

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ – КЛЮЧЕВОЕ ЗВЕНО В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А.* , Осипова И.В.

Алтайский государственный медицинский университет Росздрава, Барнаул

Резюме

С современных позиций эндотелиальная дисфункция считается ключевым звеном в патогенезе атеросклероза, проявляясь дисбалансом между выделяемыми эндотелием вазоактивными веществами — вазодилататорами и вазоконстрикторами. Доказано, что практически все факторы риска атеросклероза реализуют свое неблагоприятное воздействие через эндотелиальную дисфункцию. В связи с этим, актуально использование показателей дисфункции эндотелия в качестве маркеров ранних атеросклеротических изменений сосудов у лиц с факторами риска атеросклероза. Назначение патогенетической терапии на этом этапе, а также у лиц с доказанным атеросклерозом позволит значительно улучшить прогноз пациентов.

Ключевые слова: атеросклероз, дисфункция эндотелия, факторы риска, оксид азота.

В начале XXI века ССЗ признаны лидирующей причиной смертности населения мира. В России структура смертности не отличается от таковой в мире — 56,4% всех смертей населения страны происходят в результате сосудистых заболеваний. Смертность от ССЗ среди мужчин и женщин трудоспособного возраста в России более чем в 3-4 раза превышает таковую в отдельных странах Европы. Причем, в структуре смертности от ССЗ 78% приходится на долю ишемической болезни сердца — ИБС (51%) и мозгового инсульта (27%), морфологической основой которых является атеросклероз [9].

С современных позиций ключевым звеном в патогенезе атеросклероза считается дисфункция эндотелия. Известно, что эндотелий не просто образует барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, но и вырабатывает ряд вазоактивных веществ, регулирующих местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. Дисбаланс между факторами, обеспечивающими эти процессы — эндотелиальную дисфункцию — рассматривают в настоящее время как ключевой момент в патогенезе атеросклероза [17; 21].

Самым мощным из известных эндогенных вазодилататоров считается оксид азота (NO), который синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными — нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) [15]. NO диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов, где активирует гуанилатциклазу с образованием циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к вазодилатации. Кроме того, NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, предотвращает процесс окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов на эндотелиальных клетках [15; 32; 36].

Эндотелиальная NOS обнаружена в эндотелии всех сосудов, в сердце (эндокарде и миокарде) и в тромбоцитах [5]. Она находится в коллоидных образованиях клеточных мембран — кавеолах. Белок кавеолин-1, связываясь с кальмодулином, ингибирует eNOS, в то время как кальций при соединении с кальмодулином вытесняет кавеолин-1, что приводит к активации eNOS и повышению синтеза NO. Кофакторами при этом выступают восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) и тетрагидробиоптерин (H_4B) [15; 17]. Таким образом, активность eNOS регулируется кальцием и повышается после воздействия любого стимула, вызывающего увеличение его концентрации в клетке — ацетилхолина (АХ), брадикинина, тромбина, серотонина, а также физических факторов, включая поток крови и пульсовое давление [15] (рис.1).

Вторая конститутивная кальций-зависимая форма — nNOS представлена в 2% нейронов мозга. Наиболее высокая активность этого изоэнзима определяется в мозжечке, среднем мозге, стриатуме, коре, гиппокампе и продолговатом мозге. Продуцируемый в нейронах NO является нейротрансмиттером, он играет важную роль в регуляции мозгового кровообращения [3; 5; 8].

В исследованиях выявлено как положительное, так и отрицательное влияние NO на развитие мозгового инфаркта. В начальной стадии развития ишемии, а также при относительно низком кислородном дефиците малые концентрации NO оказывают нейропротекторное действие в результате релаксации церебральных сосудов, торможения агрегации тромбоцитов, снижения адгезии тромбоцитов и нейтрофилов [5]. Существует мнение, что при умеренной периодической гипоксии NO играет важную роль в формировании адаптации к гипоксии, что может быть связано с механизмами ограничения апоптоза [8]. В ответ на острую гипоксию увеличивается содержание nNOS и iNOS, а содержание eNOS в сосудах

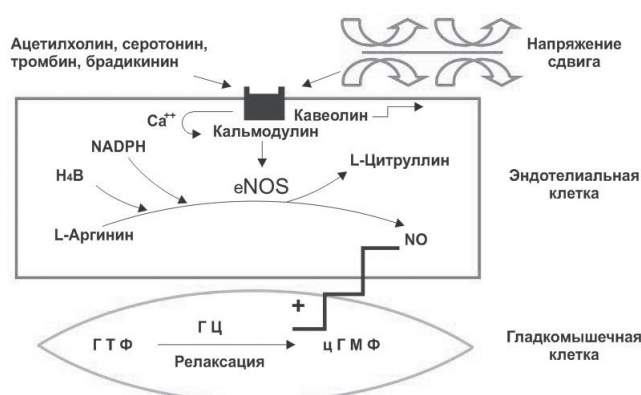


Рис. 1. Образование NO эндотелиальными клетками. NADPH – восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат, H4B – тетрагидриобиптерин, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза, ГЦ – гуанилатциклаза (Behrendt D., Ganz P., 2002).

