

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ПРЕДИКТОР СУБКЛИНИЧЕСКОГО И МАНИФЕСТНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS PREDICTOR OF SUBCLINICAL AND MANIFEST ATHEROSCLEROSIS

Фатенков О.В.	Fatenkov OV
Симерзин В.В.	Simerzin VV
Гаглоева И.В.	Gagloeva IV
Галкина М.А.	Galkina MA
Панишева Я.А.	Panischeva YaA
Красовская М.А.	Krasovskaya MA
Сытдыков И.Х.	Sytdykov IKh
Попова Я.О.	Popova YaO

В обзорной статье отражена роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклеротических заболеваний сердечно-сосудистой системы как предиктора их развития.

Представлены ведущие факторы риска эндотелиальной дисфункции и методы ее диагностики.

Особое внимание уделено немедикаментозной коррекции нарушений функции эндотелия и ее фармакотерапии с применением статинов, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ), антагонистов кальция и др. препаратов.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания.

Конфликт интересов: не заявлен.

This survey presents the role of endothelial dysfunction in pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular diseases as predictor of their development.

Leading risk factors of endothelial dysfunction and methods of its diagnostics are also shown.

Special attention is given to non medicamental correction of endothelial function disorders and its pharmacotherapy with statins, inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE), calcium antagonists and other drugs.

Keywords: endothelial dysfunction, risk factors, cardiovascular diseases.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

■ АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности населения в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации [1]. В нашей стране в структуре общей смертности на их долю приходится 56,7% [2]. При этом 40% умерших – это лица трудоспособного молодого возраста, что более чем в 3–4 раза

превышает таковую в отдельных странах Европы [3]. В РФ в структуре смертности от ССЗ 78% приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС) (51%) и мозгового инсульта (27%), морфологической основой которых является атеросклероз [4]. Естественно, что повышение преждевременной смертности резко снижает ожидаемую продолжительность жизни населения в нашей стране [5], которая по сравнению с развитыми странами Европейского Союза на 10–14 лет ниже.

Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что ССЗ имеют многофакторную этиологию влияния различных факторов риска, которые оказывают взаимопотенцирующие действия между собой, и поэтому целесообразно рассматривать их совместное влияние на здоровье. В соответствии с современной концепцией суммарного кардиоваскулярного риска [6] основные мероприятия по первичной профилактике должны быть направлены на выявление факторов риска у здоровых лиц. При этом оценка уровня суммарного кардиоваскулярного риска позволяет проводить их риск-стратификацию и комплекс профилактических мероприятий. В ранней диагностике патологического процесса используются такие классические неблагоприятные факторы, как курение, ожирение, нарушение углеводного обмена, малоподвижный образ жизни и др. Однако известно, что наряду с традиционными условиями риска генетические факторы также влияют на формирование патологических нарушений сердечно-сосудистой системы [7].

■ ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Известно, что эндотелий — один из сложных и многофункциональных органов площадью $> 5\ 000\ \text{м}^2$ и массой $\sim 2\text{--}3\ \text{кг}$, который не просто образует барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, но и действует в качестве активного модулятора функций сосудов. Свои эффекты эндотелий оказывает посредством выделения ряда вазоактивных веществ — вазодилаторов (оксида азота, простаглицина, брадикинина) и вазоконстрикторов (эндотелина, свободных радикалов кислорода, тромбосана А2 и ангиотензина II). Из всех известных эндогенных вазодилаторов оксид азота (NO) является самым мощным. Он синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными — нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) [8]. NO-синтаза находится в caveолах (колбообразные образования клеточных мембран). Белок caveолин-1, связываясь с кальмодулином, ингибирует eNOS, в то время как кальций при соединении с кальмодулином вытесняет caveолин-1, что приводит к активации eNOS и повышению синтеза NO. Кофакторами при этом выступают восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) и тетрагидробиоптерин (H4B) [8–9]. Брадикинин является другим эндотелий-зависимым вазодилатором, который стимулирует выделение NO и простаглицина, а также продукцию тканевого активатора плазминогена, играя важную роль в процессе фибринолиза [9]. Эндотелий также является источником вазоконстрикторных факторов, которые уравновешивают влияние вазодилаторов на сосудистый тонус. Эндотелин-1 (ЭТ-1) считается одним из важнейших известных вазоконстрикторов и способствует атеросклеротическому повреждению сосудов, развитию легочной и системной гипертензии, ишемическому повреждению мозга, диабету и рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода этих патологических состояний [10]. В то же время эндо-

