

УДК 616.12-005.4:611.018.74

## СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У ЛИЦ С ФАКТОРАМИ РИСКА И БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*В.А. Невзорова, В.Б. Шуматов, О.В. Настрадаин, Н.В. Захарчук*

Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

*Ключевые слова: эндотелий, стенокардия, артериальная гипертензия, ультразвуковая доплерография.*

Эндотелий сосудов сегодня рассматривается и в качестве активного эндокринного органа, он синтезирует субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга. Приведены данные литературы и результаты собственных исследований дисфункции эндотелия у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Показано, что уже на стадии факторов риска снижается продукция оксида азота и увеличивается выработка эндотелием вазопрессора эндотелина-1. При ишемической болезни сердца происходит усугубление степени эндотелиальной дисфункции, которая проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации. Наиболее защищенным представляется мозговой кровоток: значимое изменение средней скорости движения крови и индексов периферического сосудистого сопротивления наблюдается здесь только при артериальной гипертензии III степени.

В последние десятилетия значительно расширились знания о биологии и физиологии сосудистой стенки. Была доказана важная регуляторная роль эндