

Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии и прогрессировании атеросклероза

С.Г. Пузик

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

В статье представлено современное представление об эндотелии и его основных функциях, поддерживающих физиологию сосудистого тонуса и гомеостаз для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. Проводится анализ исследований по изучению формирования эндотелиальной дисфункции (ЭД) и ее влияния на формирование патологического каскада основных сердечно-сосудистых событий. Представлены основные механизмы формирования ЭД, участвующих в воспалении, прогрессировании атеросклероза и возможности современной диагностики начальных проявлений ремоделирования сосудов. Проводится анализ высвобождения оксида азота, влияющий на формирование ЭД при артериальной гипертензии.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, атеросклероз, сосудистый тонус, методы исследования, диагностика.

Эндотелий представляет собой орган весом 1,5–1,8 кг (можно сравнить с массой печени) или непрерывный монослой эндотелиальных клеток длиной 7 км, или орган, занимающий площадь футбольного поля [20, 21]. В настоящее время комплекс клеток эндотелия рассматривают как гигантский параэндокринный орган, распределенный по всей поверхности человеческого тела [22].

Функции эндотелия

Сосудистый эндотелий – это тонкая полупроницаемая мембрана, выстилающая сердце и сосуды изнутри, которая непрерывно производит огромное количество важнейших биологически активных веществ и контролирующую множество важных функций [1]. Ему принадлежит очень важная роль в ангиогенезе в связи с тем, что он обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью [24, 25].

Барьерная роль эндотелия сосудов определяет его главную роль в организме человека: поддержание гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов:

- а) тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция);
- б) анатомического строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации);
- в) гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов);
- г) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов).

Роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса

Эндотелий – самый большой орган тела, расположен между стенкой сосудов и током крови. Он воспринимает механические стимулы (давление) и вазоактивные субстанции. В ответ он высвобождает агенты, регулирующие вазомоторную функцию, запускающие воспалительные процессы, влияющие на гемостаз. Установлено, что в эндотелии обра-

зуются вазодилатирующие и вазоконстрикторные факторы. Сдвиг равновесия между вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних способствует формированию вазоспазма и способствует прогрессированию сосудистых нарушений. Это дает возможность рассматривать эндотелий как ключевое звено в регуляции вазомоторного тонуса.

Доказано, что эндотелий производит три основные группы биологически активных веществ: вазодилататоры, вазоконстрикторы и другие активные вещества, среди которых активаторы плазминогена, тромбомодулин, брадикинин, факторы роста и другие. Вазоконстрикторы включают эндотелин-1, ангиотензин II, тромбоксан A₂ и реактивные соединения кислорода.

Нормальный тонус сосудов, их способность к адекватному изменению гемодинамического сопротивления обеспечивается за счет рефлекторного изменения упругости стенок сосудов. Это достигается путем систематического напряжения (вазоконстрикции) и последующего расслабления (вазодилатации) сосудов мышечного или мышечно-эластического типа, расположенных в резистивной части артериальной сети и в прекапиллярных или посткапиллярных сфинктерах.

Эндотелиоциты имеют выраженную метаболическую активность и синтезируют вещества, которые обеспечивают:

- атромбогенность и тромбогенность сосудистой стенки;
- регуляцию адгезии сосудистой стенки;
- регуляцию тонуса сосудов;
- регуляцию роста сосудов.

Изменение в магистральных сосудах эластического типа происходит пассивно, в соответствии с пульсациями давления крови. Упругость их стенок зависит только от морфологических изменений, происходящих в процессе ремоделирования сердечно-сосудистой системы. В магистральных сосудах проявляется метаболическая активность эндотелия, оказывая дополнительное влияние на всю систему регуляции кровообращения. Гипертонус сосудов, рост периферического сопротивления и компенсаторная артериальная гипертензия (АГ) со всеми возможными осложнениями возникают вследствие сбоев механизмов вазодилатации, в частности, недостаточности эндотелий-зависимой дилатации или дисфункции эндотелия. Вазоконстрикция, спазмирование мышечных компонентов стенки сосудов протекает гораздо быстрее и энергичнее, чем их расслабление.

Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furch gott и Zawadzki, опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г. 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, установили самостоятельную роль сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса» [32, 19].