телий выделяет такие факторы вазоконстрикции, как простаглицин H2 и тромбосан А2, которые угнетают активность простаглицина, снижая концентрацию цАМФ в гладкомышечных клетках [11]. Дисфункция эндотелия является важным иницирующим этапом патогенеза атеросклероза [12]. Доказано, что практически все факторы риска (ФР) атеросклероза реализуют свое интегральное неблагоприятное воздействие через ДЭ. В заявлении Рабочей группы по эндотелину и эндотелиальным факторам Европейского общества по гипертензии (2005) подчеркивается, что для исследования ДЭ необходимо использовать комплекс методов, включающий определение биохимических и ультразвуковых маркеров ДЭ [13]. В последние десятилетия доказано, что функции эндотелия нарушаются раньше, чем появляются клинические и морфологические признаки атеросклероза. В настоящее время ДЭ считается предиктором высокого риска развития ССЗ [8, 14]. В ряде многочисленных исследований показано, что неблагоприятное воздействие практически всех известных клинически значимых факторов риска атеросклероза реализуется через ДЭ, которая усугубляется при увеличении общего числа факторов риска у пациента и их комбинации [15]. ДЭ является атрибутом патогенеза атеросклероза и его ключевым звеном. Эндотелий вырабатывает ряд вазоактивных веществ, которые регулируют местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. В то же время эндотелиальная дисфункция — это дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы: вазодилатацией и вазоконстрикцией, ингибированием и содействием пролиферации, антитромботической и протромботической, антиоксидантной и прооксидантной функцией [9, 11].

■ ФАКТОРЫ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА С ПОЗИЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Возраст является одним из ведущих факторов риска ССЗ. При этом заболеваемость и смертность от ССЗ с возрастом увеличивается экспоненциально. Возрастное повышение кардиоваскулярного риска предопределяется генетически запрограммированным нарастанием дисфункции эндотелия, которая регулирует процесс апоптоза клеток сосудов при старении [16]. Доказано, что у мужчин и женщин частота гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, избыточной массы тела, артериальной гипертензии (АГ) с возрастом увеличивается. Риск возникновения ССЗ у мужчин значительно выше, чем у женщин: 49% — у мужчин, 32% — у женщин в возрасте 40 лет. Большинство ССЗ как у мужчин, так и у женщин наблюдается в возрасте старше 65 лет и обуславливает почти 85% смертей [15]. У мужчин в 2–5 раз выше риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), а риск инсульта в 1,25 раза выше, чем у женщин. Это различие наиболее отчетливо наблюдается в возрасте < 65 лет и значительно меняется после менопаузы, когда риск развития ССЗ у женщин становится в 2–3 раза выше

риска у женщин того же возраста, но находящихся в пременопаузальном периоде [15].

Наследственность является независимым фактором риска и одной из основных детерминант ДЭ и развития ССЗ, которые запрограммированы генетически. При наличии у ближайшего родственника патологии сердечно-сосудистой системы риск раннего развития ССЗ (у мужчины < 55 лет и женщины < 65 лет) повышается более чем в 3 раза и в 6 раз – у родственника с развитием ССЗ в возрасте < 45 лет либо у двух ближайших родственников с наличием ССЗ [15]. В развитии ишемического инсульта потенциально задействованы определенные генетические системы. Прежде всего это следующие гены: ренин-ангиотензиновой системы (РААС), гены NO-синтаз, гены системы гемостаза, гены, кодирующие метаболизм гомоцистеина и липидов, гены запрограммированной апоптозной клеточной гибели [17].

Гендерные особенности. У женщин постменопаузальный период сопровождается эндотелиальной дисфункцией, которая более выражена, чем у мужчин в сопоставимом возрасте [15]. Состояния, сопровождающиеся снижением уровня эстрогенов, неизбежно приводят к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации вследствие снижения продукции NO. Снижение уровня эстрогенов приводит к нарушению ЭЗВД вследствие уменьшения продукции NO [15, 18]. Выраженная взаимосвязь между уровнем эстрогенов в крови и эндотелиальной функцией подтверждается в исследованиях, демонстрирующих изменение ЭЗВД в разные фазы менструального цикла. Назначение гормонозаместительной терапии (ГЗТ) после менопаузы способствует коррекции ДЭ [18–19].

Дислипидемия (ДЛП) служит одним из основных факторов риска ДЭ и развития ССЗ, связанных с атеросклерозом [20–21]. Многочисленные международные исследования: 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), Framingham (Фремингемское исследование), MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study) убедительно доказали, что смертность от ССЗ напрямую зависит от гиперхолестеринемии (ГХС). В частности, повышенное содержание в плазме ЛНП отчетливо связано с развитием коронарного, каротидного и периферического атеросклероза. Причем атерогенными свойствами обладают модифицированные окисленные ЛНП (окси-ЛНП) [20]. Они способствуют повышению синтеза кавеолина-1, что приводит к снижению образования NO эндотелием [9]. Окси-ЛНП активируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, способствуя их миграции в субэндотелиальное пространство и трансформации в макрофаги, которые фагоцитируют их и превращаются в пенные клетки. Активированные макрофаги и пенные клетки высвобождают биологически активные вещества – факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, которые способствуют ДЭ и агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции и адгезии лейкоцитов, а следовательно, развитию атеросклероза

[22–23]. Окси-ЛНП также индуцируют пролиферацию ГМК сосудов [20].

Рядом эпидемиологических исследований установлено, что повышение уровня липопротеина (а) – ЛП (а) – в плазме крови тесно коррелирует с ДЭ и развитием и прогрессированием атеросклероза [24–25]. Согласно результатам исследований, ЛП (а) способствует развитию ССЗ, усиливая эффекты повышенных уровней ЛПНП, причем эта связь более отчетлива на ранних стадиях атеросклероза [24]. Имеются данные, что ЛП (а) синергично взаимодействует с С-реактивным белком (С-РБ) и фибриногеном в повышении риска ССЗ. Кроме того, ЛП (а), ингибируя фибринолиз, обладает сильным протромботическим эффектом [24]. Молекула ЛП (а) состоит из липидного компонента, по структуре подобного ЛНП, и гликопротеина – аполипопротеина (А) (апо А), который в свою очередь имеет структурное сходство с молекулой плазминогена.

Сахарный диабет значительно повышает риск развития ДЭ, ССЗ и смертность от них. В проведенном в США исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) показано, что при наличии сахарного диабета (СД) риск смерти от ССЗ в 3–4 раза выше, чем при его отсутствии. При этом в 60% случаев причиной смерти является сердечно-сосудистая, а в 10% – цереброваскулярная патология [26]. Гипергликемия способствует активации свободнорадикальных процессов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, нейронах, макрофагах и других клетках, что является одним из триггерных факторов, ведущих к развитию и прогрессированию атеросклероза. Кроме того, гипергликемия приводит к дефициту NO, а также к активации продукции ЭТ-1 [20]. Эти процессы вместе оказывают мощное атерогенное действие, стимулируя вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Согласно данным литературы, инсулин также оказывает прямое атерогенное действие, вызывая дисфункцию эндотелия и пролиферацию гладкомышечных клеток, пролиферацию и миграцию фибробластов, активацию свертывающей системы крови и снижение активности фибринолиза [20].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из факторов риска ДЭ. При АГ доказано наличие эндотелиальной дисфункции (ЭД), что обусловлено нарушением синтеза и освобождения NO и продукцией констрикторных простагландинов под действием свободных радикалов кислорода [27]. При этом дисфункция эндотелия с дефицитом NO, повышением экспрессии факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса приводит к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда, адгезии моноцитов, вызывая развитие и прогрессирование атеросклероза [22]. В возрасте старше 50 лет при повышении артериального давления (АД) выше 115/75 мм рт. ст. на каждые 10–20 мм рт. ст. риск смертности от ИБС или инсульта повышается вдвое.

Ожирение является независимым фактором риска ДЭ и развития ССЗ, что связано с ассоциацией факторов риска – дислипидемии, АГ, сахарного диабета

2-го типа. Ожирение часто сопровождается инсулинорезистентностью, приводящей к ускоренному атерогенезу [20, 28]. Кроме того, ожирению сопутствует повышение провоспалительных факторов, таких как С-РБ, цитокины, фибриноген, а также уровня ренина в плазме и активация ренин-ангиотензиновой системы, что способствует ДЭ, развитию и прогрессированию атеросклероза [20].

Курение является одним из основных факторов риска ДЭ, развития и прогрессирования ССЗ [29]. Доказано, что курение вызывает эндотелиальную дисфункцию. Компоненты дыма активируют тромбоциты и нейтрофилы, при этом увеличивается продукция свободных радикалов, усиливается адгезия моноцитов к эндотелиоцитам, что является ранним проявлением атеросклероза. Курение сочетается с повышением уровней маркеров воспаления: С-РБ, интерлейкина-8, ФНО- α и межклеточных молекул адгезии [25]. Существуют работы, демонстрирующие наличие связи между курением и развитием и прогрессированием инсулинорезистентности. У курильщиков чаще выявляется гипергомоцистеинемия, выраженность которой прямо коррелирует с интенсивностью курения.

