

© А.Н.Шишкин, М.Л.Лындина, 2009
УДК 616-072.1+616-056.257+616.633.962.3

А.Н. Шишкин¹, М.Л. Лындина¹

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ

A.N. Shishkin, M.L. Lyndina

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, METABOLIC SYNDROME AND MICROALBUMINURIA

¹ Кафедра терапии Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

В статье представлены данные о патогенезе возникновения дисфункции эндотелия при метаболическом синдроме. Описаны клинические и патогенетические особенности эндотелиальной дисфункции. Освещена проблема методов диагностики функции эндотелия. Показана роль микроальбуминурии. Представлены возможные подходы к терапии.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция, микроальбуминурия, эндотелий-зависимая вазодилатация, подходы к лечению.

ABSTRACT

The article presents the data on pathogenesis of endothelial dysfunction in metabolic syndrome. Clinical and pathogenetic features of endothelial dysfunction are described. The problem of methods for diagnostics of endothelial dysfunction is covered. The role of microalbuminuria is shown. Probable approaches to the treatment of endothelial dysfunction are submitted.

Key words: metabolic syndrome, endothelial dysfunction, microalbuminuria, endothelium-dependent vasodilation, probable approaches to therapy.

С начала XXI в. метаболический синдром стал едва ли не самой изучаемой формой патологии, интересующей врачей практически всех специальностей. Метаболический синдром (МС) – основа развития инсулиннезависимого сахарного диабета, а также сердечно-сосудистых заболеваний, которые на сегодня являются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения развитых стран мира [1]. Многие авторы [2–4] настаивают, что МС значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (в 3 раза) и риск смерти от них (в 2 раза), а также повышает риск развития сахарного диабета (в 5 раз).

Распространенность МС в разных популяциях колеблется от 5 до 30%. G.M. Reaven [5] считает, что на сегодня в мире 25% лиц среднего возраста имеют инсулинорезистентность и как следствие ее – МС. Синдром несколько чаще встречается у мужчин, чем у женщин. В США, по данным E.S. Ford и соавт. [2], МС с учетом возраста присутствует в среднем у 23,7% лиц, а в группе старше 60 лет – у 43,5%. Однако МС не должен восприниматься как мужское заболевание. Установлено, что в таких странах, как Оман (25%), Иран

(43%), Турция (40%), частота его встречаемости среди женщин выше, чем среди мужчин (20, 25 и 28% соответственно). Однако в начале нынешнего столетия выяснилось, что МС среди женщин растет более быстрыми темпами, чем среди мужчин.

Развитию МС способствуют как немодифицируемые (генетические, демографические – пол, возраст), так и модифицируемые (гиподинамия, употребление большого количества жирной пищи, стрессы, алкоголь, курение) факторы [6].

Наиболее авторитетные исследования критериев МС принадлежали группе экспертов ВОЗ и Третьему докладу Экспертной группы национального совета США по определению, оценке и лечению гиперхолестеринемий у взрослых [7]. Эти определения не полностью согласовывались между собой. Эксперты ВОЗ подчеркивали роль нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности, эксперты АТР III – роль нарушений липидного метаболизма и критерии состояния жировой ткани. Ввиду укрепления липокиновой теории патогенеза МС и по организационно-практическим причинам, изложенным в недавнем критическом обзоре [8] Международной диабетической федерации [9], был выработан для применения в разных этни-

Шишкин А.Н. Санкт-Петербург, Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет; E-mail: alexshishkin@bk.ru

ческих популяциях «общемировой консенсус по критериям МС», в котором главным критерием считается центральное ожирение, подтвержденное у европеоидов окружностью талии от 94 см для мужчин и от 80 см для женщин, плюс любые два из следующих критериев:

- триглицериды сыворотки от 1,7 ммоль/л или специальное лечение гипертриглицеридемии;
- холестерин ЛПВП меньше 1,03 ммоль/л для мужчин и меньше 1,29 ммоль/л для женщин или специальное лечение гипоальфапопротеидемии;
- систолическое АД от 130 мм. рт. ст. или диастолическое АД от 85 мм. рт. ст. либо специальное лечение артериальной гипертензии;
- глюкоза сыворотки крови натощак от 5,6 ммоль/л либо ранее установленный диагноз СД 2-го типа.

В последние годы понятие «МС» все время расширяется. В него теперь включают не только нарушения углеводного и липидного обменов, но и гиперурикемию, микроальбуминурию, гипертрофию миокарда, повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение концентрации некоторых реагентов острофазного ответа, активности ингибиторов активатора плазминогена, гиперандрогенизм и аномалии продукции некоторых регуляторных пептидов адипоцитарного происхождения (липокинов), а также дисфункцию эндотелия со снижением продукции окиси азота (NO) [10].

Эндотелиальная дисфункция характеризуется сдвигом в работе эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, провоспалительного состояния и протромботических свойств. С момента открытия в 1980 г. того, что ацетилхолин требуется присутствию эндотелиальных клеток для осуществления вазодилатации, осознание важности слоя эндотелиальных клеток постоянно возрастало.

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально-активную ткань, которую условно называют самой большой «эндокринной железой» человека [11].

Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Именно эти клетки первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с гиперхолестеринемией, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов, с гипергликемией. Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, к его дисфункции как эндокринного органа и к ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза [12].

В настоящее время известно, что эндотелий контролирует сосудистый тонус, местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, рост гладкомышечных клеток, тромбообразование, фибринолиз и многие другие процессы.

Поскольку дисфункция эндотелия (ДЭ) связана с дисбалансом между продукцией вазодилаторов и вазоконстрикторов, тромбогенных и атромбогенных факторов, ангиогенных факторов и их ингибиторов, выделяют вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную формы эндотелиальной дисфункции [13–15].

Тромбофилическая форма ДЭ обусловлена нарушением нормального соотношения веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс.

К тромбогенным факторам, индуцирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, тромбогенез, угнетающим фибринолиз, относятся: фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, аденозинтрифосфорная кислота (АТФ), тромбоксан А₂, тканевой фактор, ингибиторы тканевого активатора плазминогена. Уровень продукции этих факторов определяет тромбогенный потенциал сосудов. К атромбогенным веществам относятся оксид азота (NO), PGI₂, экто-АДФазы, ингибитор внешнего пути свертывания крови, тромбомодулин, протеогликаны, тканевой активатор плазминогена и некоторые другие, которые тормозят процессы адгезии и агрегации тромбоцитов, тромбогенез, активируют фибринолиз и, тем самым, определяют тромборезистентность [16].

В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждении сосудистой стенки, в том числе незначительных, случайных, которые могут иметь место в норме. Нарушение соотношения между атромбогенными и тромбогенными веществами, образующимися в эндотелии, может привести к развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию. Значительное снижение тромборезистентности сосудов имеет место при атеросклерозе, артериальной гипертензии, сахарном диабете и опухолевых заболеваниях [17, 18].

Адгезивная форма ДЭ обусловлена нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия, постоянно протекающего физиологического процесса, осуществляющегося при участии специальных адгезивных молекул. На люменальной поверхности эндотелиоцитов представлены Р- и Е-селектины, молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-2). Экспрессия

молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, противовоспалительных цитокинов, тромбина и других стимулов. При участии P- и E-селектинов осуществляется задержка и неполная остановка лейкоцитов (роллинг), а ICAM-1 и VCAM-2, взаимодействуя соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их полную остановку (адгезию) [19, 20].

Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе воспаления при атеросклерозе и других патологических процессах.

Ангиогенная форма ДЭ связана с нарушением неоангиогенеза, процесса, в котором выделяют следующие стадии: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов. На различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эндотелиальный фактор роста (EGF), кроме того, на поверхности эндотелия имеются рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопоэтины, ангиостатин, вазостатин и прочие), образующиеся в других клетках. Нарушение регуляции неоангиогенеза или стимуляция этого процесса вне связи с функциональными потребностями могут привести к тяжелым последствиям [21, 22].

Вазомоторная форма ДЭ обусловлена нарушением соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами и имеет значение в механизмах, как системного повышения артериального давления (АД), так и локального ангиоспазма.

К эндотелиальным факторам дилатации относятся: фактор гиперполяризации эндотелия, простаглицлин, простагландин I₂, монооксид азота (NO), натрийуретический пептид С-типа, адреномедулин, анадамид, АТФ, АДФ, кинины. К факторам констрикции – эндотелин-1, тромбоксан А2, простагландин H2, 20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота, ангиотензин II и другие факторы [22–24].

Результирующий эффект (сосудосуживающий или сосудорасширяющий) вазоактивных веществ находится в зависимости от их концентрации, а также типа и локализации сосудов, что объясняется неравномерным распределением рецепторов в артериях, артериолах, венах и даже в однотипных сосудах разных регионов [25].

Важным направлением в изучении эндотелия явилось открытие оксида азота, как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы. Это от-

крыло новое направление клинических и фундаментальных исследований об участии эндотелия в патогенезе АД и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также способов эффективной коррекции его дисфункции. NO является основным мощным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению сосудов нейронального, эндокринного или локального происхождения.

