снижении АД.

Подтверждение прогностической значимости ЭД было найдено в исследовании V. Schächinger et al., в котором была сделана попытка оценить, насколько ЭД позволяет предсказывать прогресс заболевания и вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. У 147 пациентов с **ишемической болезнью сердца** (ИБС) при проведении коронарографии оценивали реакцию коронарных артерий на различные стимулы, такие как введение ацетилхолина, холодовая проба и ряд других, после чего за ними осуществлялось наблюдение в течение 7 лет. Конечными точками исследования являлись любые сердечно-сосудистые события: смерть от сердечно-сосудистой причины, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, выполнение аортокоронарного шунтирования и т.д.

За время наблюдения те или иные сердечно-сосудистые события произошли у 16 пациентов. Оказалось, что у этих пациентов исходно отмечалась более выраженная ЭД. После того как все участники исследования были поделены на две группы — с нормальной (вазодилатация) или патологической (вазоконстрикция) реакцией на ацетилхолин, были получены весьма любопытные результаты. Вне зависимости от проводимой терапии частота сердечно-сосудистых осложнений была выше среди пациентов с нарушенной эндотелиальной функцией. Аналогичные результаты наблюдались и относительно других тестов оценки эндотелия. На основании полученных данных был сделан очень важный вывод о независимой прогностической значимости ЭД, т.е. факт обнаружения ЭД у больного ИБС вполне достаточен для того, чтобы начать принимать меры, направленные на коррекцию эндотелиальных нарушений, иначе риск сердечно-сосудистых

осложнений у такого больного существенно возрастает.

Реакция эндотелия на те или иные вазодилатирующие стимулы легла в основу разработки и внедрения в клиническую практику тестов по оценке степени выраженности ЭД.

## Методы оценки ЭД

Методы оценки ЭД можно разделить на оценку ЭЗВД и определение циркулирующих маркеров ЭД. Суть оценки ЭЗВД состоит в определении изменения диаметра магистральной артерии или объемного кровотока по ней либо в мелких резистивных сосудах части тела в целом в ответ на стимуляцию эндотелия. Последняя достигается за счет повышения скорости тока крови в магистральной артерии (при пробе с реактивной гиперемией или при введении эндотелийнезависимых вазодилататоров в дистальное русло) либо при инфузии в артерию эндотелийзависимых вазодилататоров, таких как ацетилхолин, метахолин, серотонин, брадикинин и т.д. При этом сравнивают реакцию сосудов на эндотелийзависимый стимул с реакцией на эндотелийнезависимый вазодилататор, например нитроглицерин или нитропруссид натрия.

К циркулирующим маркерам ЭД относятся маркеры системной биодоступности: NO, эндотелин-1, фактор Виллебранда, тканевый активатор плазминогена и ингибитор активатора плазминогена-1, адгезивные молекулы.

## Функциональные методы

**Инвазивные исследования коронарных артерий.** Впервые *in vivo* у людей ЭД была продемонстрирована в 1986 г. при проведении коронарной ангиографии, когда при инфузии ацетилхолина в артерии, пораженные атеросклерозом, была отмечена вазоконстрикция. Позже был описан метод оценки функции эндотелия сосудов микроциркуляторной системы миокарда при

помощи внутрисосудистой доплерографии и расчета объемного кровотока.

**Инвазивные исследования периферических артерий** можно проводить аналогично описанным для коронарных артерий, заменив коронарографию на дуплексную эхографию. Оценку микроциркуляторного русла (предплечья или голени) также проводят с помощью венозной окклюзионной плетизмографии. При этом возможно введение в артерию ацетилхолина, ацетилхолина в комбинации с ингибитором NO-синтазы (L-NMMA), только L-NMMA (при этом комбинация позволяет выявить эндотелийзависимый эффект ацетилхолина; L-NMMA без ацетилхолина — NO-зависимый компонент базального тока).