Для России в качестве фактора риска ССЗ имеет значение **психосоциальный стресс**. Доказано, что депрессия и тревога вносят свой вклад в развитие ДЭ, ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ. Наличие депрессии повышает риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений как у больных с АГ и ИБС, так и здоровых лиц [30]. Так, ряд исследований свидетельствует, что наличие депрессии более чем в 2 раза повышает риск развития ишемических инсультов. Патологическими механизмами взаимосвязи депрессии с ССЗ считаются нарушения в свертывающей системе крови: дефекты физиологических характеристик тромбоцитов (повышенная реактивность), гиперфибриногенемия, гиперкальциемия, предрасполагающие к вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. Кроме того, при депрессии повышается уровень кортизола, что приводит к инсулинорезистентности и АГ, повышающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В ряде исследований установлено, что у больных с депрессивной и тревожной симптоматикой развивается дисфункция эндотелия [30].

В последние годы по результатам многих исследований представлен ряд маркеров воспаления, оцениваемых как значимые современные факторы риска ДЭ и развития ССЗ [25]. Фибриноген стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, участвует в формировании фибринового тромба и повышении вязкости плазмы, является белком острой фазы при воспалительных процессах, что определяет его патологическую роль в развитии ССЗ. На повышение уровня фибриногена сыворотки крови влияют такие факторы, как мужской пол, пожилой возраст, курение, сахарный диабет, менопауза, повышение уровней ЛПНП и ЛП (а), ожирение [25].

Большое значение в ДЭ и атерогенезе придают селектинам и молекулам клеточной адгезии – ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) и VCAM-1 (vascular

cellular adhesion molecule-1), особенно на ранних стадиях сосудистого воспаления [25]. Считается, что они стимулируют адгезию моноцитов к сосудистой стенке и их миграцию в эндотелий. Высокие уровни ФНО- α коррелируют с повышенным риском ССЗ [25]. В последние годы также установлена взаимосвязь между риском развития атеросклероза и высокими концентрациями в крови интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-18 (ИЛ-18). ФНО- α вырабатывается большим разнообразием клеток, включая макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки. Вместе с интерлейкином-1 (ИЛ-1) и интерфероном- γ ФНО- α стимулирует продукцию ИЛ-6 – основного индуктора синтеза С-РБ в печени. Кроме того, он вовлечен в процесс накопления окси-ЛПНП в атеросклеротической бляшке и связан с ее нестабильностью. С-реактивный белок признан независимым фактором риска ССЗ [31]. Он оказывает патогенный эффект на сосуды, вызывая эндотелиальную дисфункцию, индуцируя экспрессию и синтез провоспалительных факторов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ICAM-1 и VCAM-1), а также регулируя фагоцитоз макрофагами ЛПНП в пределах атеросклеротической бляшки [25]. В связи с тем что неблагоприятное воздействие факторов риска атеросклероза во многом реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия, многочисленные исследования последних лет направлены на изучение вопроса о методиках, позволяющих количественно и качественно оценивать функцию эндотелия и разрабатывать пути ее коррекции.

■ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Эндотелиальная функция коронарных артерий (КА) может быть оценена инвазивно во время **коронарографии** (КАГ) с использованием ацетилхолина (АХ) [11, 32]. У пациентов без ИБС АХ оказывает дозозависимую вазодилатацию, в то время как у пациентов с ИБС наблюдается парадоксальная вазоконстрикция, что свидетельствует об ДЭ [33]. При КАГ сравнивают диаметр КА до и после инфузии АХ. При одном из вариантов пробы скорость и объем кровотока в КА исследуют доплеровским датчиком, расположенным на кончике интракоронарного катетера. Он может обнаружить начальные признаки атеросклероза в виде утолщения интимы еще до появления на КАГ значимых сужений [9, 32].