NO синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными – нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) и одной индуцибельной (iNOS). NO синтезируется из L-аргинина в присутствии ряда кофакторов и кислорода. Конечными продуктами этой реакции являются одна молекула L-цитруллина и один радикал NO. Синтезированный в эндотелии NO диффундирует в соседние гладкомышечные клетки и стимулирует там растворимую гуанилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке цГМФ и активации цГМФ-зависимых G-киназ. Концентрация CaI в гладкомышечных клетках снижается, в результате чего происходят расслабление сосудистой гладкой мышцы и вазодилатация [26].

Оксид азота (NO) – нейтральная молекула газа. Малые размеры и отсутствие заряда обеспечивают высокую проницаемость через плазматические мембраны клеток и субклеточных структур. Эти параметры позволяют NO осуществлять паракринную регуляцию клеток (эндотелиальных и гладкомышечных) и сформированного ими перистальтического насоса [26]. Коэффициент диффузии для NO в гидрофильной (водной) среде при температуре тела в 1,4 раза выше, чем у O₂ [27]. Молекула NO обладает парамагнитными свойствами: она содержит нечетное число электронов, один из которых «неспаренный спин». Это придает молекуле NO высокую реакционную способность и уменьшает число механизмов, которые могут отвечать за образование и инактивацию NO [28].

Были открыты еще несколько сосудорасширяющих субстанций. Выделение эндотелиального фактора гиперполяризации (EDHF) вызывает открытие калиевых каналов в гладких мышцах, что вызывает расслабление сосудов. Сосудорасширяющее действие эндотелиального гиперполяризующего фактора стимулируется брадикинином, ацетилхолином и многими другими веществами, которые стимулируют образование в эндотелии не только оксида азота, но и EDHF. EDHF образуется преимущественно в сосудах резистивного типа и в значительно меньших количествах – в более крупных артериях [29]. Предполагается, что NO имеет значение главным образом в артериях; в

артериолах диаметром более 100 мкм NO и EDHF имеют равное значение, а в артериолах менее 100 мкм основным вазодилататором считается EDHF [30].

Простациклин – первый из обнаруженных вазоактивных эндотелиальных факторов – является одним из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты, образуется в эндотелиальных клетках, меди и адвентиции сосудов при воздействии напряжения сдвига, гипоксии, а так же некоторых медиаторов, которые увеличивают также и синтез NO. Участие простациклина в вазодилатации в норме, видимо, минимально, основной эффект его связан с ингибированием агрегации тромбоцитов.

Натрийуретический пептид С-типа – один из трех членов семейства натрийуретических пептидов. Этот фактор, по-видимому, образуется в основном в эндотелии и некоторых клетках крови и участвует в локальной регуляции сосудистого тонуса [31].

Менее всего изучен адреномедулин – вазоактивный пептид, впервые выделенный из клеток феохромоцитомы. Недавно обнаружена способность эндотелиальных клеток человека секретировать этот пептид. Адреномедулин действует как прямой вазодилататор на гладкомышечные клетки за счет увеличения продукции циклического АМФ в результате активации аденилатциклазы [31].

Одними из наиболее мощных сосудосуживающих веществ являются эндотелины. Их семейство состоит, по крайней мере, из трех сходных по структуре пептидов – эндотелина-1, -2 и -3, при этом только первый тип синтезируется эндотелиальными клетками. В физиологических концентрациях эндотелин действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию.

Эндотелины действуют на специфические эндотелиновые рецепторы клеток сосудистой стенки, которые делятся на два типа: ЭТа и ЭТб.

20-гидроксиэйкозотетраеновая кислота (20-НЕТЕ) является продуктом метаболизма арахидоновой кислоты по монооксигеназному пути и синтезируется в различных клетках организма, в том числе и в эндотелии, и обладает широким спектром биологической активности, включая вазоконстрикторный эффект [32].

Отдельное место в регуляции сосудистого тонуса и пролиферативной активности клеток меди сосудов принадлежит РААС. Главным фактором системы является ангиотензин II (АТ II), образующийся из ангиотензина I под действием ангио-

тензинпревращающего фермента. Видимо, этот фермент присутствует в эндотелиальных клетках, что обеспечивает образование АТ II на поверхности эндотелия. Вазоконстрикцию и пролиферацию АТ II осуществляет через так называемый 1-й тип рецепторов, увеличивая уровень внутриклеточного кальция и снижая цАМФ за счет блокады аденилатциклазы [32].

Еще одним изученным вазоконстриктором является тромбоксан-Ф₂, который является метаболитом арахидоновой кислоты. Основным источником тромбоксана А₂ являются тромбоциты, однако его небольшое количество образуется в эндотелии. Сокращение гладкомышечных клеток при стимуляции ТР связано с уменьшением активности аденилатциклазы и повышением содержания внутриклеточного кальция [30].

Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы: гипоксия тканей, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислиппротеинемия, действие цитокинов, гипергомоцистеинемия, гипергликемия, гипертензия, экзогенные и эндогенные интоксикации [33].

В широком смысле, эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Эндотелиальная дисфункция, таким образом, воспринимается как проявление прогрессирования атеросклеротического процесса. В последние годы считается, что инсулинорезистентность является важным независимым фактором риска развития атеросклероза, таким как гипертензия, ожирение, СД, дислипидемия и НТГ. Однако точный механизм, посредством чего ИР ускоряет развитие атеросклероза, остается неясным. Сформулирована концепция общего сосудистого риска, которая рассматривает атеросклероз с точки зрения прогностического значения процессов, происходящих в сосудистой стенке [34].

Вследствие этого нельзя рассматривать метаболический синдром без эндотелиальной дисфункции. В настоящее время существуют две точки зрения на причину эндотелиопатии при метаболическом синдроме. Сторонники первой гипотезы утверждают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся ИР, т.е. является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР – гипергликемии, артериальной гипертонии, дислипидемии. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Кроме

того, гипергликемия активирует процессы перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. При артериальной гипертензии повышенное механическое давление на стенки сосудов приводит к нарушению архитектоники эндотелиальных клеток, повышению их проницаемости для альбумина, усилению секреции сосудосуживающего эндотелина-1, ремоделированию стенок сосудов. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы. Таким образом, все перечисленные состояния, повышая проницаемость эндотелия, экспрессию адгезивных молекул, снижая эндотелий-зависимую релаксацию сосудов, способствуют прогрессированию атерогенеза.

Сторонники другой гипотезы считают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития инсулинорезистентности (ИР) и связанных с ней состояний. Действительно, для того, чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается и, следовательно, может развиваться ИР [34]. В таком случае ИР будет вторична по отношению к дисфункции эндотелия.

Вследствие того, что эндотелиальная дисфункция является ранним проявлением, она может иметь прогностическое значение. Нарушение работы эндотелия в настоящее время исследуется многими зарубежными авторами, в том числе и у больных с метаболическим синдромом и отдельными его компонентами.

В одном из таких исследований, проводимых в США, было показано, что женщины с избыточной массой тела и ожирением, с наличием > 1 фактора риска сердечно-сосудистой патологии, имеют эндотелиальную дисфункцию [35]. Диагностика дисфункции эндотелия в этом исследовании проводилась с помощью теста с реактивной гиперемией на плечевой артерии, определялся С-реактивный белок, как маркер эндотелиальной дисфункции, и проводился тредмил-тест, показатели которого, в частности пик VO_2 , оказались наиболее коррелируемыми со степенью эндотелиальной дисфункции.

Другое ретроспективное исследование показало связь между индексом массы тела и физической активностью у пациентов с ожирением, изменение которых (повышение ИМТ и снижение физической активности соответственно) повышало риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [36].

Исследование функции эндотелия проводилось и у пациентов с констатированным метаболическим синдромом (США, 2008 г.), в котором было показано, что комбинированное исследование пациентов с метаболическим синдромом, включающее и пробу с реактивной гиперемией, позволяет выявлять пациентов, имеющих наивысший риск сердечно-сосудистых катастроф [37].

Кроме того, в зарубежной литературе активно обсуждаются накопленные сведения относительно роли инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-I), который играет неотъемлемую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии [38,39]. Низкие уровни циркулирующего IGF-I ранее связывали с наличием ишемической болезни сердца, констатирование которой проводилось ангиографическим методом [40]. Обратная связь между концентрацией IGF-I плазмы и преобладанием атеросклеротических повреждений была показана в исследовании здоровых молодых субъектов [41], тогда как в другом перекрестном исследовании у взрослых мужчин была показана прямая обратная связь между уровнем IGF-I плазмы и изменением индекса интима-медиа [42]. Некоторые популяционные проспективные исследования предполагали, что низкий уровень IGF-I плазмы по сравнению с его нормальным уровнем может являться предиктором повышенного риска ишемической болезни сердца [43,44], ишемического инсульта [45], инфаркта миокарда [46].

На основании этих накопленных данных, в Италии было проведено исследование пациентов с артериальной гипертензией, не получающих антигипертензивную терапию, в котором была впервые продемонстрирована связь между уровнем IGF-I плазмы и эндотелий-опосредованной вазодилатацией [47]. В данном исследовании важным явилось то, что уровень IGF-I плазмы связан с эндотелиальной функцией независимо от классических факторов риска атеросклероза.

