Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска сердечно-сосудистых осложнений

Б.А. Намаканов, М.М. Расулов

Московский городской педагогический университет. Москва, Россия

Endothelial dysfunction in arterial hypertension - cardiovascular complication risk factor

B.A. Namakanov, M.M. Rasulov

Moscow State Pedagogical University. Moscow, Russia

В обзоре представлены результаты изучения патофизиологических основ эндотелиальной функции (ЭФ) и методов ее исследования в клинике; сопоставляются основные нейрогормональные механизмы регуляции ЭФ у здорового человека. Подробно разбираются диагностическое и прогностическое значения показателей нарушения ЭФ в качестве предиктора сердечно-сосудистых осложнений. Приведены современные данные о фармакологической и нефармакологической коррекции нарушений ЭФ у больных. Высказана точка зрения о генетической предрасположенности нарушений ЭФ у человека.

Ключевые слова: функция эндотелия, сердечно-сосудистые осложнения, факторы риска, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

This review contains the results of the studies in pathophysiological basis of endothelial function (EF), and clinical methods for its assessment. Main neurohormonal mechanisms of EF regulation in healthy persons are compared. Diagnostic and prognostic value of EF disturbances, as cardiovascular event predictors, is analyzed in details. Modern data on pharmaceutical and non-pharmaceutical EF correction are presented. The authors also deliver a hypothesis on genetic causes for EF disturbances in humans.

Key words: Endothelial function, cardiovascular complications, risk factors, ACE inhibitors.

Исследования последних лет убедительно показали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эндотелий – тканевая структура, определяющая и регулирующая гемоваскулярный гомеостаз. Эндотелиоциты реагируют на изменения в физическом, химическом и гуморальном окружении, продуцируя биологически активные вещества, определяющие функцию гладкомышечных клеток сосудов (ГМК), поддерживающие неадгезивность интимы, регулируя клеточную пролиферацию, воспалительные и иммунные механизмы в сосудистой стенке [1,4].

Основные функции эндотелия сосудов:

- высвобождение вазоактивных агентов: оксида азота (NO), эндотелина, ангиотензина I (АТI), простаглицлина, тромбосана;
- препятствие коагуляции и участие в фибринолизе: синтез простаглицлина и NO – естественных дезагрегантов, образование тканевого активатора плазминогена, экспрессия на поверхности

клеток эндотелия тромбомодулина, белка способного связать тромбин;

- иммунная функция: представление антигенов иммунокомпетентным клеткам, секреция интерлейкина-I (стимулятора Т-лимфоцитов);
- ферментативная активность;
- участие в регуляции роста ГМК: секреция эндотелиального фактора роста (ЭФР);

Патофизиологические основы эндотелиальной дисфункции (ЭД)

Регуляция тонуса сосудов в значительной мере определяется балансом вырабатываемых эндотелием сосудорасширяющих агентов: эндотелий-продуцируемый гиперполяризующий фактор (EDHF), простаглицлин, эндотелий-продуцируемый расслабляющий фактор (EDRF) и сосудосуживающих: эндотелин, ангиотензин II (АТII), тромбосан A2, простаглицлин H II. EDHF является метаболитом арахидоновой кислоты и образуется при участии цитохрома P 450, действует на ГМК через повышение

K⁺ проводимости. Считается, что в норме преобладает релаксация, вызываемая NO, а действие EDRF является минимальным. Именно этот фактор обеспечивает регуляцию тонуса сосудов при снижении секреции NO. В эксперименте показано, что релаксация изолированных артерий в ответ на действие ацетилхолина нуждается в присутствии эндотелиальных клеток. Этот эффект, названный эндотелий-зависимой релаксацией, обусловлен высвобождением EDRF. Вазодилатация, вызванная высвобождением EDRF, связана с активацией цитоплазматического фермента – растворимой гуанилатциклазы, и образованием циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), ингибирующего сократительный аппарат ГМК. EDRF идентифицирован как NO. Последний является основным фактором, определяющим сосудистый тонус, он может регулировать и распределять кровоток в различных сосудистых бассейнах, изменяя диаметр как крупных, так и мелких артерий и артериол [2,9].

EDRF может выделяться под воздействием различных фармакологических и физиологических стимулов, опосредованных и не опосредованных рецепторами, вызывая таким образом эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД). Рецептор-независимыми стимулами высвобождения NO могут быть: механическое напряжение на эндотелий (смещение крови), гипоксия, механическое растяжение сосуда. Течение крови является постоянно действующим стимулом синтеза NO, что обуславливает определенную степень дилатации артерий; подавление чувствительности к потоку крови привело бы к вазоконстрикции и увеличению артериального давления (АД). Силы внутреннего трения, действующие в потоке крови через неподвижный, пристеночный слой плазмы, передаются на эндотелий и вызывают его деформации. Интенсивность этих деформаций воспринимают механосенсоры мембран эндотелиоцитов, роль которых выполняют чувствительные к растяжению K⁺ ионные каналы. Их активация приводит к гиперполяризации мембраны, в результате чего увеличивается концентрация ионов Ca²⁺ в цитоплазме. Ca²⁺ стимулирует синтез NO, вызывающего расслабление гладких мышц сосудов и вазодилатацию [3,8].

В настоящее время известно много эндогенных веществ, обеспечивающих рецептор-зависимое высвобождение NO. Это циркулирующие в крови гормоны (катехоламины, вазопрессин), физиологически активные вещества (гистамин, брадикинин, субстанция P), вещества, выделяемые тромбоцитами (серотонин), и вещества, формирующиеся в процессе коагуляции крови (тромбин). Мембрана эндотелиальных клеток содержит большое количество рецепторов, реагирующих на эндогенные субстанции. Эти рецепторы связаны с синтезом, так называемых, Gi-белков. Мощным стимулятором высвобождения NO служит брадикинин. В присутствии больших

концентраций брадикинина высвобождается как NO, так и не менее важные для выделения NO, тромбин и тромбоцитарные продукты. Локальная агрегация тромбоцитов с высвобождением серотонина и аденозинфосфата, как и продукция тромбина, ведут за собой локальную секрецию NO [5].

NO не только поддерживает артериальный тонус, противодействуя сосудосуживающим стимулам, но и участвует в регуляции физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Например, активное участие NO доказано при адгезии и агрегации форменных элементов крови, проницаемости эндотелия для макромолекул, миграции и пролиферации ГМК. Таким образом, функция эндотелия (ФЭ) складывается как баланс регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. К ним относятся факторы, регулирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки, определяющие ее тонус, факторы, участвующие в процессе коагуляции и фибринолиза, регуляции жидкостного состояния крови и ее взаимодействия с сосудистой стенкой, факторы, контролирующие рост сосудистой стенки. Ведущим модулятором ФЭ является NO. При различных заболеваниях способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, и таким образом формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальный эндотелий-зависимый процесс, что называется и определяется как ЭД. Механизмы ЭД во многом связаны с изменением активности универсального биологического медиатора – NO, выделяемого клетками эндотелия, уменьшением его синтеза или усилением его распада. Курение увеличивает уровень окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), действие которых направлено на усиление вазоконстрикторной ФЭ [6,10].

Методы обнаружения ЭД основаны на оценке способности эндотелия продуцировать NO в ответ на фармакологические (ацетилхолин, метахолин, брадикинин, гистамин, тромбин) или механические стимулы (изменение скорости кровотока в пробе с гиперемией), что изменяет сосудистую реактивность. NO является ключевым эндотелиальным ангиопротектором, влияющим на сосудистый тонус, свертывание крови, миграцию и рост ГМК. Широкое распространение получил метод изучения ФЭ с помощью веноокклюзионной плетизмографии. Метод позволяет определить изменение кровотока в предплечье в ответ на эндотелий-зависимые и эндотелий-независимые раздражители. В качестве эндотелий-зависимых стимулов, вызывающих расширение артерии, используют внутриартериальное введение ацетилхолина (АХ), метахолина. В качестве эндотелий-независимых стимулов, действующих непосредственно на ГМК сосудов – нитропруссид натрия, нитроглицерин. Более современным явля-

ется неинвазивный тест, с механической стимуляцией потоком крови синтеза и выделения NO, что обуславливает ЭЗВД, оцениваемую с помощью ультразвука высокой частоты. Плечевая артерия может служить адекватной моделью для изучения функционального состояния эндотелия [12].

Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО)

ЭД является предиктором повышенного риска развития ССО и важным звеном в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). Нарушение ФЭ продемонстрировано на различных моделях АГ: спонтанно-гипертензивные крысы, экспериментальные модели с задержкой NaCl и воды – дезоксикортикостероновая АГ. Нарушение ФЭ – ключевая патология при АГ. У больных АГ обнаружены изменения функции эндотелия коронарных артерий (КА). Показано нарушение ФЭ в КА при введении АХ у больных АГ при наличии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ); нарушение ФЭ у больных АГ коррелирует со степенью ГЛЖ и может рассматриваться в качестве предиктора ССО [7].

