

Показатели адгезионной дисфункции эндотелия и факторы иммунного воспаления у больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца: динамика на фоне терапии Крестором

Е.И. Красильникова, Е.М. Нифонтов, Е.Г. Сергеева, Т.В. Антонова, А.А. Жлоба, О.В. Галкина, М.А. Романова

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург, Россия

Красильникова Е.И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова); Нифонтов Е.М. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова; Сергеева Е.Г. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова; Антонова Т.В. — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова; Жлоба А.А. — д.м.н., профессор, заведующий отделом биохимии Центральной научно-исследовательской лаборатории СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова; Галкина О.В. — к.м.н., доцент кафедры лабораторной диагностики СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова; Романова М.А. — аспирант кафедры инфекционных болезней СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова ФАЗСР», кафедра факультетской терапии, ул. Л. Толстого, д. 6/8, 197022 Санкт-Петербург, Россия. Тел.: +7 (812) 234-45-34 (Нифонтов Евгений Михайлович).

Резюме

В статье представлены современные взгляды на патогенез атеросклероза, в том числе рассматривается роль молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, гомоцистеина и асимметричного диметиларгинина как факторов риска развития эндотелиальной дисфункции, инициации и прогрессирования атеросклероза. Наряду с данными клинических многоцентровых исследований Розувастатина (Крестор, AstraZeneca, Великобритания), представлены результаты собственного изучения влияния Крестора на динамику иммунных факторов повреждения эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, гомоцистеин, розувастатин.

Adhesion endothelial dysfunction and immune inflammatory factors in hypertensive patients with coronary heart disease: Effects of rosuvastatin

E.I. Krasilnikova, E.M. Nifontov, E.G. Sergeeva, T.V. Antonova, A.A. Zhloba, O.V. Galkina, M.A. Romanova

St Petersburg Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

Corresponding author: St Petersburg Pavlov State Medical University, 6/8 L. Tolstoy st., 197022 St Petersburg, Russia. Phone: +7 (812) 234-45-34 (Nifontov Eugene, MD, PhD, professor at Faculty therapy department at St Petersburg Pavlov State Medical University).

Abstract

Modern views on atherosclerosis pathogenesis are briefly summarized regarding the role of vascular cell adhesion molecule-1, homocysteine and asymmetric dimethylarginine as risk factors for endothelial dysfunction and atherosclerosis onset and progression. Rosuvastatin (Crestor, AstraZeneca, Great Britain) efficiency data according to multicenter clinical trials are presented as well as the results of the own study on Crestor impact on immunological factors of endothelial lesion in hypertensive patients with coronary heart disease.

Key words: endothelial dysfunction, vascular cell adhesion molecule-1, homocysteine, rosuvastatin.

Статья поступила в редакцию: 19.06.09. и принята к печати: 29.06.09.

Введение

Профилактика атеросклероза является приоритетным направлением в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Терапевтические подходы заключаются как в воздействии на регулируемые факторы риска, так и в патогенетическом влиянии на процесс атерогенеза. В исследованиях последних лет особое значение придаётся диагностике и коррекции проявлений кардиометаболического синдрома, который объединяет метаболические и кардиоваскулярные факторы артериальной гипертензии, включая дислипидемию, висцеральное ожирение, иммунное воспаление и повреждение эндотелия. При этом дисфункция эндотелия в определённой степени является общим звеном патогенеза всех вышеперечисленных заболеваний и требует особых диагностических и терапевтических подходов. Стандартом терапии ишемической болезни сердца и гипертонической болезни высокого риска является достижение нормолипидемии.

Одним из наиболее перспективных гиполипидемических препаратов с точки зрения клинической фармакологии и фармакоэкономики является розувастатин, выпускаемый фирмой Астра Зенека под торговым названием Крестор. Исследования последних лет показали, что розувастатин по своей эквивалентной эффективности превосходит все известные в настоящее время гиполипидемические препараты из группы статинов [1].

Клиническая эффективность розувастатина изучается в широкомасштабной программе Galaxy (The Rosuvastatin GALAXY Programme is a comprehensive, long-term and evolving global research initiative), разделенной на несколько самостоятельных многоцентровых исследований, в которые суммарно включено более 60000 пациентов. Анализ клинических данных, полученных по окончании этой уникальной по своей многоплановости программы «позволит сформировать новый стандарт ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на современном этапе» (P. Barter, 2003). В настоящее время опубликованы результаты большинства исследований в рамках Galaxy.