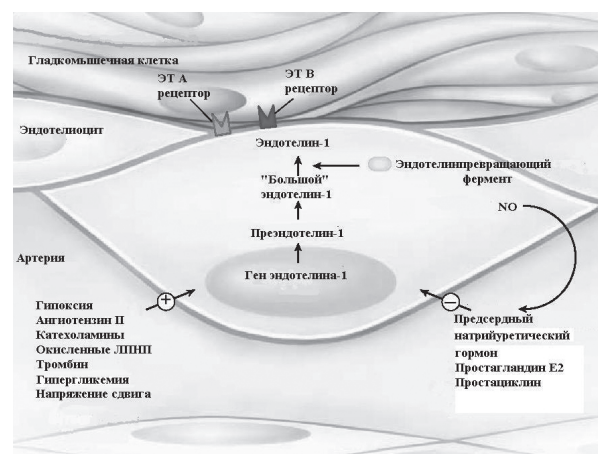


Рис. 2. Синтез эндотелина-1 в эндотелии (Levin E.R., 1995).

мозга падает. Гиперпродукция NO в нейронах вызывает их повреждение и гибель (как за счет некроза, так и за счет индукции апоптоза). В то же время снижение продукции NO в эндотелии церебральных сосудов приводит к вазоконстрикции, что усиливает гипоксию [8].

Активность iNOS не зависит от кальция. Она локализована в макрофагах, нейтрофилах, активированных клетках микро- и астроглии. Эта форма NOS активируется цитокинами, продуцируя NO в количествах, в тысячи раз превышающих его продукцию в норме [3].

Различные стимулы, вызывающие выделение NO, также способствуют синтезу простаглицлина – одного из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, который образуется в эндотелиальных клетках, меди, адвентиции сосудов. Он способствует увеличению содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который вызывает релаксацию сосудов и препятствует агрегации тромбоцитов [21].

Другим эндотелийзависимым вазодилататором является брадикинин, который стимулирует выделение NO и простаглицлина, а также стимулирует продукцию тканевого активатора плазминогена, играя таким образом важную роль в процессе фибринолиза [17].

Эндотелий также является источником вазоконстрикторных факторов, которые уравнивают влияние вазодилататоров на сосудистый тонус. Важнейшим из известных вазоконстрикторов считается эндотелин-1 (ЭТ-1). Он способствует атеросклеротическому повреждению сосудов, развитию легочной и системной гипертензии, ишемическим повреждениям мозга, диабету и рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода этих патологических состояний [38].

ЭТ-1 представляет собой пептид, состоящий из 21 аминокислотного остатка, который образуется

в результате протеолиза из “большого эндотелина” – молекулы, включающей 38 аминокислотных остатков, под влиянием эндотелинпревращающего фермента [38]. ЭТ-1 образуется не только в эндотелиальных, но и в гладкомышечных клетках сосудов, а также в нейронах и астроцитах головного и спинного мозга, мезангиальных клетках почек, гепатоцитах, внутрипочечных клетках, клетках Сертоли и эпителиоцитах молочных желез. Стимулами для его образования и секреции являются гипоксия, ангиотензин II (АТ II), тромбин, гиперхолестеринемия, ЛПНП, гипергликемия, кортизол [26; 38] (рис. 2).

ЭТ-1 является мощным вазоконстриктором и митогенным фактором для гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов и кардиомиоцитов. Он действует на рецепторы гладких мышц сосудов, вызывая их сокращение и рост, и на эндотелиальные клетки, вызывая продукцию NO и простациклина, а также участвуя в регуляции их роста. До 70-75% ЭТ-1 секретируется эндотелиальными клетками в направлении гладкомышечных клеток сосудов [26; 38].

Известно, что ЭТ-1 оказывает свое действие через специфические рецепторы. Эндотелиновые рецепторы типа А (ET_A) локализованы на мембране гладкомышечных клеток сосудов. Их взаимодействие с ЭТ-1 реализуется в вазоконстрикции, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток. Рецепторы к ЭТ-1 типа В (ET_B) обнаруживаются преимущественно в эндотелиоцитах сосудов. В физиологических условиях они участвуют в выделении NO и простагличина. При патологических состояниях, сопровождающихся повышением уровня ЭТ-1, наблюдается снижение активности ET_B -рецепторов и реализации неблагоприятных эффектов ЭТ-1 [31; 38].