В 1998 г. Ф. Мурад, Р. Фуршгот и Л. Игнаро получили Нобелевскую премию в области медицины за открытие роли оксида азота (NO) как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы. Авторами установлено, что нитроглицерин действует как вазодилататор в результате преобразования с участием эндотелия, в NO, который оказывает основное расслабляющее действие на кровеносные сосуды. Кроме того, молекулы NO ингибируют такие ключевые звенья в развитии атеросклероза, как адгезия и агрегация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов и миграция, а также пролиферация клеток гладких мышц. Была создана теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований – изучение роли дисфункции эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и поиск способов ее эффективной коррекции. В микроциркуляции также играют важную роль простагландин и эндотелиальные гиперполяризационные факторы [50].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) проявляется нарушением нейрогуморальной регуляции тонуса сосудов, их ремоделированием и активизацией процессов тромбогенеза и воспаления в сосудистой стенке. В частности она может вызывать спазм сосудов, усиленное тромбообразование и усиленную адгезию лейкоцитов к эндотелию, что сопровождается нарушением регионарного кровообращения и микроциркуляции. Ряд исследований доказывают роль эндотелия в процессах эмбриогенеза, онкогенеза и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний.

Дисфункция эндотелия

Термином «функция эндотелия» или «эндотелиальная функция» обозначают способность эндотелиоцитов участвовать в выработке широкого спектра вазоактивных веществ. При этом ЭД понимается как патологическое состояние, в основном характеризующее дисбалансом между веществами с сосудорасширяющими, антимитогенными и антитромбогенными свойствами [46] и веществами с сосудосуживающими, протромботическими и пролиферативными характеристиками [49].

Впервые ЭД была описана в 1990 году на сосудах предплечья человека при гипертонической болезни. ЭД была изначально определена как нарушенная вазодилатация при действии специфических стимулов, таких, как ацетилхолин [2]. Изолированная артерия самостоятельно (без участия нейрогуморальных механизмов) меняла свой мышечный тонус в ответ на действие ацетилхолина. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями». На протяжении многих лет эндотелий сосудов считался лишь барьером, который отделяет кровь от сосудистого русла. Однако со временем появилось больше данных о том, что он играет активную роль в регуляции гомеостаза [18].

ЭД является одним из наиболее важных патогенетических механизмов многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы:

- генетические особенности;
- возрастные изменения;
- гиперхолестеринемия;
- гиперцитокинемия;
- гипергомоцистеинемия;
- гипергликемия;
- гемодинамический фактор (АГ, ишемия, венозный застой);
- эндогенные интоксикации (почечная и печеночная недостаточность, панкреатит и др.);
- экзогенные интоксикации (курение и др.).

Механизмы формирования эндотелиальной дисфункции

ЭД была обнаружена в коронарных эпикардальных и резистивных сосудах, а также в периферических артериях, так что ее можно рассматривать как системное состояние. Необходимо подчеркнуть, что процесс атеросклероза начинается сразу после рождения, и ЭД способствует атерогенезу, предшествуя развитию морфологических изменений сосудов.

Основные проявления ремоделирования сосудов при АГ происходят в связи с уменьшением эластичности артерий и податливости желудочков, увеличение сопротивления кровотоку. В процессе ремоделирования формируется гипертрофия стенки артерии, уменьшение числа артериол и коронарных капилляров. Прогрессирование атеросклероза начинается с уменьшения вазодилататорного резерва и эластичности артерий, что формирует локальные препятствия кровотоку. Изменение состава внеклеточного матрикса влечет за собой утолщение интимы артерий, что уже можно визуализировать в результате обследования.

Сосудистые факторы риска нарушают тонкий баланс между важнейшими функциями эндотелия, что реализуется в прогрессировании атеросклероза. Пролиферативные нарушения изменяют эластичность и растяжимость сосудов, усиливают проявления атеросклероза. Нарушения стенки сосудов включают развитие дисфункции эндотелия, утолщение комплекса интима-медиа, прежде всего сонных артерий, и, как следствие, прогрессирование атеросклероза и формирование атеротромбоза.

Дисфункция эндотелия, свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система защиты

Среди избытка биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота (NO). Сегодня это самая изучаемая молекула, вовлеченная в патогенез АГ и ССЗ в целом. Достаточно сказать, что нарушенное взаимоотношение ангиотензина-II и NO вполне способно определять развитие АГ. За установление функциональной роли NO в работе сердечно-сосудистой системы в 1998 г. трем американским исследователям: Фериде Мьюреду, Роберту Фьорчготту и Луи Игнаро была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине. Оксид азота принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия (регуляция сосудистого тонуса, тромборезистентность сосудов, регуляция адгезии лейкоцитов и проницаемости сосудов).