В ряде клинических многоцентровых программ серии Galaxy установлено, что Крестор является самым эффективным препаратом из группы статинов для достижения целевого уровня липопротеинов низкой плотности. Так, в исследовании MERCURY установлено, что розувастатин в дозе 10 мг в сутки существенно превосходит по гиполипидемическому эффекту аторвастатин в дозах 10 мг и 20 мг; симвастатин в дозе 20 мг и правастатин в дозе 40 мг в сутки (снижение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, аполипипропротеина В) [1–2]. По данным исследования STELLAR, у больных с первичной гиперхолестеринемией приём Крестора в дозе 10–40 мг в сутки приводил к снижению липопротеидов низкой плотности на 46–55 %. Следует отметить, миопатия на фоне терапии Крестором возникала не чаще, чем при лечении другими статинами [2–4].

Именно на фоне активной длительной гиполипидемической терапии Крестором в исследовании ASTEROID было впервые показано обратное развитие атеросклеротического процесса. До опубликования результатов этого исследования считалось, что атеросклероз является непрерывно прогрессирующим заболеванием, и с помощью терапии можно лишь замедлить или, в лучшем случае, приостановить его развитие [2].

Особого внимания заслуживают убедительные результаты исследования JUPITER, в котором впервые доказаны нелипидные эффекты Крестора. Терапия этим препаратом в дозе 20 мг в сутки у пациентов с нормальным уровнем липопротеинов низкой плотности, но повышенным содержанием С-реактивного белка плазмы крови способствовала снижению риска развития инфаркта и инсульта в 2 раза [5]. Таким образом, впервые в мире в крупном рандомизированном исследовании были доказаны нелипидные эффекты статина нового поколения — Крестора (розувастатина) в предупреждении риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, было установлено достоверное снижение смертности от любых причин на фоне терапии этим препаратом. Механизмы достижения такого уникального клинического результата требуют дальнейшего изучения. Не исключено, что Крестор оказывает сдерживающее воздействие и на другие факторы иммунного воспаления, которые имеют непосредственное отношение к дисфункции эндотелия.

В настоящее время выделяют следующие гуморальные факторы дисфункции эндотелия:

- гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и дислипидотеинемия;
- повышение уровня провоспалительных цитокинов;
- гипергомоцистеинемия;
- гипергликемия;
- повышение уровня асимметричного диметиларгинина и свободнорадикальное повреждение эндотелия;
- эндогенные интоксикации (курение).

Следует отметить, что гомоцистеин и асимметричный диметиларгинин в последние годы рассматриваются как новые независимые факторы риска патогенеза атеросклероза [6–10].

Выделяют несколько типовых форм дисфункции эндотелия: вазомоторная, гемостатическая, адгезионная и ангиогенная [11]. Патологическая адгезивность эндотелия и неконтролируемая адгезия моноклеаров к интима артерий является одним из ключевых механизмов инициации и прогрессирования атеросклеротического процесса. Маркерами этого типа дисфункции эндотелия являются растворимые формы адгезивных молекул, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит: Р и Е-селектины, межклеточные и сосудистые молекулы адгезии (sICAM-1, sVCAM-1). Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1) или CD 106 относится к суперсемейству иммуноглобулинов. Она обеспечивает стойкую адгезию лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов к эндотелию через взаимодействие с лейкоцитарным очень поздним антигеном (VLA-4)

[12]. Ряд исследователей считают, что именно адгезивная молекула VCAM-1 играет ведущую роль в инициации атеросклеротического процесса [13–14]. Уникальность этой адгезивной молекулы состоит в том, что экспрессия её наступает только при патологической активации эндотелия [15]. Ранее было показано, что VCAM-1 широко представлена в зонах атеросклеротического поражения коронарных артерий, где она ускоряет миграцию моноклеаров в сосудистую стенку и ассоциируется с неоваскуляризацией интимы [16]. Её растворимая форма (sVCAM-1) является общепризнанным маркером адгезионной дисфункции эндотелия [11]. В исследованиях последних лет VCAM-1 рассматривается как мишень таргетной терапии в комплексной профилактике атеросклероза [17]. Однако недостаточно изучены механизмы развития адгезионной дисфункции эндотелия, маркером которой является растворимая форма VCAM-1 у больных гипертонической болезнью группы высокого риска.