Кроме того, эндотелий выделяет такие факторы вазоконстрикции, как простагландин H_2 и тромбосан A_2 , которые угнетают активность простациклина,

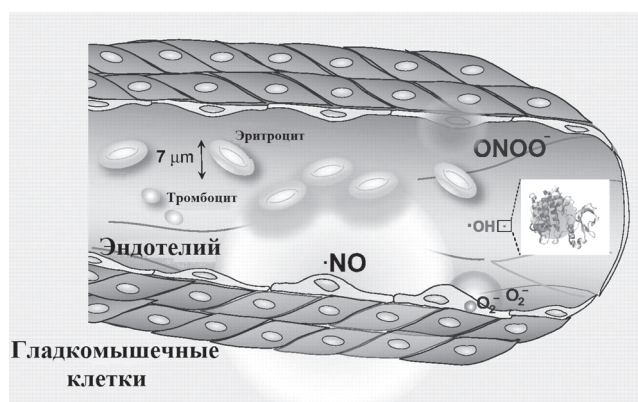


Рис. 3. Диффузия в клетке пероксинитрита, гидроксильного и супероксидного радикалов в течение их периодов полужизни (Pacher P., et al., 2007).

снижая концентрацию цАМФ в гладкомышечных клетках [21].

Мощными факторами, инактивирующими NO, являются свободные радикалы, среди которых основной супероксидный радикал ($O_2^{\cdot-}$). Ни NO, ни $O_2^{\cdot-}$ самостоятельно не оказывают токсического влияния на клетки. Супероксидный радикал инактивируется супероксиддисмутазой (СОД), а NO быстро диффундирует в эритроциты, где в реакции с оксигемоглобином превращается в нитрат. Однако, при взаимодействии NO и $O_2^{\cdot-}$ друг с другом образуется пероксинитрит (ONOO•), который, как сильный окислитель, обладает высокой степенью цитотоксичности [29; 33]. Период полужизни пероксинитрита позволяет ему диффундировать в клетку, оказывая токсичное влияние, а также проникать через плазматическую мембрану посредством ионных каналов. При этом площадь диффузии гидроксильного радикала почти в 10 000 раз меньше, чем у пероксинитрита, что обусловлено его чрезвычайной реактивностью и коротким периодом полужизни [29] (рис. 3).

Повышение продукции активных форм кислорода способствует окислению H_4B , что приводит к снижению образования NO. Кроме того, происходит угнетение фермента диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAH), в результате чего повышается уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) – ингибитора NO-синтазы [24]. Основными ферментами синтеза $O_2^{\cdot-}$ в сосудистых клетках являются NADPH-оксидаза и ксантиноксидаза. Антиоксидантом выступает СОД (рис. 4).

Повышение продукции активных форм кислорода приводит к снижению синтеза NO [24]. Такие проатерогенные факторы, как АТ II, тромбин, тромбоцитарный фактор роста и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) стимулируют активность NADPH-оксидазы, повышая при этом уровень $O_2^{\cdot-}$ [24; 25]. Таким образом, окислительный стресс способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [27; 33].



Рис. 4. Влияние факторов риска ССЗ на активность NO. DDANH – диметиларгинин диметиламиногидролаза, ADMA – асимметричный диметиларгинин, H_4B – тетрагидробиоптерин, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза (Landmesser U., et al., 2004).

АТ II во многом обладает противоположным действием по отношению к NO. Он является сильным вазоконстриктором, а также стимулирует рост гладкомышечных клеток сосудов. АТ II индуцирует оксидантный стресс и продукцию ЭТ-1 [32; 35].

Доказано, что функции эндотелия нарушаются раньше, чем появляются клинические и морфологические признаки атеросклероза. В настоящее время эндотелиальная дисфункция считается предиктором высокого риска ССЗ [15; 17]. В многочисленных исследованиях показано, что неблагоприятное воздействие практически всех известных факторов риска атеросклероза реализуется через дисфункцию эндотелия, причем риск ее развития повышается в зависимости от увеличения общего числа факторов риска у пациента и их комбинации [22].

Факторы риска атеросклероза с позиции эндотелиальной дисфункции.

Большинство ССЗ, как у мужчин, так и у женщин наблюдается в возрасте старше 65 лет. В этом возрастном периоде они обуславливают почти 85% смертей [22]. Доказано, что частота гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, избыточной массы тела, АГ с возрастом увеличивается у мужчин и женщин. Возрастное повышение кардиоваскулярного риска, согласно последним данным, обуславливается генетически запрограммированным нарастанием дисфункции эндотелия, чем регулируется процесс апоптозного старения [16].