Веноокклюзионная плетизмография – метод, основанный на измерении величины кровотока в периферических артериях с помощью тензометрического датчика [32]. Как правило, в качестве ЭЗВД при плетизмографии используют АХ. Контрольные пробы проводят с эндотелий-независимой вазодилатацией (ЭНЗВД), в частности, применяя нитроглицерин. Широко распространенным неинвазивным методом оценки вазодилатирующей функции эндотелия является **проба с реактивной гиперемией** – раздуванием манжеты блокируют кровоток в плечевой артерии, компрессию сохраняют в течение 5 минут, а затем вызывают быструю декомпрессию. С помощью ультразвука высокого разрешения определяют изменение диаметра

плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелий-зависимая реакция), что сопровождается повышением напряжения сдвига, активацией eNOS и выделением NO [34]. Получаемые данные сопоставляют с ЭЗВД в ответ на сублингвальное применение нитроглицерина. Сосудистая реакция рассматривается как патологическая в случаях, когда ЭЗВД составляет < 10% от исходного диаметра сосуда и когда наблюдается вазоконстрикция [32].

Одним из маркеров повреждения эндотелия служит степень его десквамации, которая оценивается по количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в крови. Увеличение их числа рассматривается как показатель степени повреждения сосудистой стенки [32]. Имеются данные о связи снижения количества циркулирующих клеток предшественников эндотелиоцитов с повышением риска ССЗ, что связано с увеличением количества ФР и сопровождается нарушением регенерации эндотелия [33]. Определение содержания ET-1 в плазме производится при помощи **радиоиммунологического и иммуноферментного методов** [32]. Данные о функциональном состоянии эндотелия могут использоваться при подборе адекватной терапии и учитываться во время лечения.

Неинвазивный тест для изучения функции эндотелия, основанный на реакции плечевой (или поверхностной бедренной) артерии на эндотелий-зависимый (поток-зависимый стимул в виде пробы с реактивной гиперемией) и эндотелий-независимый (сублингвальный прием нитроглицерина) стимулы с использованием ультразвука высокого разрешения был предложен в 1992 г. Celermajer с соавт. В этом же исследовании на примере 10 детей, больных СГХС, в том числе 2 детей с гомозиготной формой СГХС, было показано, что поток-зависимая дилатация у больных СГХС снижена, в то время как эндотелий-независимая вазодилатация не была изменена [35]. Подобные результаты были получены и в работе О.Ю. Аткова с соавт. в 1998 г. [36]. Именно снижение поток-зависимой вазодилатации в отличие от эндотелий-независимой вазодилатации в большинстве исследований ассоциировано с повышенным риском ИБС [37]. Поток-зависимая вазодилатация у больных с семейной гиперхолестеринемией значительно снижена и колеблется, по разным данным, от 2,2 до 4,9%, тогда как у здоровых лиц этот параметр составляет 8–10% [12].

В метаанализе С. Masoura с соавт. результатов 51 исследования больных СГХС оценивалась не только ТИМ, но и поток-зависимая вазодилатация. Было показано, что у больных СГХС величина поток-зависимой вазодилатации меньше, чем у лиц с нормальным уровнем холестерина (стандартное отклонение составило $-5,31\%$, $95\%CI (-7,09) - (-3,53)\%$, $p < 0,001$). Причем на фоне приема статинов наблюдалось улучшение (увеличение) поток-зависимой вазодилатации ($5,39\%$, $95\%CI 2,86 - 7,92\%$, $p < 0,001$), что коррелировало с продолжительностью приема и дозой статинов [38]. **Метод оценки поток-зависимой вазодилатации** неинвазивен, безопасен для пациента, воспроизводим. В то же время метод имеет ряд ограничений: во-первых, он не дает ответа на

вопрос о том, что именно (фактор риска или уже существующее заболевание) приводит к снижению ПЗВД; во-вторых, на значение ПЗВД влияет ряд факторов, таких как терапия вазоактивными препаратами, фолликулярная фаза менструального цикла, предшествующие исследованию прием жирной пищи или значительная физическая нагрузка; в-третьих, даже у здоровых лиц без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний существует разброс нормальных значений ПЗВД. В настоящее время определение ПЗВД – это инструмент научных исследований, позволяющий мониторировать состояние сосудистой стенки при модификации факторов риска и на фоне лечения [39]. Возможности этого метода для использования в клинической практике, в том числе как маркера субклинического атеросклероза, требуют проведения дальнейших исследований [12].

■ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Огромное внимание в литературе привлечено к изучению медикаментозных методов коррекции ДЭ. Эти методы в первую очередь предусматривают предупреждение или устранение факторов риска с назначением диеты, повышением физической активности, коррекции веса и отказа от курения. Диета с высоким содержанием жира приводит к развитию АГ за счет повышенного образования свободных радикалов кислорода, инактивирующих NO [40]. В связи с этим следует рекомендовать больным снизить потребление жира до 30% от общего количества потребляемых калорий, увеличить потребление овощей и фруктов, содержащих растительные станола и стерола, включать в диету больше морской рыбы (до 100 г ежедневно), в жире которой содержится много ω -3 и ω -6 полиненасыщенных кислот [41]. Установлено, что благоприятный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают полиненасыщенные жирные кислоты, фолиевая кислота, а также L-аргинин. Они улучшают ЭЗВД у пациентов с высоким риском ССЗ и у здоровых без ФР [41]. Помимо снижения уровня ХС польза от терапии статинами определяется множественностью их плеiotропных эффектов: улучшением эндотелиальной функции, умеренным антигипертензивным и антиагрегантным эффектом [42–43]. Влияние статинов на эндотелиальную дисфункцию, вероятно, происходит опосредованно через нормализацию липидного спектра крови и с помощью прямого воздействия на эндотелий [44]. Экспериментальные данные показали, что ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы статинами усиливает экспрессию эндотелиальной NO-синтетазы вне зависимости от гиполипидемической активности препарата. Статины нормализуют автономную регуляцию сосудистого тонуса и объемной скорости кровотока, устраняя тем самым в атеросклеротически измененном сосудистом бассейне гемодинамический фактор патогенеза органной ишемии [45]. Нарушения функции почек часто встречаются у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В многочисленных клинических исследованиях демонстрируется высокая эффективность статинов по снижению общего холестерина (ОХС) и ЛНП, а также

уменьшение частоты осложнений ИБС и риска инсульта на фоне приема статинов на 25–40% [46–47]. Статины обладают также плеiotропными эффектами, не связанными с гиполипидемической активностью [48]. Они улучшают функцию эндотелия, повышая активность eNOS, снижают экспрессию кавеолина-1 в эндотелиальных клетках, в результате чего повышается продукция NO.

Установлено, что при лечении статинами их влияние на эндотелиальную функцию проявляется раньше, чем гиполипидемическое действие [48]. Современные исследования представляют данные о влиянии статинов на увеличение количества клеток – предшественников эндотелиоцитов, что способствует регенерации эндотелия и неоваскуляризации в зонах ишемии [49]. Статины ингибируют пролиферацию ГМК сосудов, оказывают антиокислительный эффект, активируя СОД и снижая активность NADPH. Статины способствуют снижению уровней СРБ, ICAM-1 и VCAM у пациентов с ГХС, что способствует повышению продукции NO. В литературе также имеются сообщения о стабилизирующем эффекте статинов на атеросклеротическую бляшку [48].

Способность ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) улучшать эндо-

телиальную функцию путем уменьшения вазоконстрикторных реакций КА на 10–20% и тормозить процессы атерогенеза впервые продемонстрирована в исследовании TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction), оценивающим 6-месячную терапию квинаприлом у больных ИБС [50]. Благоприятный эффект ИАПФ связывают с увеличением уровня брадикинина, стимулирующего образование NO. Другим механизмом воздействия ИАПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования АТ II, который является индуктором окислительного стресса [50].