**Неинвазивные исследования коронарных артерий.** Позитронно-эмиссионная томография дает возможность провести неинвазивную оценку миокардиальной перфузии. При сравнении базального кровотока и кровотока после фармакологической стимуляции дипиридамолом или аденозином определяют коронарный резерв перфузии. В отношении дипиридамола считается, что эндотелийнезависимый вазодилатирующий эффект может провоцировать ЭЗВД за счет усиления скорости тока крови и повышения силы сдвига на эндотелий артерий. Была установлена корреляция теста с присутствием/устранением факторов риска атеросклероза. Неинвазивный ультразвуковой метод для определения ЭД периферических артерий был описан в 1992 г. D. Celermajer et al. С использованием ультразвукового датчика с высоким разрешением (7 МГц) определяли изменение диаметра плечевой/бедренной артерии в ответ на усиление тока при пробе с реактивной гиперемией в сравнении с реакцией на пероральный нитроглицерин. Метод доказал свою достоверность и воспроизводимость, и на данный момент он является одним из основных используемых в клинических исследованиях с оценкой эндотелиальной функции.

### Циркулирующие маркеры ЭД

Непосредственное определение NO в крови затруднено из-за малого времени его полураспада. Продукцию NO оценивают по содержанию в плазме крови и моче конечных продуктов метаболизма NO (нитрита, нитрата) при хемилюминесцентном анализе или газовой хроматографии/масс-спектрометрии. Определение **циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ)** позволяет оценить долю NO, оказавшего функциональный эффект на эндотелиальные клетки, и отличить сниженную продукцию NO от повышенной деградации. Концентрации указанных веществ чрезвычайно малы, имеется значительная зависимость от других источников нитрита и нитрата, в том числе пищевых, в связи с чем клиническое применение этого метода ограничено.

Эндотелин-1 представляет собой эндотелиальный пептид с сильными вазоконстрикторными, митогенными свойствами. Считается, что повышенный уровень эндотелина-1 связан с повреждением эндотелиоцитов и может считаться маркером ЭД. В связи с большими колебаниями у людей независимо от сосудистого статуса применение эндотелина-1 как отдельного маркера отличается большой неточностью.

Фактор Виллебранда — гликопротеин, синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками. Его уровень коррелирует с выраженностью факторов риска атеросклероза, устранение которых сопровождается его снижением. Повышенный уровень фактора Виллебранда свидетельствует либо об эндотелиальном повреждении, либо, что вероятнее, о повышенной активации эндотелиоцитов.

Тканевый активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена-1: при ЭД и повышенном риске атеросклероза или его осложнений наблюдается повышение уровня обоих этих маркеров.

К адгезивным молекулам относятся: адгезивная молекула сосудистой стенки-1

(VCAM-1), эндотелиально-лейкоцитарная адгезивная молекула-1 (Е-селектин), межклеточная адгезивная молекула-1 (ICAM-1), Р-селектин. Циркулирующие растворимые формы адгезивных молекул обнаруживаются в плазме, их уровни повышены при воспалительных заболеваниях, измеряют их иммунологическими методами.

### Современные возможности коррекции ЭД

Во многих исследованиях была продемонстрирована обратимость ЭД при снижении действия факторов риска атеросклероза или при проведении медикаментозной терапии. Таким образом, **эндотелий является новой терапевтической мишенью при лечении ССЗ**. Цель терапии при ЭД — устранение парадоксальной вазоконстрикции и создание защитной среды в отношении патологических факторов воздействия с помощью повышенной доступности NO в стенке сосудов.