Цель исследования

Цель настоящего исследования — выявить роль иммунных факторов повреждения эндотелия в развитии его адгезионной дисфункции у больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца и оценить их связь с абдоминальным ожирением и динамику на фоне терапии Крестором. В качестве маркера адгезионной дисфункции эндотелия была выбрана растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1).

Материалы и методы

В исследование было включено 78 больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения 2–3 функционального класса (65 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 36 до 72 лет (средний возраст составил $56,4 \pm 1,8$ года).

Критериями исключения из исследования были: сердечная недостаточность 3–4 функционального класса с фракцией выброса ниже 40 %, клинически значимые заболевания печени, почек, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани и другая клинически значимая патология внутренних органов. Большинство пациентов имели традиционные факторы риска ишемической болезни сердца: отягощенная

наследственность — у 74 %, фактор курения — у 41 % больных. У всех больных на момент обследования были выявлены нарушения липидного обмена. Уровень липопротеидов низкой плотности в среднем по группе обследованных составил $5,2 \pm 0,07$ ммоль/л, а триглицеридов — $2,60 \pm 0,32$ ммоль/л. 20 пациентов были обследованы повторно через 2 месяца на фоне терапии Крестором 10 мг в сутки. Согласно современным стандартам диагностики, всем больным проводилась оценка атеросклеротического поражения сонных артерий методом доплерографии, одиннадцати пациентам была выполнена панангиография.

Следует отметить, что все больные с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м^2 имели абдоминальный тип ожирения (критерии IDF) и повышенный уровень глюкозы натощак (более 5,6 ммоль/л), что укладывалось в рамки метаболического синдрома. Они составили первую группу. Вторую группу сформировали больные без абдоминального ожирения.

Определяли концентрацию в плазме крови гомоцистеина, асимметричного диметиларгинина и цитруллина методом жидкостной хроматографии с помощью системы Agilent 1100 в отделе биохимии НИЦ [8]. Липидный спектр крови исследовали стандартным спектрофотометрическим методом. Содержание sVCAM-1 и IL-6 в плазме крови больных определяли методом иммуноферментного анализа (иммуноферментные наборы группы компаний Биохиммак). Биометрический анализ параметрическими и непараметрическими методами осуществлялся с использованием пакета STATISTICA-6. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в таблицах в виде $M \pm m$, где M — среднее, а m — ошибка среднего.

Результаты

Анализ клинического течения артериальной гипертензии и традиционных факторов риска атеросклероза не выявил в двух группах больных существенных отличий (табл. 1): они были сопоставимы по возрасту, характеру нарушений липидного спектра и таким ведущим факторам риска, как курение и отягощенная наследственность. Однако следует отметить, что инфаркт миокарда в анамнезе чаще выявлялся у больных первой группы с абдоминальным ожирением.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

	Группа 1 n = 32	Группа 2 n = 46
Возраст больных, годы ($M \pm m$)	$57,9 \pm 2,1$	$53,3 \pm 2,3$
Фракция выброса, % ($M \pm m$)	$49,8 \pm 2,9$	$51,2 \pm 3,1$
ХС ЛПНП, ммоль/л ($M \pm m$)	$3,3 \pm 0,16$	$3,3 \pm 0,22$
ХС ЛПВП, ммоль/л ($M \pm m$)	$1,2 \pm 0,05$	$1,2 \pm 0,06$
Триглицериды, ммоль/л ($M \pm m$)	$2,9 \pm 0,32$	$2,4 \pm 0,06$
Курильщики, %	36	44
Отягощённая наследственность, %	75	74
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	67	55
Проявления церебрального атеросклероза	40	35

