

© Н.А.Махнов, 2003.

**Н.А.Махнов**

## **ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ: ЗНАЧЕНИЕ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И МЕТОДЫ ЕЁ ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

*Санкт-Петербургская Государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова  
Санкт-Петербург, Россия*

**Аннотация:** В докладе анализируется этиопатогенез эндотелиальной дисфункции и методы ее диагностики. Приводятся литературные данные о значении эндотелиальной дисфункции при развитии атеросклероза.

**Ключевые слова:** эндотелий, атеросклероз

### **Нормальные функции эндотелия.**

Эндотелий представляет собой клеточную однослойную выстилку внутренней поверхности сосудов. Помимо механической буферной функции эндотелий регулирует тромбообразование, фибринолиз и сосудистый тонус, угнетает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке, макрофагальную активность.

В частности, антикоагуляционные реакции тромбина происходят на поверхности эндотелия; простагландин ингибирует адгезию и агрегацию тромбоцитов; тканевой активатор плазминогена – один из основных факторов системы фибринолиза, ингибитором которого является тромбоксан  $A_2$ .

Регуляция сосудистого тонуса происходит в ответ на определенные физические и химические стимулы, при этом синтез и высвобождение оксида азота (NO) представляет один из ее основных механизмов. В эндотелии вырабатываются констриктивные факторы, такие как эндотелин-1, тромбоксан  $A_2$ . NO образуется в эндотелии из L-аргинина за счет действия эндотелиальной синтазы оксида азота. Функции NO включают обеспечение низкого сосудистого тонуса в покое, ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и моноцитов, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток. Нормальными стимуляторами выработки NO являются повышение силы сдвига на эндотелий, химические факторы, такие как ацетилхолин, брадикинин, серотонин и т. д. Эндотелиальный гиперполяризующий фактор также участвует в вазодилатации. Эндотелин-1 (ET-1) является одним из наиболее активных вазоконстрикторов; как NO и простагландин, ET-1 обладает коротким временем полураспада и так же действует в основном локально. Одной из его функций является обеспечение базальной сосудистой резистентности. Помимо регуляции функций магистральных сосудов, эндотелий также играет большую роль в контроле микроциркуляторного русла.

### **Эндотелиальная дисфункция и ее роль в развитии атеросклероза.**

Эндотелиальной дисфункцией называют нарушение каких-либо функций эндотелия. Считается, что по нарушению одной из них можно косвенно судить об изменении других. Наиболее часто ЭД связывают с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД); также под ней понимается нарушение взаимодействия эндотелия с лейкоцитами, тромбоцитами, выработки эндотелием активных факторов.

Многие клинические состояния сопровождаются эндотелиальной дисфункцией, среди них – атеросклероз (в том числе ИБС), гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, сердечная недостаточность. Большинство из факторов риска атеросклероза коррелируют с выявлением ЭД на доклинической стадии. При этом возможна корреляция суммарной интенсивности факторов риска и выраженности ЭД, которая сохраняется в дальнейших клинических стадиях, участвуя в формировании ишемических проявлений. Развитие атеросклероза в результате исходной хронической травмы эндотелия было положено в основу теории "ответа на повреждение" (Ross R., Glomset J.A., 1973) и ее более поздних вариантов.

При ЭД наблюдают усиление процессов агрегации и адгезии тромбоцитов, адгезии моноцитов, лейкоцитов. Одновременно повышается проницаемость эндотелия для моноцитов, липопротеинов. Факторы активированных тромбоцитов и макрофагов могут вызывать активацию миграции, пролиферации гладкомышечных клеток интимы. Большое внимание уделяется снижению местной биодоступности NO из-за сниженной его продукции и/или повышенной дегградации при контакте со свободнорадикальными соединениями кислорода. Дефицит NO может играть основную роль в ЭД и клинических проявлениях атеросклероза.

Так, например, была выявлена парадоксальная вазоконстрикция на внутриаартериальное введение ацетилхолина в коронарные артерии, пораженные атеросклерозом, особенно – в участках стенозов (то же возможно и при физической, психической нагрузке, холодом тесте). ЭД сосудов микроциркуляторного русла может вести к нарушению локальной перфузии при отсутствии грубых изменений в магистральных артериях, что не исключается при вариантной стенокардии и других состояниях.

Во многих исследованиях показан системный характер ЭД: ее наличие в центральных артериях коррелирует с определением ее в периферических артериях (при этом учитывают, в основном, корреляцию периферических показателей с состоянием коронарных артерий). Складывается мнение, что первичное системное изменение состояния эндотелия может вести в дальнейшем к развитию атеросклероза в участках с наибольшей предрасположенностью. Связь характеристик системной ЭД с атеросклерозом периферических артерий требует дальнейших уточнений.

#### **Методы оценки ЭД.**

Методы оценки ЭД можно разделить на оценку ЭЗВД и определение циркулирующих маркеров ЭД. Суть определения ЭЗВД состоит в оценке изменения диаметра магистральной артерии или объемного кровотока по ней или в мелких резистивных сосудах части тела в целом в ответ на стимуляцию эндотелия. Последняя достигается за счет повышения скорости тока в магистральной артерии (при пробе с реактивной гиперемией или при введении эндотелий-независимых вазодилататоров в дистальное русло) или при инфузии в артерию эндотелий-зависимых вазодилататоров, таких как ацетилхолин, метахолин, серотонин, брадикинин и т. д. При этом сравнивают реакцию сосудов на эндотелий-зависимый стимул с реакцией на эндотелий-независимый вазодилататор, например – нитроглицерин или нитропруссид натрия. К циркулирующим маркерам ЭД относятся маркеры системной биодоступности NO, ET-1, фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена (ТРА) и ингибитор активатора плазминогена – 1 (РАI-1), адгезивные молекулы.

#### **Функциональные методы.**

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

дистой доплерографии и расчета объемного кровотока.

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

*Неинвазивные исследования коронарных артерий.* Позитронно-эмиссионная томография представляет возможность неинвазивной оценки миокардиальной перфузии. При сравнении базального кровотока и тока после фармакологической стимуляции дипиридамом или аденозином определяется коронарный резерв перфузии. В отношении дипиридамола считается, что эндотелий-независимый вазодилатирующий эффект может провоцировать эндотелий-зависимую дилатацию за счет усиления скорости тока крови и повышения силы сдвига на эндотелий артерий. Была показана корреляция теста с присутствием / устранением факторов риск 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) было показано определение изменения диаметра плечевой / бедренной артерии в ответ на усиление тока при пробе с реактивной гиперемией в сравнении с реакцией на пероральный нитроглицерин. Были показаны достоверность, воспроизводимость метода (для каждого отдельного больного), и на данный момент он является одним из основных используемых в клинических исследованиях с оценкой эндотелиальной функции.

#### **Циркулирующие маркеры ЭД.**

*Маркеры системной биодоступности NO.* Непосредственное определение NO в крови затруднено из-за малого времени его полураспада. Продукция NO оценивается по содержанию в плазме крови и в моче конечных продуктов метаболизма NO (нитрита, нитрата) при хемилуминисцентном анализе или газовой хроматографии – масс-спектрометрии. Измерение циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) позволяет оценить долю NO, имевшего функциональный эффект на эндотелиальные клетки и отличить сниженную продукцию NO от по-

вышенной деградации. Концентрации данных веществ чрезвычайно малы, имеется значительная зависимость от других источников нитрита и нитрата, в том числе пищевых, отчего клиническое применение данного метода ограничено.

*ET-1* представляет эндотелиальный пептид с сильными вазоконстрикторными, митогенными свойствами. Считается, что повышенный уровень ET-1 связан с повреждением эндотелиоцитов и может считаться маркером ЭД. В связи с большими колебаниями у людей, независимо от сосудистого статуса, применение ET-1 как независимого 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 его уровень свидетельствует либо о эндотелиальном повреждении, либо, вероятнее, о повышенной активации эндотелиоцитов.

*ТРА, PAI-1:* при ЭД и повышенном риске атеросклероза или его осложнений обнаруживается повышение обоих маркеров.