#### Немедикаментозные методы воздействия

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что диета с высоким содержанием жиров приводит к развитию АГ за счет повышенного образования свободных радикалов кислорода (супероксидных анионов), инактивирующих NO. Установлено, что благоприятное влияние на функцию эндотелия оказывают полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксидантные витамины (особенно токоферол и аскорбиновая кислота), фолиевая кислота, а также L-аргинин. Они улучшают ЭЗВД как у пациентов с высоким риском ССЗ, так и у здоровых людей без факторов риска. При кратковременном применении у больных с атеросклерозом витамин С улучшает функцию эндотелия, вероятно, за счет потенциальной защиты ЛПНП от окисления и NO от действия свободнорадикальных продуктов. Так, в исследовании G.E. Levine et al. (1996) у больных ИБС после перорального

введения 2 г витамина С наблюдалось значительное кратковременное улучшение ЭЗВД плечевой артерии при реактивной гиперемии. Причем в качестве механизма действия обсуждался захват радикалов кислорода витамином С и увеличение доступности NO. Однако эффективность долгосрочного применения витаминов не доказана. Витамин Е предупреждает окисление ЛПНП in vivo. В некоторых исследованиях кратковременное его применение приводило к уменьшению содержания определенных маркеров ЭД (например, Р-селектин). Однако положительного влияния на ЭЗВД или исходы ССЗ при долгосрочном применении также не выявлено.

Гипергомоцистеинемия — известный фактор риска атеросклероза. В кратковременных (до 4 мес) исследованиях с назначением фолиевой кислоты отмечалось улучшение ЭЗВД у пациентов с гипергомоцистеинемией. Долгосрочных исследований роли фолиевой кислоты на настоящий момент нет.

Улучшение эндотелиальной функции связывают с активацией синтеза NO. В ряде исследований было установлено положительное влияние парентерального введения L-аргинина на функцию коронарных и периферических артерий. Пероральное его назначение пациентам с гиперхолестеринемией также сопровождалось улучшением функции эндотелия. Однако при длительном применении у животных эффект был непостоянным.

Высокое потребление соли подавляет действие NO в периферических резистивных сосудах на моделях АГ у животных. В клинических исследованиях у пациентов с сольчувствительной АГ выявлено снижение продукции NO.

Физические упражнения вызывают увеличение синтеза NO как у нормотоников, так и у пациентов с АГ. В экспериментальных исследованиях на животных после физических нагрузок наблюдалось увеличение содержания эндотелиальной NO-син-

тазы и продукции NO. Также на фоне физических нагрузок было установлено существование обратной связи: увеличение продукции эндотелиального NO стимулировало экспрессию супероксиддисмутазы, которая защищает NO от разрушения свободными радикалами кислорода.

Курение является одним из факторов риска ССЗ и вызывает ЭД. Доказано нарушение вазомоторной активности эндотелия коронарных артерий у курильщиков с длительным стажем курения. Эндотелиальная дисфункция коронарных артерий у курильщиков восстанавливалась при назначении L-аргинина, являющегося субстратом синтеза NO. При гиперхолестеринемии длительное курение усиливает ЭД за счет увеличения окисления ЛПНП. Нарушение ЭЗВД, вызванное курением, может быть обратимым у начинающих курильщиков. Пассивное курение также повышает кардиоваскулярный риск. В эксперименте показано, что ЭД, вызванная пассивным курением, уменьшалась при применении L-аргинина.

### Медикаментозные методы воздействия

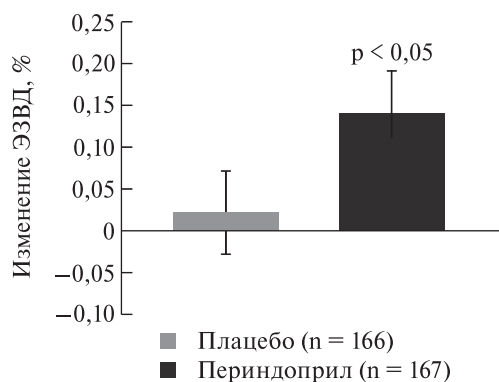
**Ингибиторы АПФ (ИАПФ).** Обсуждаются по крайней мере два основных механизма влияния ИАПФ на эндотелиальную функцию. Известно, что ИАПФ приводят к увеличению количества тканевого брадикинина. Вазопротективные, антипролиферативные, антисклеротические и острые вазодилаторные эффекты ИАПФ можно объяснить эндотелийзависимыми реакциями, связанными со способностью ИАПФ предотвращать расщепление брадикинина. Брадикинин является мощным стимулятором высвобождения эндотелийзависимых расслабляющих факторов, таких как NO, эндотелийзависимый фактор гиперполяризации и простаглицлин. Эндотелиальный фактор гиперполяризации представляет собой нестойкий метаболит арахидоновой кислоты, его высвобождение зависит от концентрации внутриклеточного кальция