Примечания: ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

**СОДЕРЖАНИЕ МОЛЕКУЛЫ СОСУДИСТОЙ АДГЕЗИИ 1 ТИПА, ИНТЕРЛЕЙКИНА-6
И ГОМОЦИСТЕИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Показатель	Больные 1 группы (с АО)	Больные 2 группы (без АО)	Диапазон нормы	Уровень значимости p
sVCAM–1, нг/мл	1185 ± 137,5	915 ± 72,5	< 500	p < 0,05
Интерлейкин–6, пкг/мл	8,5 ± 1,46	8,0 ± 1,34	< 5	p > 0,05
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,5 ± 3,6	14,9 ± 4,2	< 10–12	p > 0,1
АДМА, мкмоль/л	1,22 ± 0,066	0,76 ± 0,07	< 0,6	p > 0,001

Примечания: sVCAM–1 — молекула сосудистой адгезии 1 типа; АДМА — асимметричный диметиларгинин; АО — абдоминальное ожирение.

Гуморальные факторы повреждения эндотелия анализировались у обследованных больных дифференцированно в зависимости от наличия (1 группа) или отсутствия (2 группа) проявлений абдоминального ожирения (табл. 2).

Следует отметить, что в обеих группах пациентов была выявлена умеренная гипергомоцистеинемия и существенное повышение уровня sVCAM–1. У больных гипертензивной болезнью высокого риска с проявлениями метаболического синдрома содержание молекулы сосудистой адгезии 1 типа было достоверно выше, чем в контрольной группе пациентов без абдоминального ожирения. Не исключено, что инсулинорезистентность и активация факторов иммунного воспаления при метаболическом синдроме усиливают адгезионную дисфункцию эндотелия, маркером которой и является sVCAM–1. Следует отметить, что уровень гомоцистеина в обеих группах пациентов не имел достоверных различий, но в среднем был выше нормальных значений.

Множественный регрессионный анализ не выявил зависимости уровня sVCAM–1 от показателей липидного спектра крови, однако имелась достоверная положительная регрессионная зависимость между содержанием sVCAM–1 и интерлейкина-6 ($r = 0,522$, $p < 0,01$), а также гомоцистеина ($r = 0,520$, $p < 0,01$) плазмы крови. Экспериментальные работы последних лет установили, что активация молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа происходит преимущественно по нелипидным механизмам и зависит от уровня провоспалительных цитокинов [14]. В клинических исследованиях также было выявлено, что содержание sVCAM–1 в плазме крови больных с комбинированной гиперлипидемией не зависело от выраженности изменений липидов крови [18]. Полученные нами данные свидетельствовали, что уровень sVCAM–1 был взаимосвязан не с гиперлипидемией, а с такими гуморальными факторами дисфункции эндотелия, как гомоцистеин и провоспалительный цитокин интерлейкин-6.

Однофакторный корреляционный анализ также выявил положительную зависимость между содержанием sVCAM–1 и интерлейкина-6 плазмы крови у обследованных больных ($r = 0,241$, $p < 0,05$). Известно, что интерлейкин-6 обладает плейотропными иммунорегуляторными эффектами. Он потенцирует пролиферацию В-лимфоцитов и их дифференцировку в антиген-продуцирующие клетки, способствует акти-

вации Т-лимфоцитов. Многие проявления системного воспаления при атеросклерозе связаны с механизмами, опосредованными действием интерлейкина-6. Последний является основным индуктором синтеза печенью С-реактивного белка, фибриногена, амилоида А, комплемента и других острофазовых белков. Уровень интерлейкина-6 был значимо повышен в обеих группах больных, причём в большей степени у пациентов с абдоминальным ожирением: $8,5 \pm 1,46$ и $8,0 \pm 1,34$ пкг/мл в 1 и во 2 группах соответственно при норме менее 5 пкг/мл. Известно, что повышение этого провоспалительного цитокина ассоциируется с неблагоприятным прогнозом ишемической болезни сердца, поэтому особое внимание было уделено динамике уровня интерлейкина-6 на фоне терапии Крестором, анализ которой был проведен у 20 больных гипертензивной болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца.

На фоне терапии Крестором установлено достоверное снижение холестерина от $6,1 \pm 0,23$ до $4,2 \pm 0,20$ ммоль/л, триглицеридов — от $2,1 \pm 0,19$ до $1,5 \pm 0,35$ и липопротеидов низкой плотности — от $3,9 \pm 0,16$ до $2,0 \pm 0,20$ ммоль/л. У всех больных сохранялось стабильное течение стенокардии на фоне антиангинальной терапии в прежнем объеме. Нами не было установлено побочных эффектов и тенденции к повышению трансаминаз и креатинфосфокиназы плазмы крови. Терапия Крестором сопровождалась выраженным снижением содержания интерлейкина-6 до нормальных значений: от $12,5 \pm 1,7$ до $5,9 \pm 1,32$ пкг/мл, $p < 0,05$.

Исследование уровня асимметричного диметиларгинина показало, что у больных 1 группы с проявлениями метаболического синдрома он был существенно выше, чем у пациентов 2 группы без проявлений метаболического синдрома ($1,22 \pm 0,066$ против $0,76 \pm 0,07$ мкмоль/л, $p < 0,001$ соответственно). Установлена достоверная положительная корреляционная зависимость между содержанием асимметричного диметиларгинина и уровнем гомоцистеина плазмы крови у обследованных пациентов.

Одной из задач нашего исследования было сопоставление уровня sVCAM–1 у больных гипертензивной болезнью группы высокого риска в зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений генерализованного атеросклероза других локализаций. Была выделена группа больных с клинически значимыми проявлениями церебрального атеросклероза (28 человек, причем у 19 из них также имелись признаки

облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей). В этой группе уровень sVCAM-1 был значимо выше, чем в соответствующей группе пациентов без клинических проявлений генерализованного атеросклероза ($1185 \pm 76,5$ против 765 ± 46 нг/мл, $p < 0,001$). В работе Otsuki M. et al. (1997) было установлено, что уровень sVCAM-1 имел положительную корреляцию с толщиной комплекса интимамедиа и степенью выраженности атеросклероза сонных артерий у больных сахарным диабетом тип 2.

Ряд исследователей подчеркивает, что повышение уровня sVCAM-1 является маркером прогрессирования атеросклеротического процесса у больных на стадии клинической манифестации заболевания и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [20]. Поэтому полученные нами данные также подтверждают взаимосвязь между повышением содержания sVCAM-1 в плазме крови и проявлениями генерализованного атеросклероза. Однако результаты проведенного нами комплексного исследования гуморальных маркеров дисфункции эндотелия требуют дополнительного обсуждения.

Обсуждение

Таким образом, нами было проанализировано влияние ведущих гуморальных факторов дисфункции эндотелия на его адгезионные нарушения с использованием такого высокоспецифичного маркера, как sVCAM-1 у больных гипертонической болезнью высокого риска, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. Актуальность работы связана с тем, что в последние годы появилось целое направление патогенетической терапии атеросклероза и артериальной гипертензии, ориентированное на коррекцию нарушений функционального состояния эндотелия сосудов. Однако не всегда гиперлипидемия и дислипидемия напрямую связана с эндотелиальной дисфункцией, что продемонстрировали результаты и нашего исследования. Тем более важно было изучить роль ряда новых, широко обсуждаемых в литературе в последние годы, факторов риска атеросклероза в развитии молекулярно опосредованных нарушений адгезивных свойств интимы сосудов. Комплексных клинических исследований в этой области выполнено недостаточно. С клинических позиций актуально выделение группы больных с проявлениями метаболического синдрома и с признаками генерализованного атеросклероза.

Гипергомоцистеинемия — общепризнанный фактор риска сердечно-сосудистых

РАЗГЛЯДИ ЧЕЛОВЕКА ЗА ЦИФРАМИ

Настрой холестерин!



на правах рекламы



- Достижение целевого уровня холестерина ЛПНП у 8 из 10 пациентов при использовании стартовой дозы 10 мг¹
- Сбалансированное действие на весь липидный спектр²
- Широкая программа клинических исследований GALAXY, включающая более 60 000 пациентов³
- КРЕСТОР хорошо переносится, как и другие статины⁴

Имеются противопоказания и побочные эффекты.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с инструкцией по применению.

КРЕСТОР — товарная марка AstraZeneca group. Лицензировано Shionogi & Co Ltd, Osaka, Japan.

1. Schuster H et al. Exp Opin Pharmacother 2004;5:1187-1200. 2. Schuster H et al. Am Heart J 2004;147:705-12; 3. www.crestor.info: www.rosuvastatininformation.com. 4. Sheperd J Cardiology 2007;107:433-443.