Циркадные ритмы величины АД имеют негативные последствия на гемодинамику и заметно ухудшают ФЭ у больных АГ, особенно в утренние часы, и это является фактором, определяющим частоту развития ССО [4].

Изучались показатели суточного мониторинга АД в связи со степенью нарушения ФЭ. Обследованы 187 больных АГ; определялись масса тела (МТ), биохимические показатели, маркер воспаления С-реактивный белок (СРБ), гемодинамические параметры. Наибольшее влияние на ФЭ у больных АГ оказывают МТ, пиковые значения систолического и диастолического АД, а также содержание СРБ, что может иметь диагностическое и прогностическое значения для оценки ЭД у больных [5,12].

Возможным механизмом ЭД при АГ может стать снижение базального синтеза NO, что подтверждают исследования сосудистых эффектов ингибитора эндогенного синтеза NO аналога L-аргинина – L-NMMA (NG-monomethyl-L-arginin). Многочисленные клинические исследования позволили предположить, что ЭД играет заметную патофизиологическую роль в нарушении периферического кровообращения у больных АГ. У пациентов с АГ исходные плазменные уровни NO снижены. Стимулированное высвобождение NO, оцененное по вазодилататорным эффектам АХ у пациентов с эссенциальным, реноваскулярным или эндокринным вариантами АГ было снижено. После введения индометацина (ингибитора циклооксигеназы) значительно увеличивался кровоток в сосудах предплечья в ответ на АХ. Результаты исследования свидетельствуют о снижении базальной и стимулированной секреций NO при АГ и увеличе-

нии констрикторных веществ, продуктов циклогеназной реакции [9].

Напряжение сдвига положительно коррелирует со скоростью продукции эндотелина – сильного вазоконстриктора эндотелиального происхождения. Эндотелин обладает большим спектром биологической активности: выраженная и длительная вазоконстрикция, стимуляция сократимости миокарда. Физиологическими стимулами высвобождения эндотелина служат: напряжение сдвига на эндотелий, ишемия, гипоксия, тромбин, АТII, инсулин. Эндотелин способствует повышению уровня АД. В качестве биохимических маркеров ЭД предлагаются СРБ, фактор Виллебранда, плазминогенный активатор, Е-селектин, Р-селектин, которые можно использовать для оценки прогноза ССО при АГ [6].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важную роль в развитии ЭД. Механизм участия ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в развитии ЭД связан со способностью АПФ ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых V_1 рецепторов клеток эндотелия приводит к сокращению синтеза NO и повышению тонуса ГМК сосудов. При повреждении эндотелия происходит резкое нарушение дисбаланса NO\AT II в сторону уменьшения первого и увеличения второго. Последствия такого дисбаланса многогранны и включают активацию процессов сосудистого ремоделирования, воспалительные реакции в стенке сосуда, облегчение разрыва бляшки с последующим тромбозом [12].

По мнению ряда исследователей, нарушение ФЭ при АГ – ФР развития атеросклероза. При изучении маркеров ЭД и маркеров атеросклероза у больных АГ обнаружена четкая связь между степенью ЭД и маркерами атеросклероза, особенно селектинами и тканевым ингибитором металлопротеиназ (тип-1). ЭД у лиц с семейными формами гиперхолестеринемии (ГХС) продемонстрирована в ряде исследований. Помимо нарушения синтеза NO, причиной снижения его биологической активности при ГХС является его усиленное разрушение [11].

Сочетанное влияние на сосудистую стенку повышенного АД, нарушенной ФЭ, реологических свойств крови, углеводного и липидного обменов, активации симпато-адреналовой системы (САС) и РААС, приводят к морфологическим изменениям сосудистой стенки и структурно-функциональным нарушениям органов и систем. Зафиксировано повышение концентрации некоторых ЭФР при эссенциальной АГ с микроальбуминурией (МАУ). Причина развития МАУ объясняется сосудосуживающим эффектом эндотелина -1 на эфферентные артериолы почечных клубочков, приводящим к повышению давления

внутри клубочка и увеличению проницаемости гломерулярной базальной мембраны. МАУ может служить маркером ЭД [13].