и кальциймодулина, и его влияние на эндотелийзависимое расслабление связано с размерами сосудов и наиболее значительно в небольших артериях. Простаглицлин, образуясь в эндотелиальных клетках, активирует аденилатциклазу гладкомышечных клеток, увеличивая образование цАМФ, расслабляющий эффект которого усиливает вазодилатацию, вызываемую NO.

Концепция о возможности применения ИАПФ с целью воздействия на эндотелиальную функцию, ишемию и атерогенез возникла сравнительно недавно. Это воздействие реализуется при помощи нескольких механизмов. Первые сведения о том, что ИАПФ способствуют снижению частоты миокардиальных ишемических событий, были получены в результате проведения больших клинических исследований, включающих пациентов с дисфункцией левого желудочка и сердечной недостаточностью (исследования SAVE, SOLVD). По окончании этих исследований стало очевидно, что применение ИАПФ способствует значительному уменьшению количества ишемических событий, таких как нестабильная стенокардия и повторный инфаркт миокарда, хотя контроль за ишемическими событиями не являлся целью исследования. Важно подчеркнуть, что указанный эффект отчетливо проявлялся только после относительно продолжительного периода лечения, из чего следует, что биологические и структурные эффекты ИАПФ в отношении кровеносных сосудов и миокарда больше, чем гемодинамические, ответственные за торможение или обратное развитие патофизиологических механизмов коронарной недостаточности.

Улучшение функции эндотелия у больных ИБС под влиянием ИАПФ впервые было выявлено в исследовании TREND при проведении серийных коронароангиографий. У пациентов, принимавших в течение 6 мес квинаприл в дозе 40 мг/сут, патологическая вазоспастическая реакция венечных артерий на введение ацетилхолина





Исследование PERFECT: влияние периндоприла на функцию эндотелия — изменение ЭЗВД плечевой артерии по данным УЗИ через 6 мес лечения (по Bots M.L. et al. // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2007. V. 21. № 4. P. 269). Достоверность различий между группами  $p = 0,07$ .

после лечения сменялась вазодилатацией, что свидетельствовало о нормализации функции эндотелия венечных артерий. В другом большом клиническом исследовании — EUROPA (2003 г.) было доказано вазопротекторное действие периндоприла у пациентов с сохраненной функцией левого желудочка и эффективность в предотвращении развития сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, сердечная смерть). Периндоприл является одним из самых ярких представителей класса ИАПФ. Благодаря липофильности и высокой аффинности к тканям миокарда, эндотелию сосудов, почечным канальцам и клубочкам периндоприл обеспечивает выраженное эндотелийпротективное действие, напрямую не коррелирующее со степенью снижения АД. Продемонстрированные в исследовании BPLTCC эффекты, опосредованные брадикинином, приводят к повышению экспрессии NO-синтазы, улучшению функции эндотелия, увеличению фибринолиза (вследствие высвобождения тканевого активатора плазминогена), уменьшению ремоделирования сердца и сосудов и, таким образом, противодействуют эффектам ангиотензина II. По дан-

ным ультразвукового исследования (УЗИ) в исследовании PERFECT также продемонстрировано благоприятное влияние периндоприла на эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса (рисунок).

Целью исследования PERTINENT была оценка влияния периндоприла на некоторые маркеры воспаления и тромбоза, ассоциированных с атеросклерозом (С-реактивный белок, фибриноген, D-димер, фактор Виллебранда, NO-синтаза). Определяли уровни ангиотензина II, брадикинина и фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Длительное применение периндоприла у больных стабильной ИБС привело к восстановлению нарушенного баланса ангиотензин II—брадикинин (снижение уровня ангиотензина II и повышение уровня брадикинина) и снижению уровня фактора некроза опухоли  $\alpha$ , что рассматривается как признак уменьшения воспаления в сосудистой стенке. Решающее значение, по-видимому, имеет повышение уровня брадикинина, что было описано в разных экспериментальных и клинических исследованиях при изучении периндоприла. Брадикинин, увеличивая экспрессию NO-синтазы, уменьшает ЭД, оказывает антиоксидантный эффект, увеличивает фибринолиз и уменьшает сердечно-сосудистое ремоделирование, так как противодействует эффектам ангиотензина II. На основании полученных данных был представлен механизм влияния периндоприла на баланс ангиотензин II—брадикинин.

Оказалось, что периндоприл улучшает функцию эндотелия у больных ИБС, а именно уменьшает апоптоз клеток эндотелия, увеличивает активность NO-синтазы, снижает уровень фактора Виллебранда, известного маркера ЭД. Стало очевидным, что периндоприл может снижать риск возникновения сердечно-сосудистых событий с помощью механизмов, не связанных со снижением АД. Однако не все ИАПФ обладают таким свойством.

Другим механизмом воздействия ИАПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования ангиотензина II, который рассматривается как индуктор оксидантного стресса. Экспериментально продемонстрировано увеличение образования активных форм кислорода (супероксидный анион) под действием ангиотензина II. Механизмы действия ангиотензина II на продукцию супероксидного аниона связаны со стимуляцией НАДФН/НАДН-оксидаз. Таким образом, снижение уровня ангиотензина II приводит к уменьшению оксидантного стресса, продукты которого снижают активность NO. Ангиотензин II во многом обладает противоположным эффектом по отношению к NO и в настоящее время признается практически его антагонистом. Ингибирование АПФ восстанавливает баланс между двумя вазоактивными системами.

**Блокаторы рецепторов ангиотензина II.** Основным механизмом действия на систему NO антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) у больных АГ является блокада  $AT_1$ -рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению. Так как стимуляция  $AT_1$ -рецепторов способствует образованию супероксидов, инактивирующих NO, а стимуляция  $AT_2$ -рецепторов приводит к вазодилатации и натрийурезу за счет активации системы брадикинина, NO, цГМФ, то направленность эффекта ангиотензина II (усиление синтеза или инактивация NO) зависит от того, на какие рецепторы он преимущественно действует. Поэтому очевидно, что на фоне блокады  $AT_1$ -рецепторов создаются условия для повышенного функционирования незаблокированных  $AT_2$ -рецепторов, что приводит к накоплению NO.

Данные экспериментальных исследований о влиянии АРА на NO противоречивы. Так, на фоне назначения лозартана у крыс со спонтанной гипертензией Navarro-Cid J.