Россия, 119334 Москва, ул. Вавилова, д. 24, стр. 1. Тел. (495) 799 5699, факс (495) 799 5698. www.astrazeneca.ru

заболеваний и инсультов. Известно, что эндотелиальная дисфункция на фоне гипергомоцистеинемии — это нарушение продукции эндотелием оксида азота (NO) [6–7, 9]. Основным медиатором этого процесса является асимметричный диметиларгинин, эндогенный ингибитор фермента NO-синтазы. Гомоцистеин — один из побочных продуктов синтеза асимметричного диметиларгинина, нарушающий метаболизм последнего путем ингибирования фермента диметиларгининдиметиламиногидролазы. Поэтому выявленная нами корреляционная зависимость между гомоцистеином и асимметричным диметиларгинином у больных с гипергомоцистеинемией как раз и отражает этот механизм положительной обратной связи. Многофакторный регрессионный анализ показал, что именно адгезионная дисфункция эндотелия, маркером которой является sVCAM–1, нарастает по мере развития гипергомоцистеинемии. Следует отметить, что максимальный уровень sVCAM–1 был выявлен у больных с метаболическим синдромом в сочетании с сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе. У этих же пациентов, в отличие от больных контрольной группы без проявлений метаболического синдрома, содержание асимметричного диметиларгинина в плазме крови было существенно выше. По-видимому, нарушения продукции оксида азота у больных с гипергомоцистеинемией снижают защиту эндотелия от оксидативного стресса, особенно в условиях гипергликемии. Следует отметить, что этот нежелательный процесс усугубляется тем, что высокая концентрация асимметричного диметиларгинина в плазме крови больных метаболическим синдромом угнетает функцию NO-синтазы.

Эндотелиоциты реагируют на повреждение повышенной продукцией адгезивных молекул, в частности sVCAM–1, которая потенцирует адгезию лимфоцитов на всех этапах их взаимодействия с интимой. По-видимому, макрофаги в процессе адгезии к интимае активируют синтез провоспалительных цитокинов и, в частности, интерлейкина-6. Об этом косвенно свидетельствует выявленная нами положительная корреляционная зависимость между содержанием sVCAM–1 и интерлейкина-6 в плазме крови обследованных больных. Показано, что VCAM–1 способствует миграции мононуклеаров в атеросклеротическую бляшку без участия других адгезивных молекул. Этот процесс наиболее активен в зоне неоваскуляризации [21], поэтому выявленная нами положительная корреляционная зависимость между двумя этими провоспалительными факторами (sVCAM–1 и интерлейкином-6) отражает один из порочных кругов прогрессирования дисфункции эндотелия и атеросклероза. Закономерным явилось и установленное нами существенное повышение уровня sVCAM–1 у больных гипертонической болезнью с проявлениями генерализованного атеросклероза.

Известно, что интерлейкин-6 стимулирует миграцию гладкомышечных клеток к интимае и их пролиферацию, что создаёт основу для роста атеросклеротической бляшки. Одним из важных аспектов нашего исследования было изучение плейотропных эффектов Крестора в

отношении этого провоспалительного цитокина, который ассоциируется с неблагоприятным прогнозом ишемической болезни сердца. Выявленная нами тенденция к нормализации уровня интерлейкина-6, которая ранее не описывалась при использовании других препаратов из группы статинов, свидетельствует о дополнительных патогенетических преимуществах Крестора в отношении влияния на иммунные механизмы повреждения эндотелия.

Выводы

1. У больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца наблюдается повышение уровня молекулы сосудистой адгезии 1 типа, причем оно наиболее выражено в группе пациентов с абдоминальным ожирением и нарушением толерантности к глюкозе.
2. Терапия Крестором способствует нормализации уровня провоспалительного цитокина интерлейкина-6, что имеет патогенетическое значение для улучшения функционального состояния эндотелия.
3. Выявлена взаимосвязь между уровнем молекулы сосудистой адгезии 1 типа и уровнем гомоцистеина плазмы крови и интерлейкина-6.
4. Установлено повышение уровня асимметричного диметиларгинина у больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца и проявлениями метаболического синдрома, которое коррелировало с уровнем гомоцистеина плазмы крови.

