

Н.А. Кравчук, профессор, И.В. Чернявская, к.мед.н., ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете: теоретические и практические аспекты

Сахарный диабет (СД) приобрел в последние десятилетия эпидемический характер распространения в популяции: к 2040 году, по оценкам экспертов IDF, в мире предполагается увеличение числа больных с данной патологией до 642 млн человек, из которых более 90% приходится на СД 2 типа [1]. Основной причиной смертности пациентов с СД 2 типа является развитие макрососудистых осложнений (поражение коронарных, церебральных и периферических артерий). В структуре летальности у больных СД основное место занимает инфаркт миокарда (ИМ) (55%) и инсульт (29%).

Смертность от коронарной патологии у больных с СД 2 типа в 3 раза превышает аналогичный показатель для популяции в целом. У пациентов с СД риск развития острого ИМ в 6-10, а мозговых инсультов – в 4-7 раз выше по сравнению с лицами, не страдающими СД [2-4]. Высокий риск сосудистых осложнений при СД 2 типа дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [3]. Необходимо отметить, что в последние годы в Украине сохраняется тенденция к росту заболеваемости и смертности населения от инсульта, при этом около 1/3 случаев инсульта приходится на трудоспособный возраст [5]. Тяжелые медико-социальные последствия острых нарушений мозгового кровообращения отражаются на показателях инвалидизации населения. Роль СД как фактора риска возникновения первого инсульта была продемонстрирована в популяции 55-84 лет на основе результатов десятилетнего наблюдения, проводившегося в г. Фрамингем (США) [4]. Многочисленными исследованиями была доказана роль гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности в развитии сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у больных СД 2 типа. Бесспорными предикторами развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у больных с СД 2 типа являются дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ) [6]. Проблема АГ является не менее значимой при СД 2 типа. У этих пациентов она отмечается в несколько раз чаще, чем в общей популяции, а достичь контроля артериального давления (АД) намного сложнее. Также у больных СД нарушен суточный ритм АД, в частности отмечается повышение уровня АД в ночное время.

В последние десятилетия в научной медицинской литературе имеет место частое употребление такого сочетания, как «эндотелиальная дисфункция». Эндотелиальная дисфункция (ЭД) – это дисбаланс между релаксирующими и констрикторными

факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами или факторами роста и их ингибиторами [7, 8]. К настоящему времени установлено, что с ЭД ассоциируются основные факторы риска атеросклероза: АГ [9-12], дислипидемия [13], инсулинорезистентность и СД [14], курение [15], гипергомоцистеинемия [16, 17]. Нарушение функции эндотелия занимает одно из главенствующих мест в развитии макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа (инсульт, инфаркт), а также в прогрессировании микрососудистых диабетических осложнений (нефропатия и ретинопатия) (рис. 1).

Патогенез этих заболеваний и их осложнений связан с дисбалансом биологически активных веществ (БАВ), вырабатываемых эндотелием.

В физиологических условиях эндотелий синтезирует большое количество БАВ. Синтезируемые эндотелием БАВ обладают антагонистическим действием. Первым свидетельством нарушения состояния эндотелия, его дисфункции является потеря способности эндотелиальных клеток регулировать соотношение синтезируемых ими БАВ.

Эндотелий может синтезировать как факторы свертывания, так и противосвертывания. Первые одновременно являются вазоконстрикторами, вторые – вазодилаторами (табл.).

Наиболее важной функцией эндотелия является регуляция сосудистого тонуса. Возможность изолированного сосуда реагировать на растяжение была обнаружена на рубеже XX века. Реакция получила название феномена Бейлиса.

Самостоятельную роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса впервые обнаружили R. Furchgott, J. Zawadzki (1980): продукт синтеза эндотелия – оксид азота (NO) – оказывает модулирующий эффект при вазодилаторном эффекте ацетилхолина. В 1998 г. лауреатами Нобелевской премии в области физиологии и медицины стали три американских ученых:

Роберт Фарчготт (R. Furchgott), Луис Игнарро (L. Ignarro) и Ферид Мюррад (F. Murad). Премия была вручена за открытие «оксида азота как сигнальной молекулы в кардиоваскулярной системе». В последнее время NO отводится важная роль в регуляции метаболизма практически во всех органах и тканях как в норме, так и при патологии (рис. 2).

Неуклонный рост количества публикаций по исследованию роли оксида азота в биологических объектах дал основание Американской ассоциации развития науки и авторитетному научному журналу Science («Наука») назвать в 1992 году оксид азота «молекулой года». Согласно результатам исследований NO положительно влияет на утилизацию глюкозы периферическими тканями и проведение сигнала инсулина [18]. В то же время до сих пор нет однозначного ответа на вопрос о том, какие сигнальные пути вовлечены в проведение сигнала NO вне эндотелиальных клеток сосудов. Установлено, что хронический дефицит оксида азота в организме приводит к развитию АГ. Так, профессор Г.Г. Арабидзе, в частности, отметил: «в основе прогрессирования гипертензии лежит нарушение равновесия между ангиотензином и оксидом азота с избытком первого и/или с недостатком второго». Большое количество исследований свидетельствуют, что при хронических ССЗ, как правило, наблюдается снижение синтеза NO. И одна из причин этого – снижение доступности запасов L-аргинина.

В настоящее время в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) ведущая роль отводится именно дисфункции сосудов эндотелия, которая инициирует атерогенез и способствует развитию нестабильной стенокардии [19, 20].

В последнем выяснилось, что эндокринная функция эндотелия не ограничивается выработкой NO. Были обнаружены активные вещества, действующие как антагонистично, так и синергично NO. Таким образом, клетки эндотелия – эндотелиоциты – обладают разносторонними эндокринными свойствами,



Н.А. Кравчук



И.В. Чернявская

что характерно для диффузной эндокринной системы, вырабатывающей гистогормоны. Вырабатывая различные БАВ, эндотелий принимает непосредственное участие в поддержании сосудистого тонуса, атромогенности сосудистой стенки, регуляции тромбоцитарного и плазменного гемостаза, участвует в процессах воспаления и ангиогенеза [21-23]. Если целостность эндотелия сохранена и функции его не нарушены, то преобладает его вазодилатирующее, антикоагулянтное, противовоспалительное действие. Однако при повреждении эндотелия динамическое равновесие сдвигается в противоположную сторону за счет нарушения выработки вазоактивных веществ.

Проводимые в последние годы исследования показали, что при СД 2 типа атеросклеротические изменения в сосудистой системе морфологически сходны с таковыми у лиц без СД, однако имеются некоторые различия, в том числе более раннее развитие и быстрое прогрессирование процесса, мультифазность и симметричность поражения дистально расположенных артерий среднего и малого калибра [24-27]. У пациентов с СД 2 типа обнаруживается быстро прогрессирующая форма атеросклеротических изменений, а в качестве ее причины констатируется дисфункция эндотелия (рис. 3) [28, 29].

Как уже было подчеркнуто, одним из основных механизмов развития и прогрессирования атеросклероза – ключевого звена патогенеза большинства ССЗ, прежде всего АГ, ИБС, а также инсульта, – является нарушение функции эндотелия, под которым понимают дисбаланс между гуморальными факторами, оказывающими потенциальное защитное действие (NO, эндотелиальный фактор гиперполяризации, простагландины), и факторами, повреждающими стенку сосуда (эндотелин-1 – ЭТ-1, тромбоксан А₂, супероксиданион). Следует подчеркнуть,

Продолжение на стр. 17

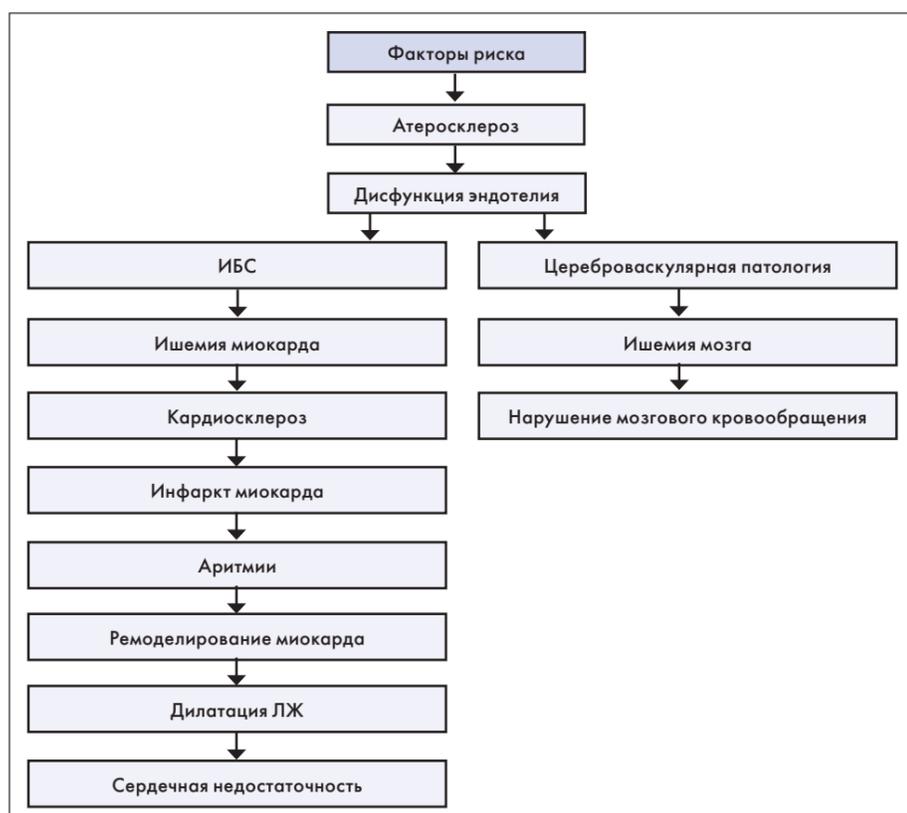


Рис. 1. Место эндотелиальной дисфункции в сердечно-сосудистом континууме

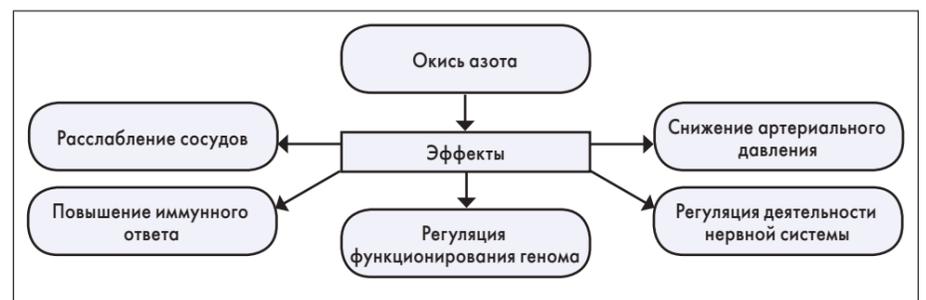


Рис. 2. Эффекты NO

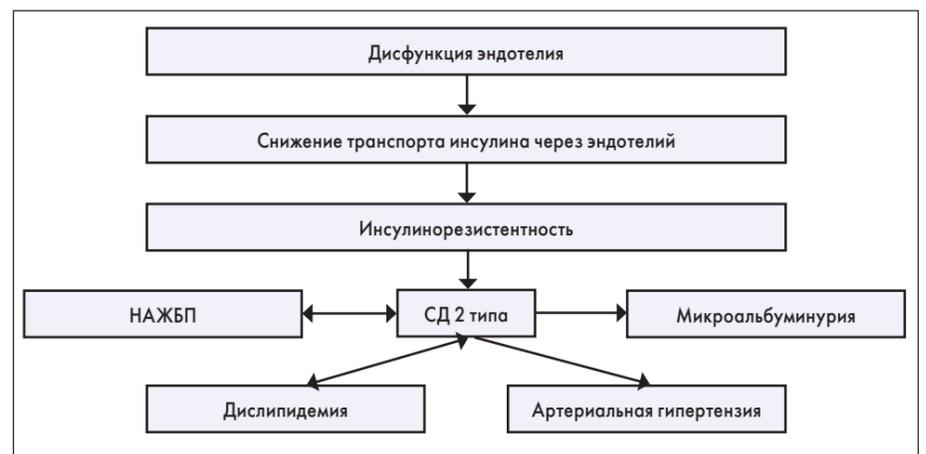


Рис. 3. Роль дисфункции эндотелия в развитии сосудистых осложнений

ТІВОРТІН®

Незамінний донатор оксиду азоту



У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження¹⁻²;
- зниженню добового використання нітрогліцерину²;
- при комбінованому використанні із статинами достовірно більше знижує рівень тригліцеридів у порівнянні із плацебо+статини³;
- нівелюванню побічної дії β-адреноблокаторів – еректильної дисфункції.

www.tivortin.com

1. Коноплева Л.Ф. L-аргінин при ішемической болезни сердца: исследования продолжают // Therapia. - 2010. - №10. - С. 64-68
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспаратат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження // Український медичний часопис. - 2009. - 5.
3. Schulze F. и соавт., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5): 291-7.

Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспаратат (1 г/5 мл), розчин для пиття у флаконах по 100 та 200 мл

Інформація про лікарські препарати Тівортін® та Тівортін® аспаратат. Тівортін® р-н. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспаратат. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспаратату 1 г (L-аргініну – 0,57 г, кислоти аспарагінової – 0,43 г). Покази до застосування. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стан після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатія, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин головного мозку, стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі та хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. Захворювання інших систем організму: затримка розвитку плода і преєклампсія, метаболічний алкалоз, гіпоксичні та астенічні стани. Протипоказання. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, дитячий вік (до 18 років). Спосіб застосування та дози. Тівортін® Розчин для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель за хвилину за перші 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель за хвилину. Добова доза препарату складає 100 мл розчину. При важких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл на добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не повинна перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тівортін® аспаратат. Розчин для перорального застосування. Застосовують внутрішньо, приймають під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця і головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка – 1 г препарату) 3-8 разів на добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих та хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії – по 5 мл 3-6 разів на добу. При гіпоксичних і астенічних станах, імунорекції при зниженні функції вилочкової залози по 5 мл 4-8 разів на добу. Максимальна добова доза – 8 г. Тривалість курсу лікування – 8-15 днів; за необхідності курс лікування повторюють. Побічні реакції. Рідко – відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, які зникають самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт в місці введення розчину. Рідко алергічні реакції. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП МОЗ України №UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р., №UA/8954/01/01 від 13.09.2013 р. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та загальними застереженнями. Зберігати у недоступному для дітей місці.

ЮРІЯ·ФАРМ

03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua



Н.А. Кравчук, профессор, **И.В. Чернявская**, к.мед.н., ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков

Эндотелиальная дисфункция при сахарном диабете: теоретические и практические аспекты

Продолжение. Начало на стр. 15

что механизм участия эндотелия в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений при СД 2 типа связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессах атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки. Основываясь на результатах многочисленных экспериментальных и клинических исследований, сформулирована основная цель профилактических и лечебных мероприятий макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа — это нормализация состояния эндотелия, так как именно дисфункция последнего играет ключевую или поддерживающую роль в патогенезе повреждения сердечно-сосудистой системы [30, 31].

Строение сосудистой стенки в физиологических условиях способствует реализации ее противосвертывающих свойств. Сосудистая стенка — динамичная структура, состоящая из трех основных слоев: интимы, медиа и адвентиции.

Основным компонентом интимы, как упоминалось ранее, является эндотелий — монослой тонких плоских клеток, обладающих очень высокой метаболической и секреторной активностью. Эндотелий покрыт гликокаликсом — мукополисахаридной пленкой, являющейся первым барьером, предохраняющим эндотелиальные клетки от повреждающих факторов.

Для различных тканей структура и свойства эндотелия специфичны. По особенностям строения различают три основных типа эндотелиальных клеток:

- непрерывный (соматический);
- фенестрированный (висцеральный);
- прерывистый (синусоидный).

Непрерывный эндотелий наиболее распространен, эндотелиальные клетки плотно прилегают друг к другу, связаны между собой при помощи плотных контактов; содержат множество пиноцитозных пузырьков, участвующих в транспорте метаболитов между кровью и тканями. Эндотелий данного типа характерен для капилляров скелетных мышц, а также для капилляров, формирующих гематоэнцефалический барьер.

В эндотелии обнаружены рецепторы, чувствительные ко многим БАВ, синтезируемым местно и циркулирующим в крови. Эндотелий очень чувствителен к БАВ тромбоцитарного происхождения, которые выделяются из тромбоцитов при их активации (серотонин, АДФ, тромбин, тромбопластин и др.). Эндотелий реагирует также на продукты обмена веществ и сдвиги гомеостаза (продукты перекисного окисления липидов — ПОЛ, цитокиновый дисбаланс, токсины).

Среди сосудорасширяющих БАВ эндотелия основное место по выраженности и распространенности эффекта занимает NO, образующийся из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтетазы.

NO-синтетаза помимо образования NO стимулирует синтез некоторых цитокинов: интерлейкина (ИЛ-) 1, ИЛ-3, альфа-интерферона, тогда как другие цитокины: ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, напротив, подавляют активацию фермента.

Одним из стимулов, активирующих NO-синтазу и образование NO, является механическое растяжение стенки сосудов. Активация

фермента и синтез NO происходят при действии ацетилхолина, адренемедулина, гистамина, брадикинина, АТФ на мембранные рецепторы эндотелиоцитов, а также в результате повышения в клетке эндотелия концентрации ионизированного Ca²⁺.

Основное значение в механизме развития ЭД имеют окислительный стресс, продукция мощных вазоконстрикторов (эндопероксида, эндотелины, ангиотензин II — А II), а также цитокинов и фактора некроза опухоли (ФНО), которые подавляют продукцию NO [32-36]. Однако механизмы этих процессов не до конца ясны. Это могут быть повреждения клеточных мембран, нарушение внутриклеточных механизмов регуляции, нейроэндокринные изменения, дефицит L-аргинина (хотя проведенные исследования [37-40] свидетельствуют о том, что нарушение синтеза NO не связано с уровнем L-аргинина), ускоренная инактивация эндотелиального релаксирующего фактора при высоком уровне свободных кислородных радикалов [41], избыточная продукция вазоконстрикторов (эндотелинов). Основной механизм действия эндотелинов заключается в высвобождении кальция, которое стимулирует все фазы гемостаза, начиная с агрегации тромбоцитов и заканчивая образованием красного тромба, сокращение и рост гладких мышц сосудов, приводящие к утолщению стенки сосудов и уменьшению их в диаметре — вазоконстрикции [42]. Вазоконстрикторный эффект ЭТ-1 приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления, а также сопротивлению сосудов сердца, мозга и почек, вследствие чего ЭТ-1 играет важную роль в патогенезе различных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [43]. Кроме того, ЭТ-1 повышает синтез альдостерона и вазопрессина и способен индуцировать временную вазодилатацию, связанную с повышением высвобождения NO из эндотелиальных клеток. Этот процесс опосредуется ЭТ β-рецепторами и возможен лишь при сохраненной целостности эндотелия [43]. ЭТ-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, но очень быстро образуется под воздействием многих факторов: адреналина, А II, вазопрессина, тромбина, цитокинов и механических воздействий [44]. Есть данные [45] о том, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации по результатам манжеточной пробы и уровень ЭТ-1 в крови находятся в прямой зависимости от степени поражения венечного русла и тяжести клинического состояния больных ИБС. Повышение уровня ЭТ-1 почти в 2 раза превышало контрольные цифры у больных как со стабильной (p<0,05), так и с нестабильной стенокардией (p<0,01).

ЭТ-1 играет роль в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки, что подтверждается результатами исследования больных с нестабильной стенокардией и острым ИМ [46, 47].

При острой ишемии миокарда уровень ЭТ-1 в системном кровообращении существенно повышается [48], что может привести к клинически значимому снижению коронарного кровотока [49]. Содержание ЭТ-1 в плазме крови является более достоверным показателем, чем содержание норадrenalина [50]. У пациентов

с острым ИМ уровень ЭТ-1 является предиктором тяжести течения заболевания [51].

В настоящее время ЭД трактуют как нарушение равновесия противоположно действующих начал, возникновение «порочных кругов», нарушающих гемоваскулярный гемостаз.

В литературе отсутствует единое мнение о роли факторов транскрипции в формировании ЭД. Изменение фенотипических характеристик эндотелиальных клеток, которые являются при ЭД, невозможно без реализации изменений экспрессии определенных генов. Реализация генетической информации, потенциально заложенной в геноме эндотелиальных клеток, находится под сложным многоуровневым контролем.

Необходимо отметить, что при СД ЭД развивается довольно рано. По данным литературы, в крови и почках крыс и мышей с экспериментальным СД увеличивается концентрация активных форм кислорода (АФК). Последние инициируют процессы ПОЛ, играющие роль в гломерулярном и тубулярном поражении, развитии функциональных и патоморфологических изменений сосудистой стенки [52, 53]. В условиях окислительного стресса нарушается биодоступность одного из важнейших вазодилатирующих факторов — NO. Известно, что одним из молекулярных маркеров стимуляции и повреждения эндотелия является фактор Виллебранда. При действии БАВ, таких как гистамин, провоспалительные цитокины, активированные фрагменты системы комплемента и др., что активно происходит в условиях гипергликемии, высвобождается из эндотелиоцитов фактора Виллебранда [54, 55] и, как следствие, усиливается ЭД.

Также ЭД рассматривается как первичное фенотипическое проявление старения у здоровых людей. Полагают, что такая первичная сосудистая чувствительность является причиной повышения риска ССЗ по мере старения [56]. С ЭД связывают возрастассоциированное снижение когнитивных функций (потеря памяти), физическую активность (снижение активности в течение дня) [57]. ЭД участвует в патогенезе многих заболеваний, таких как АГ, инсульт, эректильная дисфункция и почечная недостаточность [58]. Увеличение частоты кардиальной патологии с возрастом коррелирует со снижением уровня NO, простаглицина, возрастанием содержания ЭТ-1 и тромбосана А₂ в плазме крови. Это происходит наряду с возрастзависимыми нарушениями сосудодвигательной, антитромботической и противовоспалительной (повышение уровня провоспалительного цитокина ФНО-α) функций эндотелия [59]. Дисфункция эндотелия, по данным плетизмографии и оценки сосудодвигательной функции эндотелия, тесно коррелирует с возрастом и уровнем эстрогенов у женщин: у них в возрасте 40-60 лет частота развития АГ при относительно стабильной массе тела значительно ниже, чем у мужчин [60].

Есть данные, в которых проанализированы клинические неврологические симптомы и характер эндотелиальных нарушений у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), у больных с ИБС на фоне гипергликемии. Тяжесть эндотелиальных нарушений может быть одним из прогностических маркеров тяжести течения ИИ и ИБС у пациентов с СД 2 типа.

Коррекция ЭД снижает частоту развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений при СД [54, 61]. Пациенты с нарушенной эндотелиальной функцией, по данным ряда исследований, имеют высокий риск

развития ССЗ и цереброваскулярной патологии, в связи с чем можно предположить, что ЭД является предиктором необходимости более агрессивной или комбинированной терапии для снижения риска развития диабетических макрососудистых осложнений [10, 62]. Наблюдение за ЭД в динамике в ответ на различные формы лечения может помочь титровать дозы препаратов и принимать решение о необходимости дополнительной, немедикаментозной терапии [56]. В экспериментальных исследованиях установлено, что потребление продуктов с высоким содержанием липидов приводит к развитию АГ за счет повышенного образования свободных радикалов кислорода, инактивирующих NO, что диктует необходимость ограничения жиров. Большое потребление соли подавляет действие NO в периферических резистивных сосудах. Физические упражнения повышают уровень NO у здоровых лиц и у пациентов с ССЗ, поэтому рекомендации в отношении уменьшения потребления соли и данные о пользе физических нагрузок при АГ и ИБС находят свое еще одно теоретическое обоснование. Установлено, что положительный эффект на ЭД может оказывать применение антиоксидантов, в частности витаминов С и Е.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что дисфункция эндотелиоцитов играет ведущую роль в нарушениях сосудистого тонуса и развитии атеросклеротических поражений артерий у пациентов с СД 2 типа. В связи с этим коррекция функции эндотелия становится целью терапии и профилактики СД и его осложнений. Цель терапии при ЭД — устранение вазоконстрикции и повышение доступности NO в стенке сосудов. Основной задачей является улучшение доступности эндогенного NO благодаря стимуляции NO-синтазы или ингибированию распада. Идет активный поиск оптимальных схем коррекции эндотелиальной функции, и можно рассчитывать, что уже в ближайшем будущем степень ЭД будет учитываться при подборе адекватной терапии СД 2 типа и его сосудистых осложнений.

До недавнего времени отдельного класса эндотелиопротекторных препаратов не существовало, в качестве средств, способных корригировать ЭД, рассматривали лекарственные препараты других классов, обладающие подобными плейотропными эффектами: нитраты, статины, ингибиторы АПФ и ингибиторы рецепторов А II, диуретики (в частности индапамид), блокаторы кальциевых каналов.

Следует отметить, что система синтеза и высвобождения NO эндотелием обладает значительными резервными возможностями, однако потребность в постоянном стимулировании его синтеза приводит к истощению субстрата NO — L-аргинина, восполнить который призван новый класс эндотелиопротекторов — донаторов NO.

В 2009 году V. Vai и соавт. представили результаты метаанализа 13 рандомизированных исследований, выполненных в целях изучения эффекта перорального приема L-аргинина на функциональное состояние эндотелия. Метаанализ показал, что пероральный прием L-аргинина даже короткими курсами улучшает функцию эндотелия по сравнению с показателем при приеме плацебо.

Первым препаратом L-аргинина, появившимся на украинском фармацевтическом рынке Украины, был Тивортин®. Он успешно применяется в отечественной клинической практике в течение нескольких лет и подтвердил свою эффективность в ряде клинических исследований. Начинать лечение обычно рекомендуется с раствора Тивортин® внутривенно капельно, особенно при острых состояниях и выраженной декомпенсации, с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата Тивортин® аспаратат.

Большой практический интерес представляет комплексное лечение ЭД при СД, когда сахароснижающая терапия будет сочетаться с применением других препаратов-корректоров нарушений функций эндотелия и нефармакологическими методами улучшения эндотелиальной функции. Будущее за превентивными мерами, которые оказывают опосредованное позитивное влияние на эндотелиальную функцию.

Список литературы находится в редакции.



Таблица. Функции эндотелия в норме и патологии

Функции эндотелия	Гормоны (факторы) эндотелия, обеспечивающие данную функцию	Маркеры дисфункции эндотелия
Регуляция тонуса сосудов	• Сосудорасширяющие — оксид азота (NO), простаглицлин, брадикинин • Сосудосуживающие — эндотелин-1, ангиотензин II, простагландины H ₂ и G ₂	Нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов
Регуляция проницаемости сосудов	Свободные радикалы: оксид азота (NO), анион супероксида (O ²⁻), анион пероксинитрита (OONO [*]) Протеинкиназа С	Повышение проницаемости сосудов: отек, альбуминурия, миграция липопротеидов под интиму сосуда
Регуляция свертываемости крови	• Про- и антитромботические факторы — тромбомодулин, фактор фон Виллебранда, гепарин-сульфат протеогликан • Активаторы и ингибиторы фибринолиза — тканевой активатор плазминогена (t-PA), ингибитор тканевого активатора плазминогена-1 (РАМ)	Гиперкоагуляция, тромбообразование
Адгезия лейкоцитов	Е-селектин, Р-селектин, внутриклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1), молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1)	Повышенная адгезивность клеток крови
Ремоделирование сосудов	Тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста Р, фактор роста фибробластов	Миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, накопление внеклеточного матрикса