Таким образом, согласно современным представлениям, ДЭ занимает ключевое место в патогенезе атеросклероза. Все ФР ССЗ приводят к нарушению ЭЗВД, что предшествует органическому повреждению сосудистой стенки. В связи с этим оправданным является использование показателей функции эндотелия в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений, а также для выявления ДЭ у лиц с ФР атеросклероза еще до появления клинических признаков заболевания. Назначение патогенетической терапии на этом этапе, а также у пациентов с доказанным атеросклерозом позволит значительно улучшить их прогноз. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Российский статистический ежегодник. М.: Росстат. 2012. [Rossiiskii statisticheskiy ezhegodnik. Rosstat. 2012. (In Russ.)].
2. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2003 году. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2005;5:3–19. [State report about Russian Federation national health condition in 2003. *Zdravoohranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2005;5:3–19 (In Russ.)].
3. Бойцов С.А., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. и др. Сравнительный анализ данных Российского и зарубежного регистров острого коронарного синдрома. *Кардиологический вестник*. 2010;1:82–86. [Boyotov SA, Dovgalevskiy PYa, Gridnev VI et al. Comparative analysis of Russian and foreign registers of acute coronary syndrome. *Kardiologicheskii vestnik*. 2010;1:82–86. (In Russ.)].
4. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;8:7–14. [Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic situation and cardiovascular diseases in Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2007;8:7–14. (In Russ.)].
5. Ошечкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению: обзор. *Кардиология*. 2009;49(2):67–72. [Oshchepkova EV. Death rate of Russian Federation population because of cardiovascular diseases in 2001–2006 and ways of its decrease: survey. *Kardiologiya*. 2009;49(2):67–72. (In Russ.)].
6. Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации (проект). *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2008;4:9–19. [Strategy of prophylaxis and control of noninfectious diseases and traumatism in Russian Federation (project). *Profilaktika zabolevanii i ukreplenie zdorov'ya*. 2008;4:9–19. (In Russ.)].
7. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report/National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002;106(25):3143–3421.
8. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am. J. Cardiol*. 2002;90:40–48.
9. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:27–32. doi: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
10. Teerlink JR. Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure. *Current Heart Failure Reports*. 2005;2:191–197.
11. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J. Nucl. Cardiol*. 2001;8:197–206.
12. Simons LA, Sullivan D, Simons J, Celermajer DS. Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 1998;137(1):197–203.
13. Deanfield J, Donald A, Ferri C et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005 Jan;23(1):7–17.
14. Горбачев В.И. Роль оксида азота в патогенезе поражений центральной нервной системы. 2002;7:9–16. [Gorbachev VI. Role of nitric oxide in pathogenesis of central nervous system affections. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2002;7:9–16. (In Russ.)].
15. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease – A prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation* 1999;99:165–1172.
16. Capaldo B, Guardasole V, Pardo F et al. Abnormal vascular reactivity in growth hormone deficiency. *Circulation*. 200;103:520–524.
17. Лимборская С.А., Сломинский П.А., Кольцова Е. и др. Генетика ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2001;4:10–18. [Limborskaya SA, Slomitsiy PA, Koltsova E et al. Genetics of ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001;4:10–18. (In Russ.)].
18. Simon T, Jailon P. Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials. *Eur Heart J*. 2000; G2-6.

19. Simon JA, Hsia J, Cauley JA et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart & Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*. 2001;103(5):638–42.
20. Fornoni A, Raij L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Current Hypertension Reports*. 2005;7:88–95.
21. John S, Schmieder RE. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences. *J Hypertens*. 2000;18:363–74.
22. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
23. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol. Rev*. 2004;84:1381–1478.
24. Koschinsky ML. Lipoprotein (a) and atherosclerosis: New perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Current Atherosclerosis Reports*. 2005;7:389–395.
25. Oliveira GH. Novel serologic markers of cardiovascular risk. *Current Atherosclerosis Reports*. 2005;7:148–154.
26. Даурбекова Л.В., Орлов В.А. Современный подход к профилактике и лечению сердечно-сосудистой патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2004;1:72–79. [Daurbekova LB, Orlov VA. Modern approach to prophylaxis and treatment of cardiovascular pathology of patients with insular diabetes of 2nd type. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2004;1:72–79. (In Russ.)].
27. Perticone F, Ceravolo R., Pujia A et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001;104:191–196.
28. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:2696–2698.
29. Вихирева О.В. Курение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: актуальность проблемы и возможности ее контроля путем лечения никотиновой зависимости (обзор литературы). *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2003;4:21–27. [Vihireva OV. Smoking as risk factor of cardiovascular diseases: problem actuality and opportunities to control it by the treatment of nicotine dependence (literature survey). *Profilaktika zabolevanii i ukreplenie zdorov'ya*. 2003; 4:21–27. (In Russ.)].
30. Погосова Г.В., Тихомирова Л.А. Депрессивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2004;3:10–13. [Pogosova GV, Tihomirova LA. Depressive disorders and cardiovascular diseases. *Profilaktika zabolevanii i ukreplenie zdorov'ya*. 2004; 3:10–13. (In Russ.)].
31. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-Reactive protein in risk assessment. *Am. J. Med*. 2004; 116:9–16.
32. Бахтияров Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия. *Российский кардиологический журнал*. 2004;2:76–9. [Bahtiyarov RZ. Modern methods of endothelial function research. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2004;2:76–9. (In Russ.)].
33. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004; 109:27–33.
34. Corretti M, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):257–65.
35. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;7;340(8828):1111–5.
36. Atkov OY, Balahonova TV, Pogorelova OA. Non-invasive ultrasound detection of endothelial dysfunction. *Eur J Ultrasound*. 1998 Feb;7(1):37–45.
37. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2009;54(5):919–50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.192639
38. Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K et al. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011 Jan;214(1):129–38. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.008
39. Балахонова Т.В. Ультразвуковая диагностика атеросклероза. *Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца*. М.: Медиа Медика, 2007:159–175. [Balahonova TV. Ultrasonic diagnostics of atherosclerosis. *Rukovodstvo po aterosklerozu i ishemicheskoi bolezni serdtsa*. М.: Media Medika, 2007:159 – 175. (In Russ.)].
40. Roberts CK, Vaziri ND, Wang XQ, Barnard RJ. Enhanced NO inactivation and hypertension induced by a high-fat, refined-carbohydrate diet. *Hypertension* 2000;36:423–9.
41. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2004;5: 7–33. [Diagnostics and correction of lipidic exchange disorders for the purpose of prophylaxis and treatment of atherosclerosis. *Profilaktika zabolevanii i ukreplenie zdorov'ya*. 2004;5:7–33. (In Russ.)].
42. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. Харьков, 2006. [Voloshin PV, Malahov VA, Zavgorodnyaya AN. *Endotelial'naya disfunktsiya pri tserebrovaskulyarnoi patologii*. Harkov, 2006. (In Russ.)].
43. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Современные стратегии вторичной профилактики ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2011;2:17–22. [Fonyakin AV, Geraskina LA. Modern strategies of secondary prophylaxis of ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2011;2:17–22. (In Russ.)].
44. Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В. Стабилизация атеросклеротической бляшки – основа лечения острого коронарного синдрома. Атмосфера. Кардиология. 2004;3:6–10. [Dovgalevskiy PYa, Furman NV. Stabilization of atherosclerosis plaque as basis of acute coronary syndrome treatment. *Atmosfera. Kardiologiya*. 2004;3:6 – 10. (In Russ.)].
45. Смирнов А.А. Статины – наиболее перспективные препараты для лечения атеросклероза. *Лечащий врач*. 1998;3: [Smirnov A.A. Statins – the most perspective drugs for atherosclerosis treatment. *Lechashchii vrach*. 1998;3: (In Russ.)].
46. Byington RP, Davis BR, Plehn JF et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 2001 Jan 23;103(3):387–92.
47. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
48. Sorrentino S, Landmesser U. Nonlipid-lowering effects of statins. *Cur Treat Opt Cardiovasc Med*. 2005;7:459–66.
49. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation*. 2002 Jun 25;105(25):3017–24.
50. Mancini GB, Henry GC, Macaya C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation*. 1996;94:258–265.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Автор для переписки**Симерзин Василий Васильевич**

