

## ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Статья содержит данные собственных исследований авторов по актуальной проблеме современной кардиологии – эндотелиальной дисфункции. Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии Оренбургской областной клинической больницы №2 с использованием современных методик на достаточном клиническом материале. Результаты способствуют развитию представлений о генезе и лечении артериальной гипертензии, имеют значение для практической медицины.

Изначально сосудистый эндотелий, представляющий собой по классическому определению гистологов однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри все сердечно-сосудистое дерево, рассматривался как пассивный механический барьер или фильтр.

Впервые о самостоятельной роли сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г. [13]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [13].

Согласно современным данным (табл. 1, рис. 1) эндотелий активно участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, воспалительных реакциях.

Необходимо подчеркнуть, что эндотелиальные клетки, выполняя разнообразные функции, представляют конечное звено нейрогенной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса, формирующего гемодинамические реакции (рис. 1) [7, 19].

Важнейшим медиатором, который оказывает выраженное вазодилатирующее действие, участвует в регуляции сосудистого тонуса, дефицит которого играет роль в развитии и прогрессировании ряда сердечно-сосудистых заболеваний, является оксид азота [1, 15].

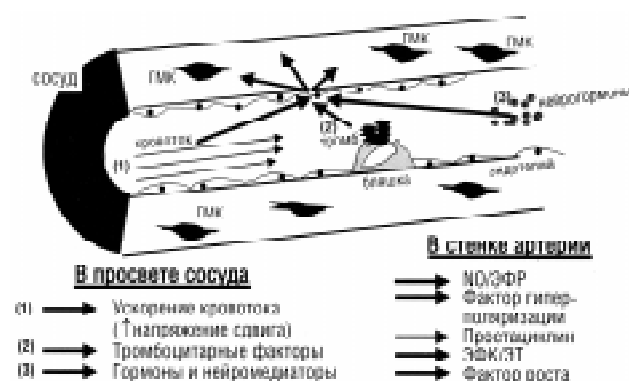
Оксид азота как эндотелиальный фактор расслабления был открыт в 1980 г. R. Furchgott и R. Zavadski. При изучении релаксирующего эффекта ацетилхолина на артериальных гладких

мышцах выявлялась некая эндотелиальная субстанция. Вещество синтезировалось из L-аргинина под действием фермента NO-синтаза. Различают три ее изоформы, две из которых обнаружены в нервной ткани и в эндотелии; третья – во многих клетках иного типа (например, в почечных канальцах).

Таблица 1. Факторы, синтезируемые в эндотелии

Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки	
<b>КОНСТРИКТОРЫ</b>	<b>ДИЛАТАТОРЫ</b>
Эндотелин Ангиотензин-II Тромбоксан (TXA <sub>2</sub> ) Простагландин H <sub>2</sub>	Оксид азота (NO) Простациклин (PGI <sub>2</sub> ) Эндотелиновый фактор деполаризации (EDHF)
Факторы гемостаза и анти тромбоза	
<b>ПРОТРОМБОГЕННЫЕ</b>	<b>АНТИТРОМБОГЕННЫЕ</b>
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF) Ингибитор активатора плазминогена Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания) Ангиотензин-IV Эндотелин-1	Оксид азота Тканевой активатор плазминогена (ТРА) Простациклин (PGI <sub>2</sub> )
Факторы, влияющие на рост сосудов	
<b>СТИМУЛЯТОРЫ</b>	<b>ИНГИБИТОРЫ</b>
Эндотелин-1 Ангиотензин-II Супероксидные радикалы	Оксид азота Простациклин (PGI <sub>2</sub> ) С-натриуретический пептид
Факторы, влияющие на воспаление	
<b>СТИМУЛЯТОРЫ</b>	<b>ИНГИБИТОРЫ</b>
Фактор некроза опухоли (TNF-alpha) Супероксидные радикалы	Оксид азота

О. Гомазков, 2001 г.



Ф.Т. Агеев, 2000 г.

Рисунок 1. Функционирование эндотелия в норме

В 1998 г. трем американским исследователям F. Murad, R. Furchgott, L. Ignarro присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за установление функциональной роли оксида азота в работе сердечно-сосудистой системы.

Оксид азота тормозит работу сократительного аппарата сосудистых гладкомышечных элементов; при этом активируется фермент гуанилатциклаза и образуется вторичный посредник – циклический 3'-5'-гуанозинмонофосфат. NO препятствует адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию; эта функция сопряжена с простаглицлином, который препятствует агрегации и адгезии клеток.

Эндотелиальные клетки синтезируют NO в концентрациях, достаточных для того, чтобы баланс между вазоконстрикторным и вазодилатирующим потенциалом был несколько смещен в сторону последнего. Базальная продукция эндотелием NO может быть стимулирована брадикинином, ацетилхолином или физическим стимулом – напряжением сдвига на эндотелий, 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 NO [6, 14, 18].