Важнейшим фактором нарушения образования и/или биодоступности NO является избыточное образование активных форм кислорода, что наблюдается при многих заболеваниях. Роль NO в поддержке сосудистого гомеостаза сводится к регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и апоптоза, а также регуляции оксидативных процессов. Кроме того, NO присущи ангиопротекторные свойства, противовоспалительные эффекты.

Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка NO с помощью эндотелиальной NO-синтазы из L-аргинина. Это необходимо для поддержания нормального базального тонуса сосудов. В то же время NO обладает ангиопротективными свойствами, подавляя пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и моноцитов и предотвращая тем самым патологическую перестройку сосудистой стенки (ремоделирование), прогрессирование атеросклероза. NO обладает антиоксидантным действием, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, эндотелиально-лейкоцитарные взаимодействия и миграцию моноцитов. Таким образом, NO является универсальным ключевым ангиопротективным фактором.

Кроме понятия «эндотелиальная дисфункция» необходимо выделить также понятия «стимуляция эндотелия» (при

которой под действием различных факторов происходит увеличение активности eNOS, циклооксигеназы-1 и других ферментов эндотелиоцитов с увеличением образования NO, простаглицина и других биологически активных веществ, а также высвобождение накопленных в эндотелиоцитах факторов) и «активация эндотелия», сопровождающиеся экспрессией генов и активацией синтетических процессов в эндотелиоцитах.

Важная роль в развитии ЭД принадлежит оксидативному стрессу, поскольку свободнорадикальное окисление резко снижает продукцию NO эндотелиоцитами. В условиях гиперпродукции свободных радикалов и при наличии дефектов системы антиоксидантной защиты, синтез NO приводит к образованию пероксинитрита, который в отличие от NO имеет мощное сосудосуживающее и цитотоксическое действие. В физиологических условиях NO синтезируется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) [26] с условно незаменимой аминокислоты аргинина.

Дисфункция эндотелия при некоторых патологических состояниях и факторах риска

ЭД выявлена при метаболическом синдроме и дислипидемии и может быть связана с ожирением, гипергомоцистеинемией, сидячим образом жизни и курением в отсутствие явного сердечно-сосудистого заболевания [8]. После потребления никотина увеличивается количество циркулирующих клеток эндотелия в периферической крови, что является признаком усиления десквамации эндотелия. На сегодня описан мультифакториальный патофизиологический континуум, начинающийся с дислипидемии, АГ, приводящей в дальнейшем к дисфункции эндотелия, и заканчивающийся клинически манифестирующим атеросклерозом [9]. В ряде работ показано, что имеющаяся дисфункция эндотелия у больных АГ коррелирует с наличием сосудистых осложнений и продолжительностью болезни, что позволяет обозначать ЭД как предиктор очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Нарушение синтеза NO претендует на роль универсального механизма влияния различных проатерогенных факторов (гиперхолестеринемии, повышенного уровня окисленных липопротеинов низкой плотности, воспаление, механических факторов и др.) на эндотелий, который с одной стороны рассматривается как орган-мишень при АГ, а с другой – является источником повышения АД. Согласно гипотезе атерогенеза, получившей название «ответ на повреждение» (response-to-injury), именно повреждение эндотелиоцитов и развитие дисфункции эндотелия становятся первой стадией развития атеросклероза.

Эндотелию принадлежит ключевая роль в поддержании сосудистого гомеостаза, что напрямую связано с теми функциями, которые он выполняет: регуляция сосудистого тонуса, поддержание тромбогенности сосудистой стенки, регуляция взаимодействия сосудов с клетками крови, участие в ангиогенезе и т.д. Непосредственный субстрат ЭД – активация эндотелиоцита под действием ряда факторов агрессии со сменой фенотипа клетки в рамках защитной реакции [5].

Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия, будучи одним из важнейших факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, также способна приводить к ЭД несколькими патофизиологическими путями, включая оксидативный стресс [6, 7]. Многими авторами нарушение свойств эндотелия рассматривается как основной механизм становления артериальной гипертензии, что было установлено для периферических, коронарных и почечных артерий [3].