Адрес: ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
E-mail: simerzi@mail.ru
Тел.: +7 (927) 263 62 08

Corresponding Author

Simerzin Vasily Vasilievich
Address: 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.
E-mail: simerzi@mail.ru
Phone: + 7 (927) 263 62 08

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фатенков О.В. – д.м.н.,
доцент, заведующий кафедрой
факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: kdmc@mail.ru

Симерзин В.В. – д.м.н.,
профессор кафедры
факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: simerzi@mail.ru

Гяглоева И.В. – д.м.н.,
зам. главного врача
по организационно-методической
работе ГБУЗ «Самарская областная
клиническая больница им Т.И. Ерошевского».
E-mail: gagloeva@zrenie.ru

Галкина М.А. – ассистент кафедры
факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: mkmk1977@mail.ru

Панишева Я.А. – врач-терапевт
клиники факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: jana.panisheva@mail.ru

Красовская М.А. – врач-терапевт
клиники факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: geliosmax@yandex.ru

Сытдыков И.Х. – старший лаборант
кафедры факультетской терапии СамГМУ.
E-mail: vampirecool@rambler.ru

Попова Я.О. – врач-терапевт клиники
факультетской терапии СамГМУ.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Fatenkov OV – PhD,
Associate Professor, head of the
Faculty Therapy Department of SamSMU.
E-mail: kdmc@mail.ru

Simerzin VV – PhD,
professor of the Faculty
Therapy Department, SamSMU.
E-mail: simerzi@mail.ru

Gagloeva IV – PhD,
Deputy chief physician
of the organizational
and methodical work of Samara
regional clinical hospital n.a. Eroshvskij TI.
E-mail: gagloeva@zrenie.ru

Galkina MA – teaching assistant
of the Faculty Therapy Department of SamSMU.
E-mail: mkmk1977@mail.ru

Panisheva YaA – doctor-therapist
of the Clinics of SamSMU.
E-mail: jana.panisheva@mail.ru

Krasovskaya MA – doctor-therapist
of the Clinics of SamSMU.
E-mail: geliosmax@yandex.ru

Sytdykov IKh – senior laboratorian
of the Faculty Therapy Department,
SamSMU.
E-mail: vampirecool@rambler.ru

Popova YaO – doctor-therapist
of the Clinics of SamSMU.