Таким образом, по результатам большинства исследований АГ сопровождается заметным нарушением ФЭ. Возникновение и прогрессирование ЭД при АГ зависят от уровня АД и от наличия других ФР ССО. Данные литературы свидетельствуют о генетической предрасположенности к ЭД у больных АГ. Обследуя больных эссенциальной АГ, специалисты обратили внимание на то, что признаки ЭД возникают у больных задолго до появления клинических симптомов заболевания [4].

Фармакологические возможности коррекции эндотелиальной дисфункции

Участие эндотелиальных факторов во многих физиологических и патофизиологических процессах побуждает к пересмотру стратегии воздействия на эндотелий с целью предупреждения развития ССО. В качестве коррекции ЭД применяли различные группы лекарственных препаратов, включая антагонисты кальция, β -адреноблокаторы, ирбесартан, антагонисты АТ₁ рецепторов, статины и другие. Полученные терапевтические эффекты по данным различных авторов противоречивы [11].

В настоящее время принято, что ингибиторы АПФ (ИАПФ) являются наиболее известной груп-

пой препаратов в отношении их способности улучшать ФЭ. На фоне приема ИАПФ происходит улучшение ФЭ; в основе чего лежит двойной эффект ИАПФ: снижение образования АТ II и торможение распада брадикинина [6].

Механизм положительного действия ИАПФ на ЭД связан со снижением выработки АП II, участвующего в ингибировании активности NO-синтетазы. Положительный эффект ИАПФ обусловлен наибольшим сродством к эндотелиальной РААС [4,12].

О положительном влиянии 3-месячного лечения небивололом – селективным β_1 -адреноблокатором больных АГ свидетельствуют клинические исследования [13].

Антигипертензивные препараты способны не только регулировать повышенное АД, но и влиять на синтез NO и тем самым регулировать ФЭ. Антагонисты кальция дигидропиридинового ряда способны улучшать ЭФ. Патогенетически обоснованным представляется применение агонистов имидазолиновых рецепторов. Нарушенную ФЭ можно улучшить регулярной физической тренировкой. При сравнении ФЭ у спортсменов и нетренированных лиц получены результаты, свидетельствующие о заметном улучшении защитных антиокислительных свойств под влиянием регулярных физических тренировок [6,10].

Литература

1. Ageev Ф.Т. Овчинников А.Г. Мареев В.Ю. Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность. *Cons med* 2001; 3(2): 61-5.
2. Schiffrin EL. Endothelin: potential role in hypertension and vascular hypertrophy. *Hypertension* 1995; 25: 1135-43.
3. Cottone S, Vadalà A, Mangano MT. Endothelial factors in essential hypertension with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 2000;13: 172-6.
4. Ferrari R, Bachetti T, Giurdigli G, et al. Bradikinin and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2000; 2(Suppl.H): H14-9.
5. Bernal E, Ugalde-Caristrot A, Sanchez O, Bajo-Martinez A. Endothelial Dysfunction Associated with the peak level of 24-hour mean blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl.2): S195.
6. Badilina E, Bartos D, Dorobantu M. Endothelial dysfunction evolution in hypertensive patients treated with nebivolol versus metoprolol. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl. 2): S327.
7. Akkaya V, Erk O, Demirel S. Genetic predisposition to endothelial dysfunction in essential hypertension: a controlled study. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl 2): S329.
8. Widimsky I, Petrak O, Mrazkova J. High levels of markers of endothelial dysfunction in pheochromocytoma. *J Hypertens* 2004; 22 (Suppl 2): S184.
9. Larroussie M, Bragulat E, Segarra M. Adhesion molecules, metalloproteinases and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl. 2): S191.
10. Delles C, Lee WK, John S, Scneider RE. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the human glutathion S-transferase MU type 4 gene (GSTM 4) is associated with impaired endothelial function and arterial hypertension. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl. 2): S212.
11. Makris Th, Papazachou O, Papadopoulos D. Circadian rhythm affects unfavourably haemostasis balance parameters in untreated hypertensive patients. *J Hyperetens* 2004; 22(Suppl. 2): S168.
12. Plantinga Y, Ghiadoril L, Franzoni F, Galetta F. Regular physical activity prevents age-related decline in plasma antioxidant capacity and endothelium-dependent vasodilatation of conduit artery. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl. 2): S50.
13. Zervoudaki A, Vyssoulis GP, Karpanou EA. Relation of metabolic syndrome to albuminuria and the effect of smoking in hypertensive patients. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl. 2): S228.

Поступила 26/01-2005