Риск развития ССЗ у мужчин значительно выше, чем у женщин (49%-мужчины, 32%-женщины в возрасте 40 лет). У мужчин в 2-5 раз выше риск развития ИБС, а риск инсульта в 1,25 раз выше, чем у женщин. Это различие наиболее отчетливо наблюдается в возрасте до 65 лет и значительно изменяется после менопаузы, когда риск развития ССЗ у женщин становится в 2-3 раза выше риска женщин того же возраста, но в перименопаузальном периоде. Постмено-

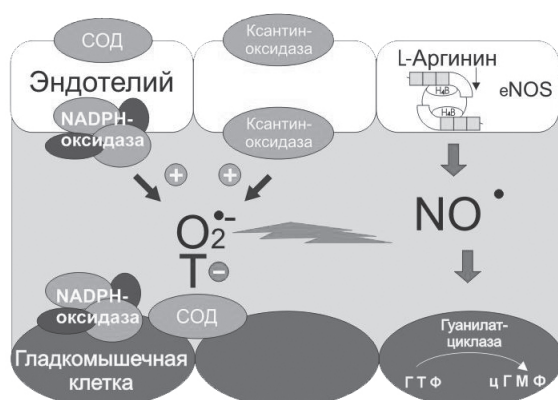


Рис. 5. Оксидантная и антиоксидантная системы сосудистого эндотелия (Landmesser U., et al., 2004).

паузальный период у женщин сопровождается эндотелиальной дисфункцией, которая даже более выражена, чем у мужчин в сопоставимом возрасте [22]. Состояния, сопровождающиеся снижением уровня эстрогенов, неизбежно приводят к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, вследствие снижения продукции NO.

Наследственность является независимым фактором риска ССЗ. Риск раннего развития ССЗ (мужчины моложе 55 лет, женщины моложе 65 лет) повышается более чем в 3 раза при наличии ближайшего родственника с патологией сердечно-сосудистой системы, в 6 раз – родственника с развитием ССЗ в возрасте до 45 лет, либо – двух ближайших родственников с наличием ССЗ [22]. Установлены генетические системы, потенциально задействованные в развитии ишемического инсульта: гены ренин-ангиотензиновой системы (РААС), гены NO-синтаз, гены системы гемостаза, гены, кодирующие метаболизм гомоцистеина и липидов, гены запрограммированной клеточной гибели [14].

Одним из основных факторов риска развития ССЗ, связанных с атеросклерозом и поддающимся коррекции, является дислипидемия [18]. Многочисленные международные исследования (4S, CARE, Framingham, MRFIT, PROCAM) убедительно доказали, что гиперхолестеринемия напрямую связана со смертностью от ССЗ. Атерогенными свойствами обладают окисленные ЛПНП (окси-ЛПНП) [18; 36]. Они способствуют снижению продукции NO эндотелием [17], индуцируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, окси-ЛПНП активируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, способствуя их миграции в субэндотелиальное пространство и трансформации в макрофаги. Активированные макрофаги и пенистые клетки высвобождают факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы клеточной адгезии, что приводит к нарушению функционирования эндотелиоцитов и в последующем – к их гибели (рис. 6) [32; 37].

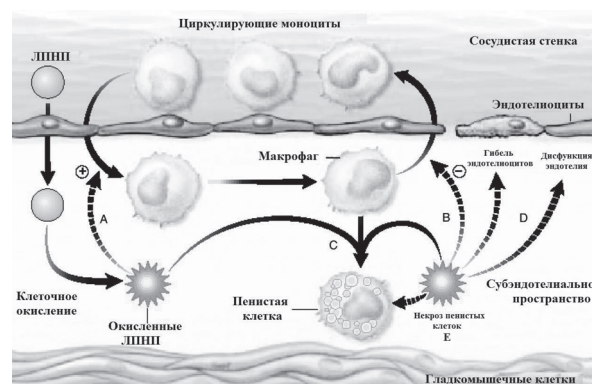


Рис. 6. Роль ЛПНП в патогенезе атеросклероза (Stocker R., 2004).

Рядом эпидемиологических исследований установлено, что повышение уровня липопротеина (а) — ЛП (а) — в плазме крови тесно коррелирует с развитием и прогрессированием атеросклероза [23; 28]. Согласно результатам исследований, ЛП (а) способствует развитию ССЗ, усиливая эффекты повышенных уровней ЛПНП, причем эта связь более отчетлива на ранних стадиях атеросклероза [23]. 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 [23].

