

ный период протекал гладко. При контрольной рентгеноскопии (рисунок 2) пищевод свободно проходим, кардия желудка под диафрагмой. Эвакуация из желудка не нарушена. Выписана на амбулаторное наблюдение на 18 сутки.

2. Больная М. 43 лет. Диагноз: рецидивная параэзофагеальная ГПОД. Состояние после фундопликации по Nissen. Разрушение фундопликационной манжетки. Жалобы на боли в эпигастрии с иррадиацией в спину, под лопатку. Из анамнеза-больная 5 лет назад оперирована по поводу ГПОД в другом учреждении. Выполнена фундопликация по Nissen, через 6 месяцев после операции стала отмечать выше перечисленные жалобы. При рентгенологиче-

8.

9.

ском обследовании диагностирована параэзофагальная субтотальная грыжа ПОД, короткий пищевод (рисунок 3). Пациентка оперирована. Обнаружено расширение пищевого отверстия до 6 см. гипотрофия правой ножки диафрагмы с разрушением фундопликационной манжетки. Выполнена операция низведения желудка, крурорафия, фундопликация Dog с пилоропластикой по Гейнике-Микуличу, фундопликацией. Послеоперационный период протекал гладко. При контрольной рентгеноскопии (рисунок 4) пищевод свободно проходим, газовый пузырь сохранен. Эвакуация из пищевода не нарушена, порционно-ритмичная. Выписана на 14 сутки.

1.

2.

3.

4.

5.

6.

7.

8.

9.

10.

11.

12.

13.

14.

15.

16.

17.

18.

19.

20.

Литература

- Пучков К.В., Филимонов В.Б. Грыжи пищевого отверстия диафрагмы. М., 2003. С. 26-30.
- Черноусов А.Ф., Шестаков А.Л. Селективная проксимальная ваготомия. М., 2001.
- Черноусов А.Ф., Шестаков А.Л., Тамазян Ф.С. Рефлюкс-эзофагит. М., 1999.
- Черноусов Ф.А., Шестаков А.Л., Егорова Л.К. Результаты фундопликаций при лечении рефлюкс-эзофагита // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2009. - № 4. - С. 64-69.
- Chrysos E., Tsiaoussis J., Zoras O.J. et al. Laparoscopic Surgery for Gastroesophageal Reflux Disease in Patients With Impaired Esophageal Peristalsis: Total or Partial Fundoplication? // I. Am. Coll. Surg. 2003. V. 197. P. 8-15.
- Erenoglu C., Miller A., Schirmer B. Laparoscopic Toupet versus Nissen fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease // Int. Surg. 2003. V. 88. P. 219-225.
- Furnee E.J.B., Draaisma W.A., Breeders L.A., Hein G. Gooszen Surgical Reintervention After Failed Antireflux Surgery: A Systematic Review of the Literature // J. Gastrointest. Surg. 2009. V. 13(8). P. 1539-1549
- Wykypiel H., Gadenstaetter M., Klaus A. et al. Nissen or partial posterior fundoplication: which antireflux procedure has a lower rate of side effects? // Arch. Surg. 2005. V. 390 (2). P. 141-147.
- Yau P., Watson D.I., Devitt P. G. et al. Early reoperation following laparoscopic antireflux surgery // Am. J. Surg. 2000. V. 179. P. 172-176.

Кенжаев М.Л., Ганиев
У.Ш., Абдижалилова
С.И., Холов Г.А.

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ОСНОВНОЙ
ФАКТОР РИСКА ИБС И МЕТОДЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ**
РНЦЭМП (генеральный директор - проф. Хаджибаев А.М.)

Abstract: Endothelial dysfunction is a major risk factor for developing coronary artery disease and precedes the development of atherosclerosis. The term endothelial dysfunction encompasses the reduction of production of endothelium relaxing factors (chief among which is nitric oxide) and / or imbalance between vasodilatory and vasoconstrictor factors. This article provides an overview of the literature on endothelial dysfunction and its pathogenesis, treatment and outcome.

Key words: Endothelial dysfunction, risk factors, ischemic heart disease, L arginine.

Введение. В течение последних десятилетий, было показано, что эндотелий сосудов является активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, который необходим для регулирования сосудистого гомеостаза. Основные механизмы участия в атерогенезе показывают, что изменения эндотелия, иначе известные как дисфункция эндотелия или эндотелиальная дисфункция (ЭД), представляют собой ключевой первый шаг в развитии атеросклероза и также участвуют в прогрессировании и возникновении атеросклеротических осложнений [14]. ЭД характеризуется сокращением биодоступности вазодилаторов, в частности оксида азота (NO) [8]. В результате чего развивается дисбаланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией данный дисбаланс приводит к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации, что и является характерным для ЭД. В дополнение к нарушению эндотелий-зависимой

вазодилатации, ЭД, ведет к активации провоспалительных, пролиферативных и прокоагулянтных систем, которые способствуют развитию атерогенеза [11]

Патофизиология эндотелиальной дисфункции.

Эндотелий поддерживает нормальный тонус сосудов. Тем не менее, как традиционные, так и новые сердечно-сосудистые факторы риска, включающие в себя курение, старение, гиперхолестеринемию, артериальную гипертензию, гипергликемию и семейный отягощенный анамнез, все они связаны с изменениями в функции эндотелия [6]. Это приводит к хроническому воспалительному процессу, сопровождающимся потерей анти-тромботических факторов и увеличением вазоконстрикторных и протромботических продуктов, в дополнение к аномальной вазореактивности, поэтому резко повышается риск сердечно-сосудистых

осложнений [7]. Кроме того было выявлено что, эндотелиальная дисфункция, также связана с ожирением, повышенным уровнем С-рсактивного белка и хронической системной инфекцией [9].

Коронарное кровообращение. Неинвазивные тесты для оценки состояния эндотелия коронарных сосудов, включают в себя доплеровскую эхокардиографию, позитронно-эмиссионную томографию, а также фазово-контрастную магнитно-резонансной томографию. Тем не менее, золотым стандартом для оценки коронарного эндотелия является коронарная ангиография которая может рассмотреть изменения в диаметре сосуда в ответ на внутрикороонарное введение эндотелий-зависимых сосудорасширяющих средств, таких как ацетилхолин. Эндотелиальная функция коронарных сосудов могут быть оценены с помощью внутрикороонарного доплеровского метода, который измеряет коронарный кровоток в ответ на фармакологические и физиологические стимулы [10]. После того, как была выполнена контрольная коронарная ангиография при этом доплеровский проводник вводят через 8-F катетер в левую переднюю нисходящую коронарную артерию. Когда получают исходные данные скорости потока, то есть, как только отмечают стабильный сигнал доплеровского сигнала, болюсно внутрикороонарно вводят 24- 36 мкг аденозина. Затем внутрикороонарно вводят ацетилхолин вводится в общей сложности 3 минуты. Симптомы, гемодинамические данные, электрокардиографические и доплеровская скорость записывается, в конце каждой инфузии или болюсного введения, а затем селективной коронарной ангиографии. Коронарный кровоток рассчитывается по формуле $D^2 \times APV$, где D является диаметром коронарных артерий, APV равна средней пиковой скорости потока. Значение тестирования с помощью доплеровского датчика плечевой артерии в качестве потенциального маркера при оценке сердечно-сосудистых заболеваний, могут быть клинически приемлемыми и обоснованными так как этот метод является более доступным по сравнению с ангиографическим исследованием коронарных сосудов, что в свою очередь поможет в прогнозировании, предотвращении и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Оксидативный стресс и ЭД. Активные формы кислорода (АФК) создаются на участках воспаления и травм и при низких концентрациях могут выполнять функцию сигнальных молекул, участвующих в регулирование основных видов деятельности клеток, таких как рост клеток и клеточные реакции на адаптацию, тогда как при более высоких концентрации АФК может вызвать повреждение клеток и их гибель. Эндотелий сосудов, который регулирует прохождение макромолекул и циркулирующих клеток из крови в ткани, является одним из основных целей для оксидативного стресса, играя важную роль в патофизиологии сосудистых заболеваний и расстройств. В частности, при оксидативном стрессе, повышается сосудистая

проницаемости эндотелия и способствует адгезии лейкоцитов, которая связана с изменениями в эндотелиальных сигнал трансдукция и редокс-регулируемых транскрипционных факторов[13]

Дефицит оксида азота как ключевое звено эндотелиальной дисфункции. По современным представлениям, эндотелий — не просто полупроницаемая мембрана, выстилающая внутреннюю поверхность сердца и сосудов, а диффузно рассеянный по всем тканям активный эндокринный орган, самый большой в организме (в теле человека среднего веса содержится около одного триллиона эндотелиоцитов — 1,8 кг), способный к непрерывной продукции биологически активных веществ. Одной из основных функций эндотелия является сбалансированное выделение регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Эти вещества играют важную роль в организме, отвечая за регуляцию тонуса сосудов (секреция вазоактивных медиаторов), поддержание их анатомического строения (синтез и ингибирование факторов пролиферации), сохранение гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); участвуют в процессах местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов). Основными факторами, активизирующими эндотелиальные клетки, являются механическое воздействие протекающей крови и напряжение сосудистой стенки; тромбоцитарные факторы (серотонин, АДФ. зромбин); циркулирующие и/или «внутристеночные» нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин,

ацетилхолин, эндотелии, брадикинин, ангиотензин 11, аденозин, гистамин): гипоксия. В норме в ответ на стимуляцию эндотелий реагирует усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Для нормально функционирующего эндотелия характерно сбалансированное образование суживающих (эндотелин-1, тромбоксан А2, простагландин Н2) и сосудорасширяющих {NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простациклин, натрийуретический пептид С-типа и др.) субстанций [17]

Роль дисфункции эндотелия при острым коронарном синдроме. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в патогенезе острых коронарных синдромов [10]. Дестабилизация процесса, которая предрасполагает к разрыву бляшки, является результатом сложного взаимодействия воспалительных эффектов, которые связаны с компонентами и различными провоспалительными медиаторами [1]. Эндотелиальная дисфункция связана с увеличением окислительного стресса [12]. Оксид азота уменьшает действие медиаторов воспаления и молекул адгезии, которые повышают уязвимость бляшки [3]. Кроме того патогенез острого коронарного синдрома может также включать в себя физические факторы, связанные с эндотелиальной дисфункцией. Увеличение вазореактивности в результате местного сужения сосудов в ответ на метаболические и симпатические стимулы в области уязвимой бляшки также могут быть ответственными в патогенезе нестабильной стенокардии [7]. Все эти процессы могут способствовать разрыву бляшки и следовательно развитию острого коронарного синдрома.

Методы коррекции ЭД. Эндотелиальная дисфункция является обратимым расстройством, и стратегия, направленная на снижения сердечно-сосудистых факторов риска, таких как снижение уровня холестерина, антигипертензивная терапия, прекращение курения, физические упражнения, приводят к значительному снижению ЭД, и кроме этих мер на сегодняшний день доступны несколько фармакологических препаратов которые улучшают функцию эндотелия, что связано с уменьшением сердечно-сосудистых осложнений независимо от модификации других факторов риска. Эндотелий-зависимое расширение сосудов при применении статинов является отчасти следствием эндотелиальной NO активации. Это не зависит от снижения уровня общего холестерина, в большей степени данное изменение связано со снижением уровня окисленных ЛПНП что в свою очередь регулируется эндотелиальной NO-синтазой. Статины повышают активность этого фермента независимо от уровня снижения липидов. В дополнение к их влиянию на NO, статины уменьшают вазоконстрикторное влияние эндотелина с изменением баланса в сторону вазодилатации [2]. Терапия фибратами также улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Механизм данного изменения может быть увеличение ЛПВП и ослабление окислительного стресса [4]. Фолиевая кислота улучшает функции эндотелия за счет снижения сывороточные уровни гомоцистеина. Повышенный уровень гомоцистеина способствует развитию эндотелиальной дисфункции их токсичные воздействия на эндотелий,

вероятно, опосредованы увеличением окислительного стресса и ингибированием синтеза NO [2]. Одно из самых важных исследований исследование HOPE где оценивалась роль рамиприла (ИАПФ), у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, но у которых не было дисфункции левого желудочка или сердечной недостаточности. Рамиприл значительно снижал смертность, инфаркт миокарда и инсульт у широкого круга пациентов у которых был высокий риск развития ССЗ, но у которых была нормальная ФВ ЛЖ или признаки СП, что свидетельствует, что применение ингибиторов АПФ может предотвратить прогрессирование ЭД и атеросклероза [16]. Еще одним из современных и перспективных препаратов является L-аргинин. в дополнение к улучшению эндотелиальной функции, при применении данного препарата наблюдаются так же другие положительные эффекты включающие в себя снижение концентрации плазменного эндотелина, усиление апоптоза интимы пораженных сосудистых клеток что приводит к регрессии атеросклероза, а также предотвращение прогрессирования атеросклеротических бляшек [17]. Усиление продукции и высвобождения NO, вызванное L-аргинином, может действовать как антиоксидант и способствовать улучшению эндотелиальной функции у пациентов с гиперхолестеринемией. А. J. Maxwell и соавторы (2000) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 43 пациентов в возрасте 57±10 лет с гиперхолестеринемией и нарушенном дилятационном ответе артерий, обусловленную кровотоком (FMD — flow-mediated dilation) установили позитивные изменения ЭЗВД при пероральном приеме 6-21 г/сут L-аргинина. Вазодилататорная функция эндотелия улучшилась с 6,5±3 до 10±5%. В исследовании H. Kawano и соавторов (2002) у 17 мужчин (средний возраст 41,7 лет) с гиперхолестеринемией после инфузии в течение 1 ч 30 г L-аргинина выявлено увеличение дилятационного ответа артерий, обусловленную кровотоком (с 3,92±0,58 до 7,27±0,53%, p<0,01) и снижение концентрации маркеров липидной перекисидации — веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (thiobarbituric acid reactive substances — TBARS) (с 5,45±0,43 до 4,83±0,35 нмоль/мл, p<0,01). S.G. West и соавторы (2005) в рандомизированном плацебо-контролируемом пере-

крестном исследовании с участием 16 пациентов среднего возраста с гиперхололе-стеринемией показали, что пероральный прием 12 г/сут L-аргинина в течение 3 нед способствовал снижению диастолического артериального давления (ДАД) на 1,9 мм рт. ст., уровня гомоцистеина в плазме на 2 мкмоль/л и увеличению периода напряжения желудочков на 3,4 мс. Прием 1,5 г L-аргинина с симвастатином в дозе 20 мг/сут в рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 33 пациентов с гиперхололе-стеринемией привел к значительному снижению уровня триглицеридов по сравнению с группой, принимавших только симвастатин (на 140,5±149,2 и на 56,1 ±85 мг/дл соответственно, $p=0,048$) (F. Schulze и соавт., 2009). Окисленный холестерин липопротеинов низкой плотности (ДЛИЛ) повышает экспрессию аргиназы и снижает уровень eNOS в эндотелиоцитах, приводя к уменьшению продукции NO. Улучшение эндотелиальной функции и снижение окисления ЛПНП у 31 пациента со стабильной ИБС на фоне перорального приема 10 г/сут L-аргинина в течение 4 нед установлено в рандомизированном перекрестном исследовании W.H. Yin и соавторами (2005). T. Lauer и соавторы (2008) показали увеличение минимального диаметра просвета сосуда в стенозированном сегменте с

0,98±0,06 до 1,14±0,07 мм ($p<0,05$) без воздействия на другие сегменты у пациентов с ИБС при применении инфузии 150 мкмоль/мин L-аргинина. Кровоток в постстенотическом сегменте увеличился на 24±3%. В рандомизированном перекрестном исследовании с участием 42 пациентов со стабильной стенокардией напряжения I—II функционального класса (ФК) А.В. Созыкин и соавторами (2000) установлено существенное улучшение эндотелиальной функции (с 5,0±2,9 до 7,8±4,1%), переносимости физической нагрузки и снижение агрегации тромбоцитов (у 17 пациентов из 20) в группе, получавшей 15 г/сут L-аргинина в течение 10 дней.

А. Pallosi и соавторы (2004), обследовав 13 пациентов с микрососудистой стенокардией, принимавших 2 г L-аргинина 3 раза в сут в течение 4 нед, отметили снижение ФК стенокардии, систолического АД (САД) в покое, улучшение качества жизни, увеличение концентрации L-аргинина, цГМФ, соотношения L-аргНННu/ADMA. Кроме того, улучшение коронарной эндотелиальной функции. Взяты вместе, эти результаты указывают на клиническое значение применения препаратов улучшающих функцию эндотелия.

1. Aanderud S, Krane H, Nordoy A. Influence of glucose, insulin and sera from diabetic patients on the prostacyclin synthesis in vitro in cultured human endothelial cells. *Diabetologia*. 1985;28:641-4.
2. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948-54.
3. Bijlstra PJ, Smits P, Lutterman JA, et al. Effect of long-term angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function in patients with the insulin-

Литература

- resistance syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995;25:658-64.
4. Blackwell KA, Sorenson JP, Richardson DM, et al. Mechanisms of aging-induced impairment of endothelium-dependent relaxations - role of tetrahydrobiopterin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287: H2448-53.
5. Bloomgarden ZT. Endothelial dysfunction, neuropathy and the diabetic foot, diabetic mastopathy, and erectile dysfunction. *Diabetes Care*. 1998;21:183-9.
6. Cardillo C, Campia U, Kilcoyne CM, et al. Improved endothelium-dependent vasodilation after blockade of endothelin receptors in patients with essential hypertension. *Circulation*. 2002;105:452-6.
7. Casino PR, Kilcoyne CM, Cannon RO, et al. Impaired endothelium-dependent vascular relaxation in patients with hypercholesterolemia extends beyond the muscarinic receptor. *Am J Cardiol*. 1995;75:40-4
8. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, et al. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation*. 1993;88:2541-7.
9. Cclermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-15.
10. Ferri C, Desideri G, Valenti M, et al. Early up regulation of endothelial adhesion molecules in obese hypertensive men. *Hypertension*. 1999;34:568-73.
11. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein level and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:1000-6.
12. Hung J, Lam JYT, Lacoste L, et al. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation*. 1995;92:2432-6.
13. Kaufmann PA, Gnechi-Ruscione T, di Terlizzi M, et al. Coronary heart disease in smokers. Vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation*. 2000; 102:1233-8.
14. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280:C719-41.
15. Rector TS, Bank AJ, Mullen KA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. *Circulation*. 1996;93:2135-41.
16. Skrha J, Vackova I, Kvasnicka J, et al. Plasma-free N-terminal fibronectin 30-kDa domain as a marker of endothelial dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1990;20:171-6.
17. Walker HA, Dean TS, Sanders TA, et al. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17 β -estradiol. *Circulation*. 2001;103:258-62.