В литературе активно обсуждается вопрос и о роли микроальбуминурии как о проявлении эндотелиальной дисфункции. Микроальбуминурия (МАУ) при большинстве патологических условий связана с нарушением капиллярной стенки клубочка с транскапиллярной потерей альбумина. Под термином «микроальбуминурия» понимают экскрецию альбумина с мочой в количестве, превышающем физиологическую норму, но ниже пределов чувствительности обычно используемых методов: за 24 ч более 30 мг (более 20 мкг/мин) – до 300 мг альбумина (200 мкг/мин) [48]. В европейских странах для определения потерь белка с мочой также нередко используют величину отношения альбу-

мин/креатинин в моче – на микроальбуминурию указывают цифры 2,5–30 мг/ммоль у мужчин и 3,5–30 мг/ммоль у женщин (нижний предел этого соотношения у женщин отличается в связи с более низким уровнем экскреции креатинина [49]).

Микроальбуминурия является важнейшим ранним признаком поражения почек, отражающим начальные стадии патологии сосудов (эндотелиальной дисфункции, атеросклероза), и неизменно коррелирует с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В различных исследованиях было показано, что микроальбуминурия является независимым фактором риска ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых и других причин смертности при сахарном диабете [50, 51], артериальной гипертензии [52–55].

Еще в 1999 г. Всемирная организация здравоохранения определила микроальбуминурию как один из компонентов метаболического синдрома, что отражало существенный вклад этого фактора риска в кардиоваскулярную заболеваемость и смертность у больных СД. В соответствии с этим изменилось и определение метаболического синдрома. Эксперты ВОЗ рекомендовали ежегодно определять экскрецию альбумина с мочой у больных СД 1-го типа старше 12–15 лет через 5 лет после начала заболевания и у всех больных СД 2-го типа не старше 70 лет [56].

Микроальбуминурия достаточно просто диагностируется. Имеющиеся в нашем распоряжении методы выявления микроальбуминурии чувствительны, надежны и применимы в рутинной медицинской практике. Учитывая значительную вариабельность экскреции белка с мочой (например, альбуминурия возрастает при повышенном потреблении белков с пищей, после тяжелой физической нагрузки, в некоторых других ситуациях, зависит от пола и расы, сопутствующих заболеваний), диагностическое значение имеет неоднократное определение микроальбуминурии, а исследование не менее чем в двух из трех последовательных анализов мочи, выполненных за 3–6 мес [57].

Наиболее значимыми причинами, обуславливающими нарушение экскреции белка с мочой, являются АГ и СД. Именно эти заболевания наиболее опасны для поражения почек как органов-мишеней. Кроме того, МАУ ассоциирована с рядом дополнительных факторов риска – ожирением (особенно по центральному типу), курением, синдромом инсулинорезистентности, гипертрофией левого желудочка, повышением С-реактивного протеина, дислипидемией. Из немодифицируемых факторов риска МАУ следует назвать мужской пол и пожилой возраст [58].

В отдельных работах показано, что МАУ в сочетании с метаболическим синдромом у женщин является более мощным предиктором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, чем каждый из факторов по отдельности [58]. В этом исследовании авторы сделали вывод о том, что ранний скрининг МАУ у женщин старше 40 лет может выявлять группы пациенток с наиболее высоким риском смерти от сердечно-сосудистых катастроф, не считая выявления факторов риска самого метаболического синдрома.

В другом исследовании у пациентов с метаболическим синдромом и СД 2-го типа было выявлено, что МАУ является наиболее показательным предсказывающим фактором развития сердечно-сосудистой патологии у данной группы больных [59].

Кроме того, были получены данные о наличии дисфункции эндотелия у пациентов без клинически доказанного атеросклероза, но имеющих МАУ [60]. Этим больным проводилась проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии (эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой). Однако в другой работе [61] было показано, что у пациентов, не имеющих СД, повышение МАУ не коррелирует с уровнем эндотелиальной дисфункции, в связи с чем этот вопрос остается открытым и требует дальнейшего изучения.

В клинической практике функциональную активность эндотелия оценивают преимущественно с помощью инструментальных методов. Для этого исследуют эндотелий-зависимую вазодилатацию при фармакологических пробах, пробе с реактивной гиперемией (по изменению напряжения сдвига при прекращении/восстановлении кровотока по плечевой артерии), пробе с холодным или ментальным стрессом (при исследовании кровотока в миокарде) и некоторые другие. Для регистрации динамики изменения кровотока в различных сосудистых бассейнах используют, главным образом, ультразвуковую или лазерную доплерографию. Иногда при исследовании эндотелий-зависимой реакции используют метод окклюзионной плетизмографии. При исследовании кровотока в сердце в отдельных случаях применяется ангиография или позитронно-эмиссионная томография.