Сахарный диабет значительно повышает риск развития ССЗ и смертность от них. В проведенном в США исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) показано, что при наличии СД риск смерти от ССЗ в 3-4 раза выше, чем при его отсутствии. При этом в 60% случаев причиной смерти является кардиоваскулярная, а в 10% — цереброваскулярная патология [6].

Гипергликемия способствует активации свободно-радикальных 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 [18]. Эти процессы вместе оказывают мощное атерогенное действие, стимулируя вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Кроме того, согласно данным литературы, инсулин оказывает прямое атерогенное действие, вызывая дисфункцию эндотелия и пролиферацию гладкомышечных клеток, пролиферацию и миграцию фибробластов, активацию свертывающей системы крови, снижение активности фибринолиза [18].

В возрасте старше 50 лет при повышении АД выше 115/75 мм рт. ст. на каждые 10-20 мм рт. ст. риск смертности от ИБС или инсульта повышается вдвое. При артериальной гипертензии (АГ) доказано наличие ЭД,

что обусловлено нарушением синтеза и освобождения NO и продукцией констрикторных простагландинов под действием свободных радикалов кислорода [30]. 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, что вызывает развитие и прогрессирование атеросклероза [32].

Ожирение является независимым фактором риска развития ССЗ, что связано с ассоциацией факторов риска — дислипидемии, АГ, сахарного диабета 2 типа. Ожирение часто сопровождается инсулинорезистентностью, что приводит к ускоренному атерогенезу [18; 20]. 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 ЭД, развитию и прогрессированию атеросклероза [18].

Курение является одним из основных факторов риска ССЗ [4]. Доказано, что курение вызывает эндотелиальную дисфункцию. Компоненты дыма активируют тромбоциты и нейтрофилы, что в свою очередь усиливает продукцию свободных радикалов, усиливается адгезия моноцитов к эндотелиоцитам, что является ранним проявлением атеросклероза. Курение сочетается с повышением уровней маркеров воспаления: С-РБ, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и межклеточных молекул адгезии [28]. 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 ИБС и АГ. Наличие депрессии повышает риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений как у больных АГ и ИБС, так и здоровых лиц [11]. Кроме того, ряд исследований свидетельствуют, что наличие депрессии более чем в два раза повышает риск развития ишемических инсультов. Патофизиологическими механизмами взаимосвязи депрессии с ССЗ считаются нарушения в свертывающей системе крови: дефекты физиологических характеристик тромбоцитов (повышенную реактивность), гиперфибриногеномию, гиперкальциемию, что предрасполагает 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 [11].

В последние годы по результатам многих исследований представлен ряд маркеров воспаления, оцениваемых как значимые современные факторы риска ССЗ [28]. *Фибриноген* стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, участвует в формировании фибринового тромба и повышении вязкости плазмы. Кроме того, он является белком острой фазы при воспалительных процессах, что определяет его патофизиологическую 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 [28].

Большую роль в 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 [28]. Считается, что они стимулируют адгезию моноцитов к сосудистой стенке и их миграцию в эндотелий.

Высокие уровни ФНО- α коррелируют с повышенным риском ССЗ [28]. В последние годы также установлена взаимосвязь между риском развития атеросклероза и высокими концентрациями в крови интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-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 оксидированных ЛПНП в атеросклеротической бляшке и связан с ее нестабильностью.

С-РБ признан независимым фактором риска ССЗ [27]. 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 [28].

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.

Эндотелиальная функция коронарных артерий может быть оценена инвазивно во время коронарографии с использованием АХ [2; 21]. У пациентов без ИБС АХ оказывает дозозависимую вазодилатацию, в то время как у пациентов с ИБС наблюдается парадоксальная вазоконстрикция, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции [24].

Веноокклюзионная плетизмография — метод, основанный на измерении величины кровотока в периферических артериях с помощью тензометрического датчика [2]. Как правило, в качестве эндотелийзависимого вазодилататора при плетизмографии используют АХ. Контрольные пробы проводят с эндотелийнезависимыми вазодилататорами, в частности, нитроглицерином.

Широко распространенным неинвазивным методом оценки вазодилатирующей функции эндотелия является проба с реактивной гиперемией [2]. Проба заключается в блокировании кровотока в плечевой артерии путем наложения на верхнюю треть плеча манжеты с последующей быстрой декомпрессией. С помощью ультразвука высокого разрешения определяют изменение диаметра плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелийзависимая вазодилатация — ЭЗВД). Получаемые данные сопоставляют с эндотелийнезависимой вазодилатацией в ответ на сублингвальное применение нитроглицерина. Сосудистая реакция рассматривается как патологическая в случаях, когда ЭЗВД составляет менее 10% от исходного диаметра сосуда, а также в случаях, когда наблюдается вазоконстрикция. С помощью данного метода было показано, что при увеличении факторов риска ССЗ нарушения ЭЗВД наиболее выражены.