Литература

1. Deedwania P.C., Hunninghake D.B., Bays H.E. et al. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome // *Am. J. Cardiol.* — 2005. — Vol. 95, № 3. — P. 360–366.
2. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295. — P. 1556–1565.
3. Shepherd J., Hunninghake D.B., Stein E.A. et al. Safety of rosuvastatin // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 94, № 7. — P. 882–888.
4. Cheung R.C., Morrell J.M., Kallend D. et al. Safety profile of rosuvastatin as used in general practice in England: interim results of a prescription-event monitoring study // *Drug Safety.* — 2004. — Vol. 27, № 12. — P. 365 [Abstract].
5. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 21. — P. 2195–2207.
6. Lentz S.R., Haynes W.G. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? // *Cleve Clin. J. Med.* — 2004. — Vol. 71, № 9. — P. 729–734.
7. Жлоба А.А. Асимметричный диметиларгинин в качестве медиатора и маркера развития эндотелиальной дисфункции // *Артериальная гипертензия.* — 2007. — Т. 13, № 2. — С. 119–127.
8. Жлоба А.А., Блашко Э.Л. Дополнительное лабораторное обследование пациента при гипергомоцистеинемии. Материалы научно-практической конференции “Передовые медицинские технологии практическому здравоохранению”, посвященной 50-летию городской клинической больницы №20 г. Санкт-Петербурга, 2008. — 48 с.
9. Dayal S., Lentz S.R. ADMA and hyperhomocysteinemia // *Vasc. Med.* — 2005. — Vol. 10 (Suppl 1). — P. S27–S33.
10. Zhloba A.A., Blashko E.L. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection // *J. Chromatography.* — 2004. — Vol. 800. — P. 275–280.
11. Петрищев Н.Н., Васина Л.В., Власов Т.Д. и др. Типовые формы дисфункции эндотелия // *Клин. лаб. консилиум.* — 2007. — Т. 18. — С. 31–35.
12. Zohlnhuffer D., Brand K., Schipek K. et al. Adhesion of Monocyte Very Late Antigen-4 to Endothelial Vascular Cell Adhesion Molecule-1 In-

duces Interleukin-1 β -Dependent Expression of Interleukin-6 in Endothelial Cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — Vol. 20. — P. 353.

13. Cybulsky M.I., Iiyama K., Li H. et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 107, № 10. — P. 1209–1210.

14. Dansky H.M., Barlow C.B., Lominska C. et al. Adhesion of monocytes to arterial endothelium and initiation of atherosclerosis are critically dependent on vascular cell adhesion molecule-1 gene dosage // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2001. — Vol. 21, № 10. — P. 1662–1667.

15. Ley K., Huo Y. VCAM-1 is critical in atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 107, № 10. — P. 1209–1210.

16. Huo Y., Hafezi-Moghadam A., Ley K. Role of vascular cell adhesion molecule-1 and fibronectin connecting segment-1 in monocyte rolling and adhesion on early atherosclerotic lesions // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87. — P. 153–159.

17. Lutters B., Leeuwenburgh M., Appeldoorn C. et al. Blocking endothelial adhesion molecules: a potential therapeutic strategy to combat atherogenesis // *Curr. Opin. Lipidology.* — 2004. — Vol. 15, № 5. — P. 545–552.

18. Gabor D. The levels of soluble adhesion molecules in diabetic and nondiabetic patients with combined hyperlipoproteinemia and the effect of ciprofibrate therapy // *Angiology.* — 2004. — Vol. 55, № 6. — P. 629–639.

19. Otsuki M., Hashimoto K., Morimoto Y. et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in atherosclerotic NIDDM patients // *Diabetes.* — 1997. — Vol. 46, № 12. — P. 2096–2101.

20. Wu J.T., Wu L.L. Association of Soluble Markers with Various Stages and Major Events of Atherosclerosis // *Ann. Clin. Labor. Science.* — 2005. — Vol. 35. — P. 240–250.

21. Vadas M.A., Gamble J.R. Endothelial adhesion molecules in atherogenesis. A concerto or a solo? // *Circ. Res.* — 1996. — Vol. 79, № 6. — P. 1216–1217.