В развитии этого патологического состояния важную роль играет уменьшение высвобождения NO сосудистой стенкой, повышенная его деградация, активная локальная секреция эндотелина-1 и нарушение его утилизации. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) у больных с АГ связано с первичным дефектом L-аргининового пути синтеза NO. Получены данные, свидетельствующие о том, что увеличение L-аргининзависимой продукции NO не восстанавливает функцию эндотелия при АГ. Кроме того, экспериментальные исследования подтвердили, что гомоцистеин может приводить к накоплению асимметричного диметиларгинина, что в свою очередь, приводит к ЭД. Ряд авторов рассматривают ЭД как наиболее вероятную причину развития АГ у женщин в менопаузальный период [4].

ЭД периферических сосудов имеет прогностическое значение. Используя неинвазивное исследование функции эндотелия можно прогнозировать сердечно-сосудистые катастрофы у пациентов с заболеваниями коронарных артерий, заболеваниями периферических артерий и гипертензией. Исследования последних лет убедительно продемонстрировали важную и самостоятельную роль эндотелия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [27]. Ведущим механизмом, лежащим в основе ЭД, является снижение образования и биодоступности NO [28].

Основными причинами дефицита NO в эндотелиальных клетках могут быть: пониженное содержание предшественника NO – L-аргинина, снижение экспрессии или активности eNOS, недостаток кофакторов синтеза NO, повышение уровня эндогенных ингибиторов eNOS, повышенное образование активных форм кислорода, а также липопротеинов низкой плотности (особенно их окисленные формы) [29]. Доказано, что эндотелиальные клетки чувствительны к действию различных повреждающих факторов, таких, как напряжение сдвига, свободные радикалы, цитокины, циркулирующие иммунные комплексы [30].

Основные причины развития ЭД при АГ разнообразны и связаны главным образом с длительно существующей гемодинамической перегрузкой резистивных артерий, гиперактивацией ренин-ангиотензиновой, симпатoadrenalовой системы и ряда других нейрогуморальных систем [31]. ЭД проявляется у нормотензивных родственников больных АГ, приведена высокая ассоциативную связь ЭД с развитием и прогрессированием АГ. При этом не всегда обнаруживают связь между степенью ЭД и уровнем артериального давления (АД): нормализация АД не всегда сопровождается восстановлением ЭЗВД. Значение гена eNOS в развитии АГ подтверждается тем, что у мышей с разрушенными генами eNOS определяют более высокий уровень АД, чем у здоровых особей [42]. Отдельные авторы [33, 34] рассматривают ЭД как основной механизм формирования АГ.

Существует большое количество публикаций, посвященных ЭД при АГ. Хотя взаимосвязь этих двух патологий ни у кого не вызывает сомнения, сегодня отсутствует единое мнение о первичности ЭД при АГ [35, 36]. Течение заболевания может сопровождаться как уменьшением [37, 38], так и увеличением [39, 40] уровня конечных метаболитов NO в крови пациентов с АГ. Гиперсекреция NO объясняет экспрессию индуцибельной NO-синтазы, возникает в результате активации цитокинов, свободнорадикальных процессов и угнетения антиоксидантной защиты [41]. Длительное существование АГ включает основные механизмы развития хронического патологического (нейродегенеративного) процесса в ткани мозга: хроническое воспаление, изменение проницаемости ГЭБ, аутоиммунизацию организма к собственным нейроспецифичным белкам с последующим вторичным аутоиммунным повреждением головного мозга, митохондриальную дисфункцию и оксидантный стресс, апоптоз и дефицит трофических факторов.

На сегодня толщина комплекса интима-медиа признана необходимым показателем развития атеросклеротического процесса, измеряемым и мониторируемым при проведении дуплексного сканирования сосудов. Толщина этого комплекса в сонных артериях является одним из независимых факторов риска развития ТИА и инсульта. При УЗДГ общих сонных артерий обнаружилось, что при повышении индекса интима-медиа общей сонной артерии до 1,2 мм пропорционально увеличивается просвет сосуда, а дальнейший рост индекса (более 1,3 мм) ведет к обратному процессу – концентрическому сужению просвета артерии. Измерение толщины комплекса интима-медиа в динамике позволяет сделать вывод об эффективности антигипертензивной терапии, поскольку целью современной терапии АГ является не только нормализация АД, но и обратное развитие структурных изменений в сосудах, запущенных патологическим процессом.

Диагностика дисфункции эндотелия

В клинической практике функциональную активность эндотелия оценивают преимущественно с помощью инструментальных методов. Для этого исследуют ЭЗВД при фармакологических пробах (с ацетилхолином), пробе с реактивной гиперемией (по изменению напряжения сдвига при прекращении/восстановлении кровотока по плечевой артерии), пробе с холодным стрессом (при исследовании кровотока в миокарде) и некоторых других. Другим методом оценки выраженности ЭД является лабораторная диагностика – оценка содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии.

Сегодня существуют методики определения в крови практически всех известных веществ, образующихся в эндотелии, однако не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров ЭД образуется не только в эндотелии, но и в других клетках.

Выделяют несколько вариантов изменения функциональной активности эндотелия:

- дисфункция эндотелия;
- стимуляция эндотелия;
- активация эндотелия.

Косвенным методом оценки состояния эндотелия является исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам (медиаторам повреждения эндотелия) относятся:

- гиперхолестеринемия (уровень липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности);
- С-реактивный белок;
- антифосфолипидные антитела;
- ангиотензин-II;
- гипергомоцистемия;
- цитокины (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-8 и др.).

Одним из важнейших медиаторов, участвующих в регуляции структуры и функций сосуда, служит NO, выполняющий множество критических для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы функций. В связи со сложностью прямой биохимической оценки функционального состояния системы NO in vivo была разработана неинвазивная методика, позволяющая по степени дилатации плечевой артерии в период реактивной гиперемии судить о нарушениях в данной системе. По результатам ряда клинических исследований проба с ЭЗВД по D.S. Celermajer была признана в качестве адекватного диагностического теста, позволяющего диагностировать ЭД [10]. Эндотелиальная функция может быть оценена на сосудах сопротивления на предплечье путем измерения тока крови на предплечье с использованием плетизмографии.

Неинвазивная техника состоит в индуцировании усиленного стресса во время реактивной гиперемии для оценивания опосредованной кровотоком вазодилатации на плечевой артерии посредством ультразвука. Несмотря на интенсивное изучение ЭД, существуют лишь ограниченные данные о взаимосвязи между ЭЗВД и маркерами атеросклеротического поражения периферических сосудов. В работе М.А. Белоцерковской и соавторов нарушение ЭЗВД выявлено у 78,3% больных со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий [11, 12]. Снижение дилатационного ответа плечевой артерии у пациентов с атеросклерозом периферических сосудов в нескольких клинических проспективных исследованиях ассоциировалось с ухудшением прогноза.

В исследовании N. Gokse и соавторов у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей прирост диаметра плечевой артерии в пробе с ЭЗВД составлял менее 8,1%, относительный риск развития сердечно-сосудистых катастроф был выше в 9 раз [13]. В работе G. Brevetti и соавторов пациенты с атеросклерозом периферических артерий, перенесшие в течение периода наблюдения около 1,5 года сердечно-сосудистые события, имели достоверно меньшие значения дилатационного ответа плечевой артерии в пробе с ЭЗВД (5,8% против 7,6%) [14]. В исследовании K. Oz и соавторов выявлены слабые корреляционные связи между ЭЗВД и ТКИМ сонных артерий ($r=-0,211$; $p<0,05$) [15]. При этом ТКИМ, возможно, имеет большее прогностическое значение на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума. Ранее в нескольких работах была показана связь ЭЗВД и наличием АСБ в сонных артериях, но не со степенью стенозирования просвета сосудов [16].

Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции:

1. Коронарная эпикардальная вазореактивность (QCA) (эпикардальные и проводящие артерии, макрососуды).
2. Коронарная функция микрососудов – доплеровский тест (коронарные микрососуды, резистивные артерии).
3. Кровоток-опосредованное расширение (FMD) (плечевая артерия, проводящая артерия).
4. Венозная окклюзивная плетизмография (сосуды предплечья, микрососуды).
5. Периферическая артериальная тонометрия EndoPAT (микрососуды пальца).

Неинвазивные методы

«Кровоток-опосредованное расширение» (FMD – Flow Mediated Dilatation). Методика предусматривает УЗИ-измерение способности артерий к расширению в ответ на 5-минутную окклюзию плечевой артерии манжетой для измерения кровяного давления. Эту реакцию соотносят с увеличением объемной скорости кровотока [44], считая, что она зависит от продукции NO [45], хотя другие сосудорасширяющие средства также могут дать аналогичную реакцию. Важно отметить, что периферическая функция эндотелия, оцениваемая по FMD, хорошо коррелирует с эндотелиальной функцией коронарных артерий. Тем не менее, хотя принцип этой методики кажется простым, ее применение является технически сложным и трудно поддается стандартизации [17]. Решающее значение в процессе подготовки к исследованию имеют: выбор участка с наилучшим изображением, положение сфигмоманометра, время сжатия манжеты, грамотное использование программного обеспечения и правильная интерпретация реакции на FMD, как это детально подчеркивается в рекомендациях Charakida и соавторов [10], Harris и соавторов [47, 48].

Более широкое распространение получил разработанный Celermajer и соавторами (1992) неинвазивный метод оценки постокклюзионного изменения диаметра плечевых артерий

с применением ультразвукового исследования (УЗИ). При этом временная окклюзия достигается наложением на плечо манжеты, давление в которой превышает систолическое. Используя ультразвуковой датчик с высоким разрешением (7 МГц) определяли изменение диаметра плечевой или бедренной артерии в ответ на усиление тока крови при пробе с реактивной гиперемией в сравнении с реакцией на пероральный нитроглицерин.

Во многих исследованиях была установлена достоверность и воспроизводимость метода, и на данный момент он является одним из основных способов оценки ЭД, широко используемых в клинических исследованиях. В настоящее время для оценки функции эндотелия и процессов сосудистого ремоделирования используются ультразвуковые доплерографические, сфигмоманометрические и пневмо-, фото- или электро-плетизмографические методы исследования параметров гемодинамики.

Наиболее простым для построения приборов экспресс-диагностики функции эндотелия является метод анализа формы объемной пульсовой волны. В частности, ее регистрируют с помощью фотоплетизмографического датчика, расположенного на ногтевой фаланге пальца руки обследуемого [43].

Метод периферической артериальной тонометрии (ПАТ): по аналогии с оценкой эндотелиальной функции в методике FMD, чтобы вызвать реактивную гиперемию на одной руке, плечевую окклюзионную манжету накачивают выше систолического давления и спускают через 5 мин. Последующее увеличение амплитуды пульсаций кровенаполнения тканей в области пальцев рук представляет собой сложный ответ на

проведенную пробу. Он отражает изменения в потоке, а также расширение в микрососудах, и лишь отчасти зависит от NO [23, 51].

Наиболее реальным клиническим способом оценки состояния эндотелия является исследование ЭЗВД плечевой артерии с использованием венозно-окклюзионной плетизмографии, а также с помощью новейших методик – пробы с реактивной гиперемией и применением ультразвука высокого разрешения. Кроме указанных методик в качестве потенциальных маркеров дисфункции эндотелия рассматривается несколько субстанций, продукция которых может отражать функцию эндотелия: тканевой активатор плазминогена и его ингибитор, тромбомодулин, фактор Виллебранда.

ВЫВОДЫ

1. Эндотелий представляет собой параэндокринный орган, который непрерывно производит огромное количество важнейших биологически активных веществ и контролирует множество важных функций.

2. Основополагающая роль эндотелия состоит в поддержании гомеостаза путем регуляции равновесия анатомического строения сосудистой стенки, тонуса сосудов и воспаления.

3. Артериальная гипертензия, как один из факторов риска острых и хронических сердечно-сосудистых катастроф, приводит к эндотелиальной дисфункции через оксидантный стресс и нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации.

4. Недостаточная выработка оксида азота при артериальной гипертензии способствует развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса с нарушением гомеостаза.

Ендотеліальна дисфункція у патогенезі артеріальної гіпертензії і прогресуванні атеросклерозу

С.Г. Пузік

У статті представлено сучасне уявлення про ендотелію і його основні функції, що підтримують фізіологію судинного тонусу і гомеостаз для нормального функціонування серцево-судинної системи. Проводиться аналіз досліджень щодо вивчення формування ендотеліальної дисфункції (ЕД) та її вплив на формування патологічного каскаду основних серцево-судинних подій. Представлені основні механізми формування ЕД, які беруть участь в запаленні, прогресуванні атеросклерозу та можливості сучасної діагностики початкових проявів ремоделювання судин. Проводиться аналіз вивільнення оксиду азоту, що впливає на формування ЕД при артеріальній гіпертензії.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, судинний тонус, методи дослідження, діагностика.

Endothelial dysfunction in the pathogenesis of arterial hypertension and the progression of atherosclerosis

S.G. Puzik

The article presents a modern view of the endothelium and main functions supporting the physiology of the vascular and homeostasis for the normal functioning of the cardiovascular system. An analysis of studies on the formation of endothelial dysfunction and effect on the formation a pathological cascade of cardiovascular events is carried out. The mechanisms of formation endothelial dysfunction involved in inflammation, progression of atherosclerosis and the possibility of modern diagnosis of vascular remodeling are presented. An analysis of the release of nitric oxide, which influences the formation of endothelial dysfunction in arterial hypertension, is carried out.

Key words: endothelial dysfunction, arterial hypertension, atherosclerosis, vascular tone, research methods, diagnostics.

Сведения об авторе

Пузик Светлана Григорьевна – Кафедра общей практики–семейной медицины и гастроэнтерологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20; тел.: (095) 388-03-16

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патобиология эндотелия. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – Санкт-Петербург: СпбГМУ; 2003.
- Шишкин А.Н., Линдина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // Артериальная гипертензия. – 2008; 4 (14): 315–319.
- Шишкин А.Н. Современная стратегия терапии эндотелиальной дисфункции с позиций доказательной медицины // Врачебные ведомости. – 2008; 3(45): 6–19.
- Caulin-Glaser T. Primary Prevention of Hypertension in Women// J Clin Hypertens. – 2000;2(3):204–214.
- Giannotti G., Doerries C., Mocharla P.S. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction // Hypertension. – 2010; 55: 1389-1397.
- Hage F.G., Oparil S., Xing D. C-reactive protein-mediated vascular injury requires complement. Arterioscler. Thromb // Vasc. Biol. – 2010; 30: 1189–1195.
- Kizhakekuttu T.J., Widlansky M.E. Natural antioxidants and hypertension: promise and challenges. Cardiovasc. Ther. 2010; 28: 20–32.
- Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc. Dis. 2012; 34 (4): 290–296.
- Yang Z., Ming X.Z. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. Clin. Med. Res. 2006; 4: 53–65.
- Deanfield J.E., Halcox J.P.,

- Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007; 13 (10): 1285–1295.
11. Белоцерковская М.А., Родин Ю.В., Юсупов Р.Ю. Эндотелий-зависимая вазодилатация и гомоцистеин как маркеры эндотелиальной дисфункции у больных со стенокардическими поражениями сонных артерий // *Международный неврологический журнал*. – 2014; 8(70): 24–28.
12. Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. – М.: Видар-М; 2015.
13. Gokce N., Keaney J.F., Hunter L.M. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for longterm cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2003; 21 (41): 1769–1775.
14. Brevetti G., Silvestro A., Schiano V., Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation*. 2003; 28 (108): 2093–2098.
15. Oz F., Elitoka A., Bilgea A.K., Mercanoglu F., Oflaz H. Relationship between brachial artery flow-mediated dilation, carotid artery intima-media thickness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Cardiol. Res*. 2012; 3 (5): 214–221.
16. Lind L. Flow-mediated vasodilation was found to be an independent predictor of changes in the carotid plaque status during a 5-year follow-up. *J. Atheroscler. Thromb*. 2014; 21 (2): 161–168.
17. Милена Николаевна Денисенко, Вадим Викторович Генкель, Игорь Иосифович Шапошник. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом периферических артерий // *Казанский медицинский журнал*. – Т. 97, № 5. – С. 691–695.
18. Загидуллин Н.Ш., Валева К.Ф., Гассанов Н., Загидуллин Ш.З. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции // *Кардиология*. – 2010; 5: 54–59.
19. Tentolouris N., Liatis S., Katsilambros T. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2006; 1083: 129–152.
20. Билецкий С.В., Билецкий С.С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // *Внутр. мед.* – 2008; 2(8): 36–4.
21. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинин Н.В. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний // *Ж-л АМН України*. – 2008; 14: 51–62.
22. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Малышева Н.В. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста // *Клин. геронтол.* – 2003; 1(9): 23–28.
23. Böger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine // *J. Nutr.* – 2007; 137: 1650S–1655S.
24. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия // *Международ. мед. журн.* – 2003; 1: 130–134.
25. Калинкина Н.В., Кашанская О.К., Кетинг Е.В. Ремоделирование артерий при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Серце і судини*. – 2004; 4: 87–91.
26. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // *Укр. мед. часопис*. – 2009; 6 (74): 1–6.
27. Кузьминова Н.В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью // *Н.В. Кузьминова, В.К. Серкова // Укр. терапевт. журн.* – 2008. – № 2. – С. 21–27.
28. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертензии. *Consilium medicum: Системные гипертензии (прилож.)*. 2005; 1: 31–38.
29. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation // *Vascul. Pharmacol.* – 2008; 49: 134–140.
30. Ющук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции // *Клин. фармакол. и терапия*. – 2005; 3(14): 85–88.
31. Thuiller C., Richard V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. *Journal of Human Hypertension*. 2005; 19: S21–S25.
32. Гетьман О.И., Гирин В.В. Динамика показателей содержания оксида азота и продуктов перекисного окисления липидов у больных с артериальной гипертензией // *Укр. терапевт. журн.* – 2011; 3: 89–92.
33. Амбросова Т.Н. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни / Т.Н. Амбросова // *Международ. мед. журн.* – 2013; 4: 16–21.
34. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения // *Укр. мед. часопис*. – 2000; 4: 23–33.
35. Biletsky S.V., Kovalchuk L.Yu., Petrynych O.A., Kazantseva T.V. Indicators of prooxidant antioxidant homeostasis and the content of nitrogen monoxide in the blood of patients with hypertension in combination with ischemic heart disease [article in Ukrainian] *Bukovinsky Medical Bulletin*. 2013; 3 (67): 125–128.
36. Barylski M., Kowalczyk E., Banach M. Plasma total antioxidant activity in comparison with plasma NO and VEGF levels in patients with metabolic syndrome. *Angiology*. 2009; 1 (60): 87–92.
37. Герасимчук Н.Н. Вазоактивный пул оксида азота у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела // *Кровообіг та гемостаз*. – 2008; 3: 21–26.
38. Тищенко М.В. Показатели обмена активных форм кислорода и оксида азота у лиц с повышенным артериальным давлением // *Украинский биохимический журнал*. – 2005; 2 (77): 130–135.
39. Бобров В.А., Фирсова И.Г. Метаболизм оксида азота и эндотелиальная дисфункция у больных с эссенциальной гипертензией с признаками ремоделирования левого желудочка // *Украинский кардиологический журнал*. – 2010; 3: 58–63.
40. Люсов В.А., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Уровень оксида азота в сыворотке периферической крови больных с различной тяжестью артериальной гипертензии // *Кардиология*. 2011; 12(51): 23–28.
41. Biletsky SV, Boyko W, Petrynych OA, Kazantseva T.V. Endothelial dysfunction and arterial hypertension [literature review]. *Clinical and Experimental Pathology*. – 2017; № 1 (59): 16–163.
42. Билецкий С.В., Билецкий С.С. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // *Внутренняя медицина*. – 2008; 2 (8).
43. Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2016. – № 12 (6). – С. 733–742.
44. Petrenko T.E., Panin A.A., Volchanskiy E.I., Samohvalova V.V. Assessment of endothelial function in children and adolescents with hypertension according to Doppler ultrasound. *Volgogradskiy Nauchn oeditsinskiy Zhurnal*. 2009; 24 (4): 50–51.
45. Parker B.A., Tschakovsky M.E., Augeri AL, et al. Heterogenous vasodilator pathways underlie flowmediated dilatation in men and women. *American journal of physiology*. 2011; 301: H1118–26.
46. Charakida M., Masi S., Luscher T.F., et al. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *European Heart Journal*. 2010; 31: 2854–61.
47. Harris R.A., Nishiyama S.K., Wray D.W., Richardson R.S. Ultrasound assessment of flow-mediated dilatation. *Hypertension*. 2010; 55: 1075–85.
48. Thijssen D.H., Black M.A., Pyke K.E, et al. Assessment of flow-mediated dilatation in humans: a methodological and physiological guideline. *American Journal of Physiology*. 2011; 300: H2–12.
49. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs. *Pflugers Arch*. 2010; 459: 1015–23.
50. Edwards G., Feletou M., Weston A.H. Endothelium-derived hyperpolarising factors and associated pathways: a synopsis. *Pflugers Arch*. 2010; 459: 863–79.
51. Кузьминова Н.В., Серкова В.К. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью // *Укр. терапевт. журн.* – 2008; 2: 21–27.

Статья поступила в редакцию 11.04.2018