et al. (1995) не обнаружили усиления синтеза NO (об интенсивности образования NO судили по содержанию его клеточного медиатора цГМФ в аорте). Другие исследователи наблюдали повышение уровня цГМФ в аорте у крыс со спонтанной АГ под влиянием лозартана, из чего сделан вывод об усилении синтеза NO. На такой же модели АГ предварительное введение лозартана полностью предотвращало влияние ангиотензина II на образование супероксидного аниона. Установлено, что у крыс со спонтанной АГ повреждение синтеза NO в надпочечниках способствовало возникновению и поддержанию гипертензии. Результаты клинических исследований с участием пациентов с эссенциальной АГ свидетельствуют об улучшении эндотелиальной функции резистивных артерий на фоне терапии АРА за счет увеличения уровня NO. Согласно данным экспериментальных исследований на крысах, в ответ на уменьшение содержания натрия и инфузию валсартана повышается уровень ангиотензина II, который стимулирует  $AT_2$ -рецепторы, что запускает каскад брадикинина и NO. Доказана эффективность валсартана в комбинации с эналаприлом даже при использовании низких доз препаратов, не оказывающих влияния на уровень АД. В исследовании на крысах наблюдалось уменьшение проявлений ЭД в миокарде, стенке аорты и почках в виде уменьшения признаков гипертрофии миокарда, увеличения коронарного резерва, значительно возросшей ацетилхолининдуцированной вазодилатации. Существуют исследования, в которых продемонстрировано, что АРА корректируют гемостаз: снижают продукцию свободных радикалов, увеличивают синтез NO, влияют на агрегацию тромбоцитов, ингибитора активатора плазминогена, фактора Виллебранда, простациклина. К сожалению, нет больших рандомизированных исследований при участии пациентов с АГ, в которых было бы выявлено влияние АРА на ЭД.

**Антагонисты кальция (АК)** дигидропиридинового ряда (нифедипин, амлодипин, лацидипин, пранидипин, фелодипин) в эксперименте и в клинических исследованиях улучшали ЭЗВД за счет увеличения уровня NO. Установлено, что уменьшение содержания  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле и вазодилатация на фоне приема АК обусловлены не только снижением трансмембранного поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, но и NO-цГМФ-опосредованным механизмом в эндотелиальных клетках. Выявлено несколько механизмов повышения уровня NO на фоне применения АК. Пранидипин достоверно увеличивал содержание цГМФ в гладкомышечных клетках, культивированных одновременно с эндотелиальными клетками, и не влиял на базальную экспрессию NO-синтазы в эндотелиальных клетках, не оказывал эффекта при наличии ингибитора NO-синтазы. Однако пранидипин регулировал активность супероксиддисмутазы в эндотелиальных клетках, уменьшая разрушение NO в стенке сосуда. Очевидно, что основным механизмом повышения уровня NO является антиоксидантное действие АК, увеличение активности супероксиддисмутазы, уменьшение разрушения NO. В эксперименте лацидипин регулировал экспрессию генов эндотелиальной NO-синтазы и повышал уровень эндотелиальной NO-синтазы в ткани аорты.

Такие свойства АК дигидропиридинового ряда, как антиатеросклеротические (усиление гидролиза холестерина, снижение внутриклеточной аккумуляции липидов), антипролиферативные (подавление миграции и пролиферации гладкомышечных клеток и макрофагов) и в определенной мере антиагрегационные, обусловлены NO.

В настоящее время продолжается исследование ENCORE II, в котором изучается влияние АК и статинов на функцию эндотелия. Результаты исследования позволят оценить связь ЭД и фармакологического вос-

становления эндотелиальной функции с течением заболеваний коронарных артерий.

**Другие гипотензивные препараты.** Тиазидные диуретики приводили к повышению уровня нейрональной NO-синтазы в плотном пятне и эндотелиальной NO-синтазы в почечных сосудах в экспериментальной модели DOCA-солевой АГ у крыс, вызванной введением дезоксикортикостерона и хлорида натрия.

Индапамид помимо диуретического оказывает прямое вазодилатирующее действие за счет своих антиоксидантных свойств, повышая биодоступность NO, уменьшая его разрушение. Комбинированное лечение небольшими дозами ИАПФ (периндоприл) и индапамида сопровождалось увеличением базального освобождения NO.

Доксазозин в экспериментальных исследованиях вызывал ЭЗВД, увеличивая содержание NO благодаря антиоксидантному эффекту.