Другим методом оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является лабораторная диагностика – оценка содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии. В настоящее время существуют методики определения в крови практически всех известных веществ, образующихся в эндотелии, однако не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность,

поскольку значительная часть маркеров эндотелиальной дисфункции образуются не только в эндотелии, но и в других клетках.

По скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом с их структурой), а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) можно разделить вещества эндотелиального происхождения на следующие группы:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простагландин). Скорость образования этих факторов связана с быстро меняющимися условиями регуляции, в частности, с изменениями напряжения сдвига или действием вазоактивных веществ. Изменения этих факторов могут свидетельствовать об активации эндотелия.

2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции гистамином, тромбином, цитокинами, системой комплемента (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена), а также при активации и повреждении эндотелия.

3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1).

4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (тканевой фактор, t-РА) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С), высвобождение которых в кровь наблюдается при повреждении эндотелия.

Согласно данному методу оценки эндотелия можно выделить несколько вариантов изменения его функциональной активности: дисфункция эндотелия (уменьшение синтеза факторов первой группы), стимуляция эндотелия (повышение содержания в крови факторов второй группы), активация эндотелия (повышение содержания в крови факторов 1–3-й группы), повреждение эндотелиоцитов (повышение в крови факторов четвертой и второй групп, а также циркулирующих эндотелиоцитов).

Еще одним методом косвенной оценки состояния эндотелия является исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам относятся гиперхолестеринемия (уровень ЛПНП, ЛПОНП), гипергомоцистеинемия, асимметричный диметиларгинин (ADMA), липопротеин а, ксантиноксидаза, цитокины (ИЛ-1 β , α -ФНО, ИЛ-8 и др.) и уровень микроальбуминурии. Определение альбуминурии в дина-

мике сегодня можно рассматривать как один из способов оценки лечебных и профилактических воздействий.

Лечение эндотелиальной дисфункции у больных с метаболическими расстройствами представляет собой непростую задачу. В последние годы широкое применение получили препараты, непосредственно влияющие на состояние эндотелия и его дисфункции. Кроме того, некоторые группы традиционно используемых препаратов также влияют на эндотелий-зависимые реакции. Можно выделить несколько направлений фармакологической коррекции дисфункции эндотелия.

Один из реальных путей воздействия на эндотелиальную дисфункцию связан с восстановлением нарушенного у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями метаболизма брадикинина. Блокада тканевого (эндотелиального) АПФ, которая может быть достигнута путем применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецептора ангиотензина II, приводит не только к уменьшению синтеза, но и к замедлению деградации брадикинина [62]. Эффективность этих классов препаратов, устраняющих гиперактивность РААС, продемонстрирована в ряде контролируемых исследований, показавших возможность регресса микроальбуминурии на ранних стадиях диабетического поражения почек.

При состоянии инсулинорезистентности и диабете механизмы эндотелиальной дисфункции сложны и мишени пока не вполне ясны. Недавно выяснили, что активаторы пероксисомного пролифератор-активированного рецептора-альфа демонстрируют противовоспалительные и антиоксидантные свойства на сердечно-сосудистую систему и корригируют эндотелиальную дисфункцию [63].

Другой подход к лечению эндотелиальной дисфункции – это воздействие на патологические факторы, которые запускают повреждение эндотелия. Таким образом, снижение уровней гомоцистеина при гипергомоцистеинемии при назначении фолиевой кислоты может уменьшить эндотелиальную дисфункцию. Миметики L-аргинина и тетрагидробиоптерина могут улучшить эндотелиальную функцию посредством увеличения биодоступности NO.

Кроме того, в последнее время утверждается, что ацетилсалициловая кислота является агентом, который может уменьшить оксидативный стресс и улучшить эндотелиальную функцию. Доказано, что статины имеют благоприятный эффект на эндотелиальную дисфункцию, который может выражаться частично в снижении уровня липидов, но так же и в их противовоспалительных эффектах и способности снижать уровень С-реактивного белка [63].

В некоторых исследованиях [64–66] было показано положительное влияние терапии эстрогенами, в которых отмечалось уменьшение приступов стенокардии, возможно, путем улучшения показателей пробы с эндотелий-независимой вазодилатацией.

Нельзя забывать и о модификации образа жизни у данной группы пациентов: снижение массы тела, отказ от курения, контроль уровня артериального давления, соблюдение средиземноморской диеты [67–69].