В исследованиях продемонстрировано снижение ЭЗВД у больных с АГ и ДЛП [7], у пациентов с ИБС, у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью, в большей степени при сочетании таких факторов риска как курение, ДЛП и избыточная масса тела.

Существуют данные о связи снижения количества эндотелиальных циркулирующих прогениторных клеток (ЭПК) с повышением риска ССЗ. В исследованиях продемонстрировано, что ЭПК мигрируют из костного мозга в системный кровоток в ответ на ишемию ткани, где они дифференцируются в зрелые эндотелиоциты, участвующие в ангиогенезе в месте повреждения. По результатам недавно завершившегося исследования, уровень циркулирующих ЭПК является независимым показателем прогноза восстановления после ишемического инсульта [39]. Так, увеличение числа ЭПК в крови в остром периоде ишемического инсульта является независимым предиктором улучшения в раннем восстановительном периоде.

Одним из маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации, которая оценивается по количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦДЭ) в крови. В исследованиях выявлено значительное повышение ЦДЭ у больных с ишемическим инсультом, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, СД, гестозом беременных [10].

Определение содержания ЭТ-1 в плазме проводится при помощи радиоиммунологического и иммуноферментного методов. В исследованиях отмечается повышение в плазме уровня ЭТ-1 у больных с АГ, ИБС, СД с проявлениями макроангиопатии, при преэклампсии беременных [1; 7]. Доказано, что повышение уровня ЭТ-1 коррелирует с тяжестью хронической сердечной недостаточности, имеет прогностическое значение течения ИБС и исхода у больных с острым инфарктом миокарда. В ряде исследований отмечено повышение плазменной концентрации ЭТ-1 при ишемическом инсульте, а также при осложненном вазоспазмом субарахноидальном кровоизлиянии.

Данные о функциональном состоянии эндотелия могут использоваться при подборе адекватной терапии и учитываться во время лечения.

Коррекция дисфункции эндотелия в профилактике ССЗ. В последние годы считается, что лечебно-профилактические мероприятия, направленные на снижение риска осложнений при ССЗ могут быть эффективными при уменьшении выраженности дисфункции эндотелия. В настоящее время с улучшением функционального состояния эндотелия связывают клинические эффекты многих классов лекарственных средств, а также коррекцию факторов риска ССЗ.

Коррекция дисфункции эндотелия в первую очередь должна быть основана на оптимизации образа жизни (гипохолестериновая диета, адекватное повышение физической активности, коррекция веса, отказ от курения).

В связи с тем, что диета с высоким содержанием жира приводит к повышенному образованию свободных радикалов кислорода, следует рекомендовать больным снизить потребление жира до 30% от общего количества потребляемых калорий, повысить потребление овощей и фруктов, употреблять в пищу до 100 г морской рыбы ежедневно. Благоприятный эффект на функцию сосудистого эндотелия оказывают полиненасыщенные жирные кислоты, фолиевая кислота, а также L-аргинин. Они улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию, как у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний, так и у здоровых без факторов риска [12].

Известно, что через 10 лет после отказа от курения общий риск развития ССЗ снижается до уровня, характерного для никогда не куривших лиц [4]. При этом атрибутивный риск развития инфаркта миокарда уменьшается в 2 раза уже в первые два года после отказа от курения. Аналогичное снижение риска отмечается и для инсульта [4]. Причем следует стремиться к полному отказу от вредной привычки, так как отсутствует “безопасный порог” курения. Так, курение “легких” сигарет не уменьшает риск развития ССЗ, а курение “не затягиваясь” сопровождается увеличением общей смертности и риска развития инфаркта миокарда приблизительно в два раза.

Доказано, что регулярные физические упражнения снижают риск ССЗ, оказывая положительное влияние на эндотелиальную функцию у пациентов как с факторами риска ССЗ, так и с наличием заболевания [19]. При этом происходит увеличение активности eNOS и продукции NO. Также на фоне физических нагрузок было выявлено существование обратной связи: увеличение eNOS стимулирует экспрессию СОД, которая защищает NO от разрушения свободными радикалами кислорода [19]. Физические упражнения снижают риск ССЗ, способствуя снижению веса, нормализации АД, уменьшению гипергликемии, коррекции дислипидемии. Причем в исследованиях доказано также положительное влияние физических нагрузок на функцию эндотелия вне зависимости от влияния на факторы риска ССЗ.