Для терапевтического воздействия на коронарный тонус уже давно применяются нитраты. Но хотя нитраты благодаря расширению стенозированных сегментов сосудов и своему гемодинамическому воздействию, безусловно, эффективны в отношении снижения миокардиальной ишемии, они не приводят к длительному улучшению регуляции сосудов коронарного сосудистого ложа. Как установили D.G. Harrison, J.N. Bates (1993), ритмичность изменений тонуса сосудов, управляемая эндогенным NO, не поддается стимуляции экзогенным NO.

**Гормонотамещающая терапия.** В постменопаузе значительно увеличивается риск возникновения АГ. Предполагают, что женские половые гормоны играют существенную роль в защите эндотелия. В экспериментах на животных и в клинических исследованиях было подтверждено, что снижение уровня эстрогенов приводит к значительной ЭД. Доказано положительное влияние эстрогенов на эндотелиальную функцию за счет: увеличения содержания

липопротеидов высокой плотности и уменьшения содержания ЛПНП; улучшения ацетилхолиновой сосудистой реактивности, в том числе в коронарных артериях у женщин с начальными признаками ИБС; стимуляции активности NO-синтазы; повышения базального уровня NO. Однако в литературе имеются неоднозначные данные о клинической эффективности гормонозамещающей терапии. Результаты проспективного рандомизированного контролируемого клинического исследования HERS свидетельствуют о том, что антиишемический эффект эстрогенов связан с улучшением эндотелиальной функции и активацией синтеза эндотелием простаглицлина. Однако в исследовании не было доказано благоприятное влияние гормонозамещающей терапии на первичную профилактику ИБС. Эти результаты частично можно объяснить эффектами прогестерона, который влияет на ЭЗВД коронарных артерий. Несмотря на то что эстрогены проявляют ряд эндотелийзависимых эффектов, связанных с вазодилатацией и NO, известно также их протромботическое и провоспалительное действие, что может нейтрализовать другие положительные эффекты. Таким образом, необходимо дальнейшее подтверждение благоприятного действия эстрогенов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе. В настоящее время в мире проводится ряд исследований по вторичной профилактике ИБС у женщин, по результатам которых можно будет сделать более определенные выводы по данной проблеме.

Если посмотреть с точки зрения воздействия на причину ЭД, то улучшения состо-

яния можно было бы добиться с помощью снижения уровня холестерина и активности окислительного стресса в сосудистой стенке. После 6-месячной терапии ингибиторами редуктазы коэнзима А гонадотропного гормона человека удалось добиться улучшения сосудодвигательной реакции коронарных артерий (Anderson T.J. et al., 1995; Egashira K. et al., 1994). В исследовании K.L. Gould et al. (1994) резкое снижение уровня холестерина уже через 6 нед привело к функциональному улучшению миокардиальной перфузии при нагрузке.

### Заключение

Таким образом, в настоящее время происходит накопление новых данных о специфических механизмах ЭД при АГ. Дополняется и переосмысливается действие традиционных гипотензивных препаратов с точки зрения воздействия на эндотелий, раскрываются механизмы вазопротективного и органопротективного действия кардиоваскулярных препаратов за счет модуляции продукции NO. Приоритетными эндотелийпротективными лекарственными препаратами на сегодняшний день являются ИАПФ, имеющие максимальный уровень липофильности, из которых наиболее хорошо изученным и обладающим доказанной эффективностью является периндоприл (Престариум А). Всё это открывает новые терапевтические горизонты, формирует новые терапевтические мишени при различных ССЗ, в том числе при АГ.

*С рекомендуемой литературой  
вы можете ознакомиться на нашем сайте  
[www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with Arterial Hypertension

T.K. Chernyavskaya

Endothelial dysfunction is a component of the majority of cardiovascular diseases. The article deals with modern methods of the diagnosis and treatment of endothelial dysfunction. At the present day the most perspective drugs for the treatment of endothelial dysfunction are ACE inhibitors, namely perindopril (Prestarium A).

**Key words:** arterial hypertension, endothelial dysfunction, ACE inhibitors, perindopril, Prestarium A.