Новый аспект эндотелиальной функции обнаруживается при исследовании эндотелиальных клеток предшественников, которые являются изначально клетками красного костного мозга, имеют способность созревать до эндотелиальных клеток и несут физиологическую роль в восстановлении поврежденных эндотелия.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция и метаболический синдром являются тесно ассоциированными состояниями и формируют порочный круг, приводящий к метаболическим и сердечно-сосудистым состояниям. Новые данные свидетельствуют о том, что воздействие на подвергающийся стрессу эндотелий или стимуляция ангиогенеза могут способствовать сохранению функции органов-мишеней и замедлить прогрессирование патологии [70]. Поэтому дальнейшее изучение этой проблемы позволит уточнить клинические особенности, оценить взаимосвязь этих процессов и позволит разработать новые терапевтические подходы лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Строев ЮИ, Цой МВ, Чурилов ЛП, Шишкин АН. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 1. Критерии, эпидемиология, этиология. *Вестник СПбГУ, серия 11*; 2007 (1): 13-16
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359
3. Lemieux I, Pascot A, Couillard C et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179-184
4. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 829-34
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607
6. Бутрова СА. Метаболический синдром и роль абдоминального ожирения в его развитии (вопросы патогенеза, проявления, современные подходы к лечению). *Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа*. Под ред. ИИ Дедова. М., 2000: 38-43
7. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
8. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for critical appraisal: Joint statement of ADA and EASD. *Diabetologia* 2005; 48: 1684-1699
9. International Diabetes Federation. Promoting diabetes

care, prevention and cure worldwide. Background I. The IDP consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. P. 1-7. [7 screens, 2 June 2005]

10. Зайчик АШ, Чурилов ЛП, Строев ЮИ. Понятие о метаболическом синдроме. *Патофизиология. Т. II. Патохимия. Патофизиология эндокринной системы и метаболизма*. 3-е изд. СПб., 2007

11. Иванова ОВ, Соболева ГН, Карпов ЮА. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы – 1). *Тер арх* 1997; (6): 75-78

12. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(1): 123-127

13. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87:840-844

14. Ройтберг ГЕ. *Метаболический синдром*. МЕД-пресс – информ, М., 2007

15. Панина ИЮ, Румянцев АШ, Меншутина МА и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2007; 11 (4): 28-42

16. Петрищев НН, Власов ТД. Физиология и патофизиология эндотелия. В: Петрищев Н.Н., ред. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. Изд-во СПбГМУ, СПб., 2003; 4-38

17. Петрищев НН. Современные аспекты эндотелиопротекции в клинической практике. Ангиопротекция в практике терапевта: Материалы III Конгресса терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного Федерального округа России. СПб., 2004; 3-6

18. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med* 1999; 245(4): 315-321

19. Шишкин АН, Кирилюк ДВ. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек. *Нефрология* 2005; 9(2): 16-22

20. Noguera A, Busquets X, Saulea J et al. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 1998; 158(5): 1664-1668

21. Гомазков ОА. *Пептиды в кардиологии*. Биохимия. Физиология. Патология. Информационный анализ. Материк Альфа, М., 2000; 143

22. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Кочемасова ТВ и др. Дисфункция эндотелия в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета. *Рос физиол журн им И.М.Сеченова* 2001; 87(8): 1073-1084

23. Shirahase H, Fujiwara M, Usui H, Kurahashi K. A possible role of thromboxane A2 in endothelium in maintaining resting tone and producing contractile response to acetylcholine and arachidonic acid in canine cerebral artery. *Blood Vessels* 1987; 24: 117-119

24. Kato T, Iwama I, Okumura K et al. Prostaglandin H2 may be the endothelium-derived contracting factor released by acetylcholine in the aorta of the rat. *Hypertension* 1990; 15: 475-482

25. Marie I, Beny JL. Endothelial dysfunction in murine model of systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 2002; 119 (6): 1379-1385

26. Feletou M, Busse R, Edwards G et al. *Med Sci* 2003; 19: 1242-1250

27. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Косицын НС. *Успехи современной биологии* 2005; 25(1): 41-65

28. Ванин АФ. Биохимия. 1998; 63(7): 867-869

29. Becker RC. The role of blood viscosity in the development and progression of coronary artery disease. *Cleve Clin J Med* 1993; 60(5): 353-358

30. Feletou M, Vanhoutte PM. The alternative: EDHF. *J Mol Cell Cardiol* 1999 (31): 15-22

31. Bergman R. Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? *Diabetologia* 2000; 43: 946-953

32. Петрищев НН, ред. *Дисфункция эндотелия. Причи-*

ны, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб., 2003; 4-39

33. Paloshi A, Fragasso G, Piatti P, et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2004; 93(7): 933-935

34. Шестакова МВ. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? *РМЖ* 2001; 9(2): 32-35