Рекомендуется снижение веса до нормальных значений индекса массы тела ($ИМТ = \text{вес в кг} / \text{рост в м}^2$), который находится в пределах 18.5–24.9 кг/м^2 . Кроме того, окружность талии у мужчин не должна превышать 94 см, у женщин — 80 см. Превышение окружности талии у мужчин свыше 102 см, у женщин 88 см — показатель абдоминального ожирения [12].

Огромное внимание в литературе привлечено к изучению медикаментозных методов коррекции дисфункции эндотелия. В многочисленных клинических исследованиях демонстрируется высокая эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике ССЗ.

Статины, эффективно снижая содержание в сыворотке крови ОХС и ХС ЛПНП, обладают также плеiotропными эффектами, не связанными с гиполипидемической активностью [34]. 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. Современные исследования представляют данные о влиянии статинов на увеличение количества клеток-предшественников эндотелиоцитов, что способствует регенерации эндотелия и неоваскуляризации в зонах ишемии [34]. Кроме того, статины ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, оказывают антиоксидантный эффект, активируя СОД и снижая активность NADPH. Статины способствуют снижению уровней С-РБ и молекул клеточной адгезии у пациентов с гиперхолестеринемией, что способствует повыше-

нию продукции NO. В литературе также имеются данные о стабилизирующем эффекте статинов на атеросклеротическую бляшку [34].

Благоприятный эффект и-АПФ на эндотелиальную функцию связывают с замедлением деградации брадикинина, стимулирующего образование NO. Другим механизмом воздействия и-АПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования АТ II [25; 35]. Одним из возможных механизмов действия этих препаратов может быть снижение базальной и индуцированной инсулином секреции ЭТ-1 и увеличение продукции NO [13].

По экспериментальным данным, антагонисты кальция предупреждают повреждение эндотелий-зависимой вазодилатации, уменьшают экспрессию преэндотелина-1 в кардиомиоцитах, регулируют экспрессию эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к клинически значимому улучшению эндотелиальной функции. Кроме того, антагонисты кальция оказывают ангиопротективный эффект, обусловленный торможением агрегации тромбоцитов, уменьшением адгезии моноцитов и пролиферации гладкомышечных клеток, инактивацией ЭТ-1 [13]. Они также ингибируют экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1. В исследованиях VHAS (верапамил), PREVENT (амлодипин), INSIGHT (нифедипин) и ELSA (лацидипин) результаты оценки толщины интима-медиа показали, что антагонисты кальция замедляют развитие атеросклеротического поражения сонных артерий у больных АГ [13].

Клинические исследования доказали вазодилатирующее действие суперселективного β -адреноблокатора III поколения за счет стимуляции активности NO-синтазы в эндотелиальных клетках и увеличения продукции NO, а также уменьшения системного оксидантного стресса при его назначении.

Данные литературы о клинической эффективности гормонзаместительной терапии, а также антагонистов ЭТ-рецепторов в отношении профилактики ССЗ неоднозначны.

Таким образом, в настоящее время актуальна проблема дальнейшей стандартизации методик, внедрения рутинного использования некоторых из них, в первую очередь — неинвазивных, для раннего выявления нарушенной функции эндотелия у лиц с факторами риска атеросклероза, еще до появления клинических признаков заболевания, а также удобных для контроля адекватности проводимого лечения.

Литература

1. Автандилов А.Г., Киселев М.В., Либов И.А. и др. Прогностическая роль эндотелина-1 и возможности его коррекции у больных с нестабильной стенокардией // РМЖ. — 2008. — № 4. — С. 211–217.
2. Бахтияров Р.З. Современные методы исследования функции эндотелия // Российский кардиологический журнал. — 2004. — № 2. — С. 76–79.
3. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник РАМН. — 2004. — № 4. — С. 5–10.
4. 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. — С. 21–27.