Фармакологическая блокада эндотелиального синтеза приводит к увеличению периферического сопротивления. Таким образом, эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД), осу-

ществляемая в основном NO, определяет сосудистый тонус.

Образующиеся в эндотелии вещества находятся в функциональном равновесии с NO как часть системы обратной связи, поддерживающей статус сосудов в норме.

Некоторые из них меняют свои физиологические эффекты на противоположные в сосудах с удаленным эндотелием или нарушенным синтезом NO. Такие эксперименты моделируют «механику» возникновения атеросклероза, развития коронаростазма или утолщения (гипертрофии) сосудистой стенки.

Сформировалось представление о дисфункции эндотелия (ДЭ), под которой понимают дисбаланс между факторами (рис. 2), обеспечивающими регуляторные процессы [4], появилось новое стратегическое понятие – васкулярная медицина.

Результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных в последнее десятилетие, свидетельствуют о нарушении функции эндотелия в крупных и резистивных артериях при гипертонической болезни (ГБ) [17, 3, 9, 5, 12].

Данные исследования Multiple Risk Factor Intervention [16] показали, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний растет пропорционально росту систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления.

Иницирующая роль в нарушении тонуса и развитии последующих атеросклеротических изменений при ГБ принадлежит дисфункции эндотелия, а именно – нарушению его вазодилатирующей способности [8, 17].

Механизмы развития эндотелиальной дисфункции при ГБ окончательно не выяснены, однако придается значение снижению активности NO-синтазы, что приводит к снижению продукции NO, а также повышенной его инактивации свободными радикалами – продуктами перекисного окисления липидов [10].

### Возможности оценки

#### вазорегулирующей функции эндотелия

В связи с химической нестабильностью непосредственно самой молекулы NO в клинических исследованиях используются две методики

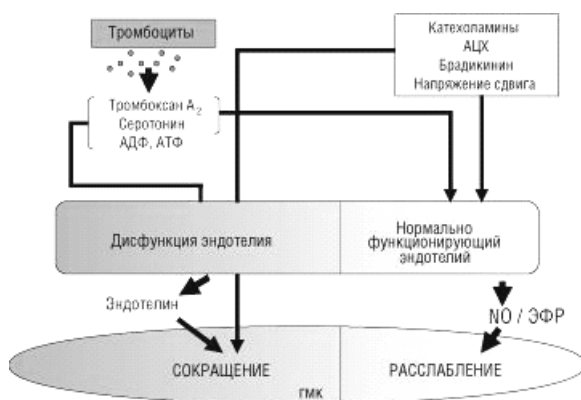


Рисунок 2. Эндотелиальная дисфункция. Адаптировано из Н. Drexler, Progress Cardiovasc Dis, 1997.

оценки регулирующей тонус функции эндотелия периферических артерий: химическая стимуляция мускариновых рецепторов эндотелия ацетилхолином, который вводится в артерию и вызывает ЭЗВД, измеряемую с помощью веноокклюзионной плетизмографии, и механическая стимуляция повышенным кровотоком, также вызывающая ЭЗВД, которую оценивают по изменению диаметра артерии с помощью ультразвука высокого разрешения. Представляет интерес разработанный D.S. Celermajer и соавт. [11] неинвазивный метод определения вызванной потоком ЭЗВД с применением ультразвука высокого разрешения в сопоставлении с эндотелийнезависимой вазодилатацией после сублингвального приема нитроглицерина (контроль), когда экзогенного происхождения NO действует непосредственно на гладкие мышцы сосудов, вызывая их расслабление. Метод подходит для повторных исследований в динамике ДЭ, а также раннего выявления нарушенной функции, еще до появления клинических признаков заболевания.

**Цель исследования:** оценить состояние вазомоторной функции эндотелия у больных с гипертонической болезнью.

#### Материал и методы

В исследование включено 20 больных мужского пола с ГБ I-II стадии (по классификации ВОЗ) с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет. Средний возраст больных составил 40 лет. Симптоматический характер гипертонии был исключен. Не включались в исследование лица с сахарным диабетом, клинической картиной ишемической болезни сердца, перемежающейся хромоты, заболеваний крови, почечной и печеночной недостаточностью. Контрольную группу составили 12 человек без сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска.

Изучение функции эндотелия проводили, используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Изменение диаметра плечевой артерии оценивали с помощью линейного датчика высокого разрешения на ультразвуковой системе «Acuson 128XP10» (США). Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Исследо-

вание проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока). АД измерялось по методу Короткова. До начала исследования пациент лежал на спине в покое не менее 10 мин. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии. Затем для получения реактивной гиперемии вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра (выше места локации плечевой артерии) и накачивали ее до давления, на 50 мм рт. ст. превышавшего систолическое АД, в течение 3-х минут. Отсутствие кровотока по плечевой артерии (фаза окклюзии) контролировали с помощью цветного доплеровского картирования потока (рис. 3).

Сразу после выпуска воздуха из манжеты (фаза реактивной гиперемии) в течение 60 с (рис.

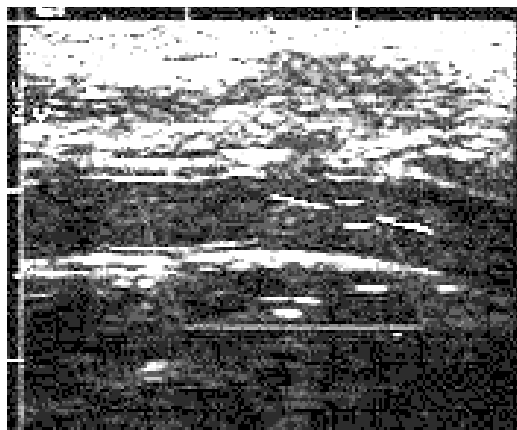


Рисунок 3. Фаза окклюзии ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией. Регистрируется отсутствие сигнала кровотока.

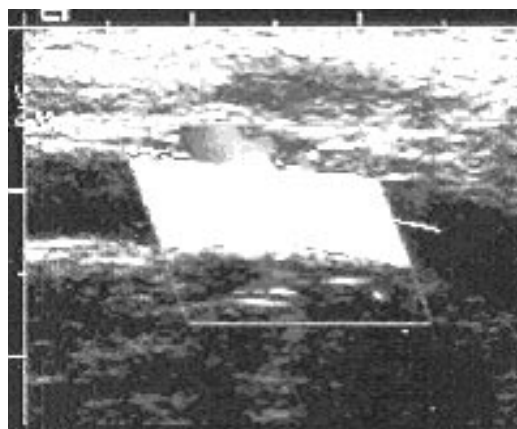


Рисунок 4. Фаза гиперемии ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией. Первые 15 с после спуска воздуха из манжеты регистрируется максимальная скорость кровотока и окрашивание просвета артерии.

4) записывали диаметр артерии. Через 15 мин. отдыха, после восстановления исходного диаметра артерии, фиксировали диаметр артерии в покое и пациент получал сублингвально 500 мкг нитроглицерина. Изображение артерии записывали в течение 5 мин.

Увеличение диаметра артерии при реактивной гиперемии связано с выделением оксида азота под влиянием механического стимула и действием его на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, происходит эндотелийзависимая вазодилатация. Адекватной реакцией принято считать вазодилатацию от 10% и выше от исходного значения диаметра сосуда. Меньшие значения или же парадоксальная вазоконстрикция являются патологическим ответом на данный стимул и свидетельствуют о наличии эндотелиальной дисфункции. Экзогенные нитраты (в данном случае нитроглицерин), являясь донаторами NO, вызывают вазодилатацию во всех случаях, что позволяет использовать их в качестве контроля адекватности проведения пробы (эндотелийнезависимая вазодилатация, поскольку осуществляется не за счет эндотелиального, а за счет экзогенного NO).

Ультразвуковым способом измерялась толщина слоя интима-медия общей сонной артерии, данный параметр использовался в качестве маркера атеросклеротических процессов.

Обработка данных проводилась на ЭВМ с помощью программы «Биостатистика 4.03 для Windows» с использованием общепринятых статистических процедур.

### Результаты и их обсуждение

При оценке ЭЗВД полученные результаты показаны в таблице 2.

Значения исходного диаметра плечевой артерии в исследуемом сегменте достоверно не отличались у больных ГБ и в контрольной груп-

пе. Разница между показателями ЭЗВД оказалась статистически значимой ( $p < 0,05$ ) и свидетельствует о нарушении сосудодвигательной функции эндотелия у больных с ГБ.

Описанные изменения объясняются нарушением стимулированной секреции NO в ответ на механический стимул – изменение напряжения сдвига, смещением равновесия вазодилатация-вазоконстрикция в сторону вазоконстрикторной направленности ввиду увеличения синтеза сосудосуживающих агентов (эндотелин-1), активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатoadреналовой системы, повышения чувствительности к вазоконстрикторным субстанциям, снижением чувствительности сосудистой стенки к NO.

Толщина слоя интима-медия не выходила за рамки принятых норм и лишь имела тенденцию к повышению у больных с ГБ по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о начальных этапах атеросклеротического процесса, однако выявление нарушения ЭЗВД у данной категории больных свидетельствует о достаточной чувствительности к примененной методике и возможности ее применения с целью выявления начальных этапов атеросклероза еще без клинических и морфологических изменений для использования превентивных мер у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на стадии предболезни.

Таким образом, метод определения вазорегулирующей функции эндотелия с помощью ультразвука высокого разрешения позволяет выявить нарушение эндотелийрелаксирующей функции у больных ГБ I – II стадии и может быть рекомендован для изучения функции эндотелия периферических артерий при других сердечно-сосудистых заболеваниях, а также воздействия на эту функцию лекарственных препаратов.

В настоящее время имеется большое количество гипотензивных лекарственных средств, в том числе доноров NO, компенсирующих дефицит эндогенного NO. Однако фармакотерапия при АГ часто носит симптоматический характер и не всегда восстанавливает нормальные эндотелийзависимые реакции, поэтому большой интерес для дальнейшего изучения представляют воздействия, направленные на коррекцию

Таблица 2. Состояние функции эндотелия у больных ГБ и в контрольной группе

Показатель	Группа контроля (n=12)	Группа ГБ (n=20)	P
Исходный диаметр артерии, мм	4,24± 0,3	3,98± 0,5	>0,05
Дилатация, вызванная потоком, %	8,9± 0,2	6,2± 0,3	<0,05
Дилатация, вызванная нитроглицерином, %	14,0 ± 1,2	14,4± 1,4	>0,05

эндогенной продукции NO, разработка базового лечения эндотелиальных дисфункций.

Ведущая концепция превентивной кардиологии основана на оценке и коррекции факторов сердечно-сосудистого риска. Считается, что медикаментозное или немедикаментозное воздействие на ранних стадиях (предболезнь или ранние стадии болезни) способно отсрочить ее наступление или предотвратить прогрессирование и осложнения [2].

Эволюция задач гипотензивной терапии конкретизировалась не только до необходимости нормализации уровня АД, но и нормализации функции эндотелия. Фактически это означает, что снижение АД без коррекции дисфункции эндотелия не может считаться успешно решенной клинической задачей.

Поэтому определение и коррекция ЭД у больных ГБ может использоваться рутинно и быть неотъемлемой частью терапевтических и профилактических программ, а также критерием оценки их эффективности.

### **ВЫВОДЫ**

1. У больных ГБ I-II стадии имеются нарушения вазорелаксирующей функции эндотелия.

2. Метод определения ЭЗВД с помощью ультразвука высокого разрешения может быть рекомендован для оценки функции эндотелия как у лиц с явной клиникой сердечно-сосудистых заболеваний, так и у лиц с их факторами риска с целью определения влияния лечения различными группами препаратов на состояние эндотелиальной дисфункции и разработки целенаправленных методов ее коррекции.

### **Список использованной литературы:**

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная функция). Издательство «ИНСАЙТ», Москва, 2002; 22-23.
2. Бувальев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный Медицинский Журнал, 3/2001; 86-87.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь и симптоматические гипертензии. Под ред Ф.И. Комарова. Диагностика и лечение внутренних болезней. Руководство. М.: Медицина, 1996; 1; 21-110.
4. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология, 1998; 9; 68-80.
5. Мелькумянц А.М., Балашов С.А., Хаютин В.М. Регуляция просвета магистральных артерий в соответствии с напряжением сдвига на эндотелии. Физиол журнал СССР, 1992; 6; 70-78.
6. Никольский В.П., Рогоза А.Н., Хаютин В.М. Определяющая роль эндотелия в стабилизации потерь давления при изменениях кровотока в малых артериях // Физиол журн 1991; 9; 21-33.
7. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов // Кардиология. – 2000. – № 6. С. 78-85.
8. Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты в-блокаторов нового поколения. РМЖ, т. 9, № 18, 2001; 754.
9. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В. Патогенез гипертонической болезни: защитная роль механочувствительности эндотелия // Материалы Всероссийской научной конференции. Санкт-Петербург 1995; 104-105.
10. Cadrillo C., Kilcoyne C.M., Quyyumi A., et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in essential hypertension. *Circulation*.–1998.–97.–851–6.
11. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340; 1111-1115.
12. Diederich D., Yang Z., Buhler F.R., Luscher T.F. Endothelium-derived relaxing factor and endothelin in resistance arteries of hypertensive rats. *J.Vasc Med Biol* 1989; 1; 167.
13. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
14. Lieberman E., Knab S., Creager M. Nitric oxide mediates the vasodilator responses to flow in humans. *Circulation* 1994; 90:138.
15. Marin J., Rodriguez-Martinez M.A. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. *Pharmacol Ther* 1997; 75:111-134.
16. The MRIFT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk Factor changes and mortality results. *J Am Med Assoc*.-1982.-248.-1465-1477.
17. Panza J.A., Casino P.R., Kilcoyne C.M. et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87:1468-1474.
18. Pohl U., Holtz J., Busse R. et al. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increase flow in vivo. *Hypertension* 1986; 8:37-44.
19. Rubaniy G.M., Polokoff M.A. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology // *Pharmacol. Rev.* – 1994. – Vol. 46. – P. 325-415.