35. Lippincott MF, Carlow A, Desai A, Blum A, Rodrigo M, et al. Relation of endothelial function to cardiovascular risk in women with sedentary occupations and without known cardiovascular disease. *Am Coll Cardiol* 2008; 102, (3): 643-647

36. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, Hu FB. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 2006; 113: 499-506

37. Suzuki T, Hirata K, Elkind MSV et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the northern Manhattan study (NOMAS). *Am Heart J* 2008; 156: 405-10

38. Patel VA., Zhang QJ, Siddle K, Seos MA, Goddard M, Weissberg PL, Bennett MR: Defect in insulin-like growth factor-I survival mechanisms in atherosclerotic plaque-derived vascular smooth muscle cells is mediated by reduced surface binding and signaling. *Circ Res* 2001; 88: 895-902

39. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-381

40. Spallarossa P, Brunelli C, Minuto F et al. Insulin-like growth factor-I and angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 200-202

41. Janssen J, Stolk RP, Pols H, Grobbee DE, Lamberts SW. Serum total IGF-I, free IGF-I, and IGFBP-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol [Erratum (1998) 18:1197]* 1998; 18: 277-282

42. Van den Beld AW, Bots ML et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 25-31

43. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jorgensen T. Low serum insulin-like growth factor 1 is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 2002; 106: 939-944

44. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Criqui MH, Kritzer-Silverstein D: The prospective association of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-1 levels with all cause and cardiovascular disease mortality in older adults: the Rancho Bernardo Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 114-120

45. Johnsen SP, Hundborg HH, Sorensen HT et al. Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5937-5941

46. Kaplan RC, McGinn AP, Pollak MN et al. Association of total insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), and IGFBP-3 levels with incident coronary events and ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1319-1325

47. Perticone F, Sciacqua A, Perticone M et al. Low-plasma insulin-like growth factor-I levels are associated with impaired endothelium-dependent vasodilatation in a cohort of untreated, hypertensive Caucasian subjects. *J Clin Endoc Metab* 2008; 92 (7): 1567-1572

48. Шишкин АН. Дисфункция эндотелия и микроальбуминурия. Клиническое значение и терапевтические подходы. *Передовые медицинские технологии практическому здравоохранению*. СПб., 2008; 193-199

49. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hipertens* 2004; 17:986-993

50. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1093-1100

51. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426

52. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Am Intern Med* 2003; 139:901-906

53. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction. *Am Heart J* 2002; 143:319-326

54. Ravera M, Ratto E, Vettoretti S et al. Microalbuminuria and subclinical cerebrovascular damage in essential hypertension. *J Nephrol* 2002; 15:519-524

55. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:973-995

56. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes Care* 2008; 31[suppl. I]: S12-S54

57. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendation for clinical practice. *Int J Clin Pract* 2008; 62(1): 97-108

58. Jassal SK, Langenberg C, von Muhlen D, Bergstrom J, Barrett-Connor E. Usefulness of microalbuminuria versus the metabolic syndrome as a predictor of cardiovascular disease in women and men > 40 years of age (from the Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol* 2008; 101:1275-1280

59. Gimeno-Orna JA. Microalbuminuria accounts for the increased vascular disease risk in diabetic patients with metabolic syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(11):1202-1205

60. Diercks GF, Stroes ES, van Boven AJ, et al. Urinary albumin excretion is related to cardiovascular risk indicators, not to flow-mediated vasodilation. In apparently healthy subjects. *Atherosclerosis* 2002; 163(1):121-126

61. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, et al. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001; 103(14): 1869-1874

62. Шишкин АН. Современная стратегия терапии эндотелиальной дисфункции с позиции доказательной медицины. *Новые Санкт-Петербургские Врачебные Ведомости* 2008 (3): 16-19

63. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332(8): 488-493

64. Roque M, Heras M, Roig E, et al. Short-term effects of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in post-menopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31(1): 139-143

65. Kaski JC. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovasc Res* 2002; 53(3): 620-626

66. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, et al. 17-beta-estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(6):1500-1505

67. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292(12): 1433-1439

68. Gokce N, Vita JA, McDonnell M et al. Effect of medical and surgical weight loss on endothelial vasomotor function in obese patients. *Am J Cardiol* 2005; 95(2): 266-268

69. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Celermajer DC. Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Ann Intern Med* 1999; 130(7): 578-581

70. Мухин НА, Арутюнов ГП, Фомин ВВ. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клиническая нефрология* 2009 (1): 5-10

Поступила в редакцию 30.06.2009 г.

Принята в печать 13.07.2009 г.