

Прогностическая роль эндотелиальной дисфункции при кардиоваскулярной патологии

Т.С. Романенко, М.Г. Омеляненко, А.В. Концевая¹

Ивановская государственная медицинская академия, Иваново, Россия; ¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия

Endothelial dysfunction prognostic role in cardiovascular pathology

T.S. Romanenko, M.G. Omelyanenko, A.V. Kontsevaya¹

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia; ¹State Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) усиливает воздействие патогенетических факторов риска (ФР) поражения сосудов и напрямую связана с механизмами развития атеросклероза и его осложнений. Для уточнения прогностической роли ЭД был выполнен сравнительный анализ работ по этому вопросу с использованием различных методов оценки эндотелиальной функции (ЭФ). Исследования, анализирующие ЭФ, продемонстрировали четкую взаимосвязь ЭД с различными клиническими исходами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В настоящее время основным методом определения вероятности развития различных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 5–10 лет у больных ССЗ и у лиц без клинической манифестации ССЗ, является оценка суммарного риска смерти. Можно предположить, что ЭД является независимым маркером атеросклеротического процесса даже при его субклиническом течении и может служить предвестником различных сердечно-сосудистых событий. Вероятно, эндотелий выступает в роли необходимого связующего звена между любым ФР и его отрицательным влиянием на сосудистую стенку. Оценка ЭФ может широко использоваться для динамического наблюдения за пациентами в качестве одного из показателей эффективности профилактических вмешательств, что предстоит подтвердить в ходе дальнейших научных исследований.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, прогнозирование риска.

Endothelial dysfunction (ED) amplifies the effects of vascular risk factors (RF), and is directly linked to pathogenetic mechanisms of atherosclerosis and its complications. To clarify ED prognostic role, a review of relevant studies was performed. ED interrelation with various clinical outcomes of cardiovascular disease (CVD) was demonstrated. At the moment, the main method of 5-10-year CVD risk assessment in CVD patients and asymptomatic individuals is evaluation of total mortality risk. ED could be an independent marker of atherosclerosis, including its subclinical course, and a predictor of various CVD events. Endothelium may link various RF and their damaging effect on vascular wall. Future studies will confirm whether endothelial function assessment could be used for dynamic follow-up of CVD patients, as a measure of prevention effectiveness.

Key words: Endothelial dysfunction, cardiovascular disease, risk assessment.

В настоящее время известно, что эндотелий сосудов является динамически изменяющейся системой, структурные и функциональные свойства которой тесно связаны с многочисленными локальными и системными стимулами. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) усиливает воздействие патогенетических факторов риска (ФР) поражения сосудов и напрямую связана как с механизмами развития атеросклероза, так и его осложнений [1,2].

К механизмам ЭД, приводящим к атерогенезу, относятся: изменения сосудистой реактивности и вазоспазм [3]; повышение проницаемости интимы для липопротеинов (ЛП); накопление мононуклеарных лейкоцитов и образование “пенистых” клеток [4]; изменение регуляции роста клеток сосудов – пролиферация гладкомышечных клеток, снижение регенерации эндотелиоцитов, апоптоз [3]; нарушение баланса факторов гемостаза и ан-

титромбоза [5]. Ведущими патофизиологическими механизмами ЭД, способствующими атерогенезу, являются активация цитокинов и эндотоксинов, инфицирование вирусами, повышенное гликозилирование при сахарном диабете (СД) и старении, гипергомоцистеинемия, гиперхолестеринемия (ГХС), курение, окисление ЛП и их компонентов, нарушение ламинарного тока крови [1].

Предполагают, что ЭД опережает структурную перестройку сосуда и клиническую симптоматику атеросклероза, что наиболее четко проявляется в коронарных артериях (КА) при ишемической болезни сердца (ИБС) и остром коронарном синдроме [6]. Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) регистрировали у пациентов с ФР развития атеросклероза, а у лиц с ангиографически неизменными и малоизмененными артериями в ответ на эндотелий-зависимые стимулы в ряде случаев происходила вазоконстрикция [2]. На начальных стадиях коронарного атеросклероза сосудодвигательная функция эндотелия прогрессивно ухудшалась вследствие селективного нарушения вазодилатации при ГХС до полной потери ЭЗВД в артериях с ангиографически определяемым атеросклерозом [1,10]. Это предполагает потенциальную возможность для использования маркеров ЭД в качестве предикторов развития атеросклероза.

ЭД – маркер сердечно-сосудистых событий

Для уточнения прогностической роли ЭД был проведен сравнительный анализ работ по этому вопросу с использованием различных методов оценки функции эндотелия (ФЭ) [7]. Исследования, оценивающие вазореактивность КА во время коронароангиографии (КАГ), продемонстрировали четкую взаимосвязь ЭД с различными клиническими исходами сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). На выборке 73 пациентов, подвергшихся ортотопической трансплантации сердца с отсутствием исходных стенозов КА > 50 % диаметра, при мультивариантном анализе было выявлено, что ЭД является предиктором серьезных сердечных событий при среднем сроке наблюдения за участниками исследования 32 месяца [8]. В отличие от предыдущей работы было проведено исследование на обычной когорте 157 пациентов с наличием ангиографически подтвержденного коронарного атеросклероза (срок наблюдения 28 месяцев) [9]. В этом исследовании у пациентов с отсутствием или наличием легкой ЭД такие сердечные события, как смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда (ИМ) и коронарная реваскуляризация не наблюдались. При анализе прогностической значимости выраженной коронарной ЭД методом логистической регрессии было показано, что она явилась независимым предиктором неблагоприятных сердечных событий, даже при отсутствии детализации результатов. В работе использовались

такие альтернативные маркеры, как стрессовые тесты, фракция выброса (ФВ), внутрисосудистое ультразвуковое (УЗ) исследование и количество пораженных атеросклерозом КА, обнаруженных при КАГ.

Исследование с более длительным сроком наблюдения (в среднем 7,7 лет) и использованием аналогичной методики оценки ФЭ было проведено на выборке 147 пациентов [10]. В нем также была продемонстрирована более высокая частота кардиоваскулярных событий: внезапная смерть, нестабильная стенокардия (НС), ИМ, реваскуляризация и ишемический инсульт у пациентов с нарушенной коронарной вазореактивностью в ответ на введение ацетилхолина или нитроглицерина, что свидетельствует о прогностической роли ЭД в зависимости от степени выраженности коронарной патологии. Подобные результаты были получены группой исследователей, которые также включили в свой мультивариантный анализ ФВ [11]. Применяя подобную методику оценки ФЭ, но без использования других методов визуализации был проведен ретроспективный анализ на когорте, состоящей из 503 пациентов с отсутствием на КАГ выраженной коронарной патологии, в котором показано, что ЭД является независимым предиктором цереброваскулярных событий [8].

Ряд исследователей для оценки периферической ФЭ с целью подтверждения ее прогностической значимости использовали венозную плетизмографию. В группе 225 пациентов с артериальной гипертонией (АГ) по окончании периода наблюдения (в среднем 31,5 месяца), наиболее часто сердечно-сосудистые события развивались у лиц с незначительным изменением кровотока в ответ на введение ацетилхолина [12]. В течение среднего периода наблюдения 4,5 года были получены подобные результаты у 276 пациентов с наличием коронарного атеросклероза [13], при этом обнаружено, что изменения не зависят от числа пораженных КА. Однако, несмотря на то, что при помощи оценки коронарной реактивности или венозной окклюзирующей плетизмографии в ответ на введение в кровеносной русло различных агентов может быть получена существенная прогностическая информация, эти методы являются инвазивными и не могут быть широко использованы в клинической практике, особенно для динамического наблюдения за больными.

Учитывая то, что атеросклероз является системным процессом, в качестве альтернативного метода в настоящее время используют оценку ФЭ периферических сосудов, предполагая, что полученные результаты аналогичны изменениям в КА [14]. Одним из таких методов является проба с реактивной гиперемией (ПРГ) плечевой артерий (ПА), более адекватно отражающая оксид азота (NO)-синтетическую ФЭ, чем венозная плетизмо-

рафия [15]. Одно из существенных ограничений широкого использования ПРГ в клинической практике — отсутствие критериев ее стандартизации. В настоящее время предпринимаются попытки модификации классической ПРГ [16] с изменением временных и количественных параметров стимула, вызывающих эндотелий-зависимые и эндотелий-независимые изменения диаметра ПА для получения более достоверных результатов и их сравнительной интерпретации [17,18]. Немногочисленные подобные работы, выполненные на небольших когортах испытуемых, свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в этом направлении.

Поскольку известно, что ЭЗВД ПА коррелирует с коронарной вазореактивностью [19], то при выполнении проб ожидают получить прогностическую значимость ЭД [20]. Однако в сравнительных исследованиях были получены противоречивые результаты. Продемонстрировано, что снижение ЭЗВД ПА является независимым предиктором кардиоваскулярных событий у 187 пациентов с периферическими заболеваниями артерий, как в краткосрочном прогнозе (30 дней) после хирургических сосудистых вмешательств, так и в более длительные сроки (средний период наблюдения 390 дней) [21,22]. Исследование, выполненное на когорте, состоящей из 131 пациента с атеросклерозом периферических сосудов и средним периодом наблюдения 23 месяца, подтвердило дополнительную прогностическую значимость ФЭ в сочетании с оценкой пресорного индекса “лодыжка-плечо”, полученного в результате проведения пробы с использованием УЗ доплерографии [23]. Примечательно, что по результатам этого исследования, уровень сердечно-сосудистого риска по Фремингемской шкале не вошел в число независимых предикторов развития кардиоваскулярных событий.

Аналогичные результаты относительно показателей ЭЗВД были получены на выборке, состоящей из 400 женщин в постменопаузе, страдающих артериальной гипертонией (АГ) и исходно имеющих признаки ЭД [24]. Общей особенностью этих исследований с применением неинвазивной технологии оценки ФЭ явилось то, что ни в одном из них не использовались другие методы визуализации, позволяющие стратифицировать сердечно-сосудистый риск.

В отличие от предыдущих исследований, была выполнена работа с участием 75 пациентов с наличием ангиографически выявленных стенозов КА > 30 % диаметра; по результатам мультивариантного анализа прогностическая значимость показателей ЭЗВД отсутствовала [25]. С использованием разнообразных метаболических тестов, стрессовых методик, ультразвуковой оценки атеросклеротических бляшек и толщины интима-медиа (ТИМ) сонных артерий (СА) в исследовании на выборке из 152 пациентов с заболеваниями КА было про-

демонстрировано, что ЭД и наличие выраженного атеросклероза СА являются независимыми предикторами развития таких сердечно-сосудистых событий, как смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, коронарная реваскуляризация, НС, инсульт, транзиторная ишемическая атака и каротидная эндартерэктомия [26]. Опубликованные недавно результаты работы с участием 444 пациентов с риском развития сердечно-сосудистых событий в течение среднего срока наблюдения 24 месяца, свидетельствуют о том, что достоверными предикторами сердечно-сосудистой смерти явились ТИМ СА и масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), а не ЭЗВД [20]. Однако обращает на себя внимание тот факт, что в подгруппе пациентов с ишемией миокарда по результатам стресс-теста показатели ФЭ подтвердили свое прогностическое значение. Несмотря на большой размер выборки участников исследования, представленные результаты не могут быть экстраполированы на популяционный уровень, исходя из особенностей контингента обследованных лиц: ~ 75 % лиц когорты составили пациенты с нарушением функции почек, из которых значительная часть находилась на гемодиализе и/или им была выполнена трансплантация почек. 14 % пациентов выборки имели тяжелую коронарную патологию, не подлежащую оперативному лечению. Вероятно, все эти пациенты имели большую вероятность наличия атеросклероза и гипертрофии ЛЖ, чем в целом в популяции. Соответственно, можно предположить, что и уровень сердечно-сосудистого риска этих участников исследования был более высок, чем полученный при оценке с помощью Фремингемского алгоритма. С позиции активной первичной профилактики, раннее выявление ЭД, предшествующей появлению симптомов заболевания, в первую очередь может оказаться полезным для лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском и с отсутствием структурной патологии, такой как стойкое увеличение ТИМ СА и ММЛЖ [7].

Таким образом, оценка ФЭ периферических артерий может представлять дополнительный критерий для стратификации риска у пациентов с вероятностью развития сердечно-сосудистых событий, после того как стандартизованные и воспроизводимые технологии диагностики периферической ЭД станут доступными в широкой клинической практике [27].

Место ЭД в стратификации сердечно-сосудистого риска

В настоящее время основным методом определения вероятности развития различных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 5–10 лет у больных, уже имеющих ССЗ и у лиц без клинической манифестации ССЗ, является оценка суммарного риска смерти [28]. Несмотря на то, что разнообразные модификации специально разработанных шкал

для различных популяций являются упрощенными и широко используемыми клиническими инструментами по оценке кардиоваскулярного риска у лиц среднего возраста, признано, что не всех пациентов с высокой вероятностью ССЗ можно идентифицировать с их помощью [29,30]. У значительного числа пациентов с высоким уровнем кардиоваскулярного риска традиционные ФР атеросклероза могут отсутствовать [31]. В связи с этим, было предложено оценивать новые биомаркеры сердечно-сосудистого риска.

В последние годы много внимания уделяется С-реактивному белку (СРБ) как показателю системного воспаления и предполагаемому биологическому предиктору развития атеросклероза [32]. Возможно, что ЭД также может являться независимым маркером атеросклеротического процесса даже при его субклиническом течении [16] и может служить предвестником различных сердечно-сосудистых событий [19,20,37]. Сейчас при определении уровня сердечно-сосудистого риска с помощью оригинальных шкал “новые” маркеры не принимаются во внимание; в последнее время активно изучается их значение как потенциально-го дополнения к скрининговым программам среди населения в рамках первичной профилактики [33]. Некоторыми исследованиями установлено, что нарушение ФЭ вследствие сниженной биодоступности NO связано с наличием различных “традиционных” факторов сердечно-сосудистого риска: артериальная гипертония [12,34,35], ГХС [36,37], сахарный диабет (СД) [38], курение [39] и возраст [40]. У лиц с неизменными КА была обнаружена связь между состоянием эндотелия и уровнем СРБ в подгруппе участников исследования с ЭД [41]. Однако существуют работы, показывающие отсутствие четкой взаимосвязи между уровнем сердечно-сосудистого риска и ФЭ у практически здоровых индивидуумов [33,42]. В исследовании на когорте из 1154 здоровых мужчин установили, что функциональное состояние эндотелия, определяемое в ПРГ, не коррелировало с уровнем СРБ в плазме крови, и было слабо взаимосвязано с наличием традиционных ФР – артериальным давлением (АД), возрастом и уровнем сердечно-сосудистого риска по Фремингемской шкале в одновариантном анализе и связано только с систолическим АД в мультивариантном анализе. Однако была получена слабая корреляция между уровнем СРБ и ФЭ в подгруппе пациентов с тяжелой ЭД и активным курением [42].

В другом крупном исследовании, включающем 500 здоровых лиц, мультивариантный анализ не обнаружил взаимосвязи между липидными параметрами, величиной АД и ЭЗВД, хотя самыми сильными детерминантами оказались мужской пол и курение [43]. На когорте из 326 молодых индивидуумов продемонстрирована слабая корреляция

между содержанием ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами и ЭЗВД в некоторых подгруппах, но не получено никаких взаимосвязей между показателями ФЭ и стандартными ФР [17]. Данные результаты не исключают роли ЭД как особого маркера сердечно-сосудистого риска, но диктуют необходимость поиска и других причин, влияющих на этот процесс, а также целесообразность динамической оценки ЭЗВД с целью идентификации раннего развития коронарной патологии [42].

Связь между кардиоваскулярными ФР и атеросклерозом хорошо известна, однако механизмы, через которые ФР вызывают развитие заболеваний и приводят к сердечно-сосудистым осложнениям (ССО), до конца не ясны. Есть наблюдения, что у определенных индивидуумов, даже несмотря на наличие множественных ФР атеросклероза, патологические изменения в сосудах отсутствуют [27]. В настоящее время получены данные, позволяющие считать, что вероятность развития ЭД зависит от числа ФР ССЗ, имеющихся у конкретного пациента [43]. Возможно, эндотелий служит необходимым связующим звеном между любым ФР и его отрицательным влиянием на сосудистую стенку. Многие из этих ФР, включая гиперлипидемию, АГ, СД и курение связаны с повышенной продукцией разновидностей активного кислорода [44]; реагируя с NO, эндоперекиси могут снижать его накопление и вызывать клеточное повреждение [45]. Таким образом, ЭД может рассматривать как “окончательный риск факторов риска”, указывающий на существование специфической атерогенной среды [27] и, вероятно, как “барометр” сосудистого здоровья, который объединяет суммарный эффект от воздействия всех ФР и свойственных им защитных механизмов [46].

ЭД как “мишень” лечебных вмешательств по профилактике ССО

Значительный прогресс в профилактике ССЗ может быть достигнут за счет модификации традиционных ФР атерогенеза. Установлено, что при коррекции факторов сердечно-сосудистого риска путем медикаментозной терапии статинами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, достоверно снижается сердечно-сосудистая смертность и улучшается ФЭ [47]. После проведения антигипотензивной терапии у женщин в постменопаузе увеличение ЭЗВД является отражением улучшения клинических исходов [24]. Увеличение ЭЗВД имеет более раннюю прогностическую значимость, чем структурная перестройка сосудистого русла – состояние атеросклеротической бляшки, ТИМ СА [26]. В настоящее время активно разрабатываются немедикаментозные методы коррекции ЭД с использованием различных программ физической реабилитации, что, вероятно, позволит снизить число ССО [49]. Несмотря на то,

что терапевтическое воздействие на ФЭ не всегда улучшало прогноз у части пациентов [50], оценка ее может широко использоваться для динамического наблюдения за пациентами в качестве одного из маркеров эффективности профилактических вмешательств, что предстоит подтвердить в ходе дальнейших научных исследований. Такой маркер ЭД, как число десквамированных эндотелиоцитов, оказался наиболее значимой частью прогностической модели развития коронарных осложнений при интервенционных вмешательствах у больных ИБС наряду с такими предикторами, как длительность заболевания и морфология коронарного русла, что является еще одним свидетельством высокой клинической значимости оценки состояния эндотелия для определения прогноза у пациентов на фоне активных корректирующих медицинских вмешательств [51].

Таким образом, учитывая, что ЭД, вероятно, является одним из самых ранних проявлений атеросклероза, у пациентов с ССЗ концепция ранней оценки ФЭ может оказаться полезным прогностическим подходом [52]. Воздействие на ЭД, также как и коррекцию традиционных

ФР, можно рассматривать первичной терапевтической целью в профилактике заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Подобная терапевтическая стратегия предполагает необходимость использования доступного, малотравматичного, простого, воспроизводимого и недорогого диагностического метода, который позволил бы идентифицировать пациентов для проведения необходимых медицинских вмешательств. Необходимо получить прямые неоспоримые доказательства того, что улучшение ФЭ ведет к снижению ССЗ и смертности [27]. Достигнутые на данный момент результаты неоднозначны, что подчеркивает необходимость проведения тщательно организованных, больших проспективных, многоцентровых исследований с широкими критериями включения для окончательного решения вопроса, является ли ЭД дополнительным ФР в развитии атеросклероза, и насколько будет рациональна ранняя оценка ФЭ в реальной клинической практике для верификации пациентов, в первую очередь нуждающихся в активных профилактических мероприятиях [23,42].

Литература

1. Зотова И.В., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. Кардиология 2002; 4: 58–67.
2. Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, et al. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. Circulation 2003; 107: 2805–9.
3. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. J Pathol 2000; 90: 244–54.
4. HuSheng Q. Nitric oxide synthase gene therapy reduced adhesion molecule expression and inflammatory cell infiltration in carotid arteries of cholesterol-fed rabbits. Circulation. 1999; 99: 2979–82.
5. Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца. Тер архив 2003; 3: 84–6.
6. Bogaty P, Hackett D, Davies G, et al. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. Circulation 1994; 90: 5–11.
7. Mancini GBJ. Vascular structure versus function: is endothelial dysfunction of independent prognostic importance or not? JACC 2004; 43: 624–8.
8. Hollenberg SM, Klein LW, Parrillo JE, et al. Coronary endothelial dysfunction after heart transplantation predicts allograft vasculopathy and cardiac death. Circulation 2001; 104: 3091–6.
9. Suwaidi JA, 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.
10. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000; 101: 1899–906.
11. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. Circulation 2002; 106: 653–8.
12. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation 2001; 104: 191–6.
13. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation 2001; 104: 2673–8.
14. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115–26.
15. Eskurza I, Seals DR, DeSouza CA, Tanaka H. Pharmacologic versus flow-mediated assessments of peripheral vascular endothelial vasodilatory function in humans. Am J Cardiol 2001; 88: 1067–9.
16. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–5.
17. Leeson P, Thorne S, Donald A, et al. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. Heart 1997; 78: 22–7.
18. Agewall S, Whalley GA, Doughty RN, et al. Handgrip exercise increases postocclusion hyperaemic brachial artery dilatation. Heart 1999; 82: 93–5.
19. Takase B, Uehata A, Akima T, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. Am J Cardiol 1998; 82: 1535–8.
20. Fathi R, Haluska B, Isbel N, et al. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. JACC 2004; 43: 616–23.
21. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. Circulation 2002; 105: 1567–72.
22. Gokce N, Keaney JF, Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. JACC 2003; 41: 1769–75.
23. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiarello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease. Additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. Circulation 2003; 108: 2093–8.

24. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *JACC* 2002; 40: 505–10.
25. Neunteufl T, Heher S, Katzschlager R, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86: 207–10.
26. Chan SY, Mancini GBJ, Kuramoto L, et al. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *JACC* 2003; 42: 1037–43.
27. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168–75.
28. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. *Кардиоваск тер профил* 2004; 3(4): 4–11.
29. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.
30. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, et al, for the CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180–7.
31. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999; 100: e20–8.
32. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959–65.
33. Grewal J, Chan S, Frohlich J, et al. Assessment of novel risk factors in patients at low risk for cardiovascular events based on Framingham risk stratification. *Clin Invest Med* 2003; 26(4): 158–65.
34. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22–7.
35. Perticone F, Ceravolo R, Maio R, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelium-dependent vasodilation in never-treated hypertensive patients. *Hypertension* 1998; 31: 900–5.
36. Creager MA, Cooke JP, Mendelson ME, et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessel in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228–34.
37. Омеляненко М.Г. Клинико-патогенетическое и диагностическое значение эндотелиальной дисфункции при ишемической болезни сердца у женщин молодого и среднего возраста. Автореф докт мед наук. Иваново 2004.
38. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, et al. Impaired endothelium-dependent coronary arterial vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2510–6.
39. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilation function. *Circulation* 1995; 92: 1094–100.
40. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995; 91: 1981–7.
41. Schindler TH, Hornig B, Buser PT, et al. Prognostic value of abnormal vasoreactivity of epicardial coronary arteries to sympathetic stimulation in patients with normal coronary angiograms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 495–501.
42. Verma S, Wang CH, Lonn E, et al. Cross-sectional evaluation of brachial artery flow-mediated vasodilation and C-reactive protein in healthy individuals. *Eur Heart J* 2004; 25: 1754–60.
43. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *JACC* 1994; 24: 1468–74.
44. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840–4.
45. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 426–35.
46. Vita JA, Keaney JF, Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002; 106: 640–2.
47. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *JACC* 2000; 35: 60–6.
48. Daniel JG, Jennifer HW, Andrew M, et al. Exercise-induced improvement in endothelial factors: pooled analysis of diverse patient populations dysfunction is not mediated by changes in CV risk. *AJP – Heart* 2003; 285: 2679–87.
49. Маргазин В.А., Носкова А.С. Физическая реабилитация и ЭД при ишемической болезни сердца. *Кардиоваск тер профил* 2006; 5(1): 95–9.
50. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation* 2003; 108: 2049–53.
51. Арсеничева О.В. Клиническое и прогностическое значение маркеров эндотелиальной дисфункции в развитии коронарных осложнений при проведении интервенционных вмешательств у больных с ишемической болезнью сердца. Автореф канд мед наук. Иваново 2006.
52. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546–9.

Поступила 02/11–2007