*К адгезивным молекулам* относятся адгезивная молекула сосудистой стенки – 1 (VCAM-1), эндотелиально-лейкоцитарная адгезивная молекула – 1 (E-селектин), межклеточная адгезивная молекула – 1 (ICAM-1), P-селектин. Циркулирующие растворимые формы адгезивных молекул обнаруживаются в плазме, повышены при воспалительных заболеваниях, измеряются иммунологическими методами.

#### **Обратимость ЭД.**

Во многих исследованиях была показана обратимость ЭД за счет снижения действия факторов риска атеросклероза или за счет медикаментозной терапии. Известно, что снижение холестерина ЛПНП на фоне диеты, физическая активность и отказ от курения приводят к улучшению эндотелиальной функции у пациентов с ЭД.

За счет потенциальной защиты ЛПНП от окисления и NO от действия свободнорадикальных продуктов можно ожидать эффект от антиоксидантов. Витамин С улучшает функцию эндотелия при кратковременном применении у больных с атеросклерозом. Эффективность долгосрочного применения не доказана. Витамин Е предупреждает окисление ЛПНП *in vivo*. В некоторых исследованиях кратковременное применение приводило к улучшению определенных маркеров ЭД (например, P-селектина). Положительного эффекта на ЭЗВД или исходы сердечно-сосудистых заболеваний при долгосрочном применении также не получено.

Гипергомоцистеинемия является известным фактором риска атеросклероза. В кратковременных (до 4 месяцев) исследованиях с назначением фолиевой кислоты отмечалось улучшение ЭЗВД у пациентов с гипергомоцистеинемией. Долгосрочных исследований роли фолиевой кислоты на настоящий момент нет.

Улучшение эндотелиальной функции связывается с активацией синтеза NO. В ряде исследований был показан положительный эффект парентерального назначения L-аргинина на функцию коронарных и периферических артерий. Пероральное назначение пациентам с гиперхолестеринемией также было связано с улучшением функции эндотелия. Однако, эффект у животных при длительном применении может быть непостоянен.

Определенные ингибиторы АПФ (например, квинаприл) способны улучшать эндотелиальную функцию при атеросклерозе. Эффект может быть опосредован отчасти подавлением выработки супероксид-радикала сосудистой стенкой. Экспериментальные данные не исключают положительного влияния антагонистов кальция на эндотелиальную функцию, о чем нет данных долгосрочных исследований у людей.

Связь заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в постменопаузе с улучшением эндотелиальной функции была показана в ряде исследований, что может определять отчасти положительное действие данной терапии на исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Последнее, однако, не было оценено однозначно. Влияние препаратов прогестерона уточняется.

Во многих исследованиях рассматривается возможность связи выявления ЭД с характером течения и исходами сердечно-сосудистых заболеваний. Также изучаются влияния терапевтических методов на показатели ЭД. Уточнение места ЭД в диагностике, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний может иметь большое значение в развитии практической медицины.

Представленные данные находятся на стадии клинического апробирования. В основном при исследованиях уделяется внимание центральному (коронарному) атеросклерозу. Связь показателей ЭД с характером или развитием атеросклероза периферических артерий требует дальнейшего изучения.

#### **Литература:**

1. Celermajer D.S., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. // The Lancet 1992; 340: 1111-5.

2. Anderson T.J., et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. // *The American Journal of Cardiology* 1995; 75: 71B-74B.
3. Busse R., et al. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. // *Journal of Vascular Research* 1996; 33: 181-194.
4. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? // *Journal of the American College of Cardiology* 30; 2: 325-332.
5. Anderson T.J. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. // *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 34: 631-8.
6. Raitakari O.T., et al. Testing for endothelial dysfunction. // *Annals of Medicine* 2000; 32: 293-304.

**Mahnov N.A.**

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: A  
DEFINITION FOR ATHEROSCLEROSIS  
MODELS**

*St. Petersburg State Medical Academy  
named after I.I.Mechnikov  
Saint-Petersburg, Russia*

In the report the etiopathogenesis of a dysfunction of an endothelium and methods of its diagnostic is analyzed. The literary data about value of a dysfunction of an endothelium are resulted at development of an atherosclerosis.

УДК 616.13 - 004.6:578.825.11

© А.Н.Щупакова, А.М.Литвяков, 2003

А.Н.Щупакова, А.М.Литвяков

## СВЯЗЬ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: A DEFINITION FOR ATHEROSCLEROSIS MODELS

*Витебский медицинский университет  
Беларусь*

**Аннотация:** Чтобы установить роль вируса простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ1 и ВПГ2) в патогенезе атеросклероза, обследовано 64 больных с клиническими признаками хронической абдоминальной ишемией (ХАИ) и выполнено исследование секционного материала из артериальных сосудов 28 индивидуумов. Обнаружено, что у больных с атеросклерозом мезентериальных артерий, проявляющимся ХАИ носительство антител ВПГ1+2 в сочетании с гиперлипидемией, повышением уровня Лп(а) ассоциируется с быстрым прогрессированием заболевания. Методом ПЦР в у 64,7% из них выявлены ДНК/РНК ВПГ2 в лейкоцитарной массе крови, у 86% АТ к ВПГ2 в сыворотке крови. При аутопсии ВПГ 2 был обнаружен в 67% случаев в АБ брюшной аорты, в 72% - верхней брыжеечной артерии, в 62% - чревного ствола. Мы полагаем, что ВПГ2 самостоятельно или совместно с ВПГ1 может являться иницирующим агентом повреждающим эндотелий и способствующим формированию атеросклеротических повреждений, а гиперлипидемия и/или повышение уровня ЛП (а) – кофактором, ускоряющим атерогенез.

**Ключевые слова:** атеросклероз, мезентериальные артерии, вирус простого герпеса

Атеросклероз и его осложнения являются основной причиной смертности населения. Заболевание развивается и при отсутствии общепризнанных факторов риска этой патологии, таких как гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, избыточный вес, отягощенная наследственность. В последние годы было установлено, что атеросклероз подобен хроническому воспалительному процессу [5,10]. К факторам, поддерживающим этот процесс, относятся окисленные липопротеины, возбудители инфекции (вирусы, хламидии и т.д.) и аутоантигены [1, 7-11]. Вирус простого герпеса чрезвычайно широко распространен в окружающей природе, характеризуется многолетней персистенцией в организме человека, возможностью бессимптомного течения заболевания [2]. Первые сообщения о возможном участии вируса простого герпеса (ВПГ), в развитии атеросклероза появились в 70-х годах. Частицы данного вируса были обнаружены в атеросклеротически измененных сосудах человека [7]. Было установлено, что артериальная стенка подвергается выраженному повреждающему действию вируса простого герпеса в условиях генерализованной инфекции в организме больных людей [1]. Однако окончательная роль вируса простого герпеса в атерогенезе не

С целью изучения участия герпетической инфекции в патогенезе атеросклероза брюшной аорты и непарных висцеральных артерий обследовано 64 больных, страдающих хронической абдоминальной ишемией (ХАИ), обусловленной

атеросклерозом брюшной аорты и ее непарных висцеральных ветвей, средний возраст  $55,4 \pm 6,3$  года (38 женщин и 26 мужчин). Диагноз ставился на основании общеклинического исследования и данных эхоангиографии. Для определения антител к ВПГ1 и ВПГ2 мы использовали ИФА. Всем больным выполнено исследование липидного состава сыворотки крови (определяли содержание общего холестерина, холестерина ЛПВП, триглицеридов, рассчитывали количество холестерина ЛПНП). Для более точного определения характера липидных расстройств, проводили электрофорез липопротеинов с последующей денситометрией с использованием набора CORMAY GEL LIPO + Lp(a) 100, позволяющих определить соотношение альфа, бета и пребета липопротеинов, а также дающий возможность выявлять фракции Лр(а) между фракциями альфа и пре-бета. С-реактивный белок и фибриноген определяли иммуноферментным методом.

Для определения антител к вирусам простого герпеса 1 и 2 типа мы использовали иммуноферментный анализ ("Герпес-скрин", "Биосервис", Россия).

Для обнаружения ДНК вируса простого герпеса I и II типов методом ПЦР использовался набор реагентов Герпол I+II научно-производственной фирмы Литех. Материалом для исследования являлись лейкоцитарная масса крови, атеросклеротические бляшки, полученные при аутопсии. В данную работу также вошли результаты исследования фрагментов брюшной аорты, чревного ствола, верхней бры-