5. Горбачев В.И. Роль оксида азота в патогенезе поражений центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. -2002. -Приложение "Инсульт". -№ 7. -С. 9-16.
6. 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. -С. 72-79.
7. Кательницкая Л.И., Хаишева Л.А., Плещачев С.А. Особенности течения артериальной гипертензии в пожилом возрасте и пути ее коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2006. -№ 6. -С. 17-22.
8. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота // Вестник РАМН. -2000. -№ 9. -С. 44-48.
9. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2007. -№ 8. -С. 7-14.
10. Петришев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клиническая лабораторная диагностика. -2001. -№ 1. -С. 50-52.
11. Погосова Г.В., Тихомирова Л.А. Депрессивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. -2004. -№ 3. -С. 10-13.
12. Рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. -2004. -№ 5. -С. 7-33.
13. Романовская Г.А., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н. и др. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции // Фарматека. -2005. -№ 9. -С. 31-37.
14. Сковорова В.И., Лимборская С.А., Сломинский П.А. и др. Генетика ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение "Инсульт". -2001. -№ 4. -С. 10-17.
15. Behrendt D., Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications // Am. J. Cardiol. -2002. -Vol. 90. -P. 40-48.
16. Capaldo B., Guardasole V., Pardo F. et al. Abnormal Vascular Reactivity in Growth Hormone Deficiency // Circulation. -2001. -Vol. 103. -P. 520-524.
17. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Circulation. -2004. -Vol. 109. -P. 27-32.
18. Fornoni A., Raji L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction // Current Hypertension Reports. -2005. -Vol. 7. -P. 88-95.
19. Green D.J., Maiorana A., O'Driscoll G., et al. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans // J. Physiol. -2004. -Vol. 256. -P. 1-25.
20. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis // Circulation. -2002. -Vol. 105. -P. 2696-2698.
21. Herrmann J., Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond // J. Nuclear Cardiology. -2001. -Vol. 8. -P. 197-206.
22. Jousilahti P., Vartiainen E., Tuomilehto J., et al. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland // Circulation. -1999. -Vol. 99. -P. 1465-1472.
23. Koschinsky M.L. Lipoprotein (a) and atherosclerosis: New perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein // Current Atherosclerosis Reports. -2005. -Vol. 7. -P. 389-395.
24. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? // Circulation. -2004. -Vol. 109. -P. 27-33.
25. Lassegue B., Sorescu D., Szocs K., et al. Novel gp91 (phox) homologues in vascular smooth muscle cells: nox1 mediates angiotensin II-induced superoxide formation and redox-sensitive signaling pathways // Circ. Res. -2001. -Vol. 88. -P. 888-894.
26. Levin E.R. Endothelins // N. Engl. J. Med. -1995. -Vol. 333. -P. 356-363.
27. Libby P., Ridker P.M. Inflammation and atherosclerosis: role of C-Reactive protein in risk assessment // Am. J. Med. -2004. -Vol. 116. -P. 9-16.
28. Oliveira G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk // Current Atherosclerosis Reports. -2005. -Vol. 7. -P. 148-154.
29. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease // Physiol. Rev. -2007. -Vol. 87. -P. 315-424.
30. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A., Ventura G., et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // Circulation. -2001. -Vol. 104. -P. 191-196.
31. Rich S., McLaughlin V.V. Endothelial receptors blockers in cardiovascular disease // Circulation. -2003. -Vol. 108. -P. 2184-2190.
32. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease // N. Engl. J. Med. -1999. -Vol. 340. -P. 115-126.
33. Schulze P.C., Lee R.T. Oxidative stress and atherosclerosis // Current Atherosclerosis Reports. -2005. -Vol. 7. -P. 242-248.
34. Sorrentino S., Landmesser U. Nonlipid-lowering effects of statins // Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. -2005. -Vol. 7. -P. 459-466.
35. Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress // N. Engl. J. Med. -2002. -Vol. 346. -P. 1999-2001.
36. Steinberg D., Witztum J.L. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? // Circulation. -2002. -Vol. 105. -P. 2107-2111.
37. Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis // Physiol. Rev. -2004. -Vol. 84. -P. 1381-1478.
38. Teerlink J.R. Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure // Current Heart Failure Reports. -2005. -Vol. 2. -P. 191-197.
39. Yip H.-K., Chang L.-T., Chang W.-N., et al. Level and value of circulation endothelial progenitor cells in patients after acute ischemic stroke // Stroke. -2008. -Vol. 39(1). -P. 69-74.

Abstract

Endothelial dysfunction (ED) is currently considered as a key factor in atherosclerosis pathogenesis, and is manifested in disbalance between endothelial vasodilators and vasoconstrictors. It has been demonstrated that virtually all atherogenic risk factors (RFs) act via ED. Therefore, ED parameters could be used as markers of early vascular atherosclerosis in people with atherogenic RFs. Early pathogenetic therapy in this group, as well as the treatment of the patients with confirmed atherosclerosis, could significantly improve prognosis.

Key words: Atherosclerosis, endothelial dysfunction, risk factors, NO.

Поступила 07/11-2009

© Коллектив авторов, 2010

Тел.: (3852) 368-848

Факс: (3852) 366-091

[Воробьева Е.Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики, Шумахер Г.И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней с курсом неврологии и рефлексотерапии, Хорева М.А. (*контактное лицо) — аспирант кафедры нервных болезней с курсом неврологии и рефлексотерапии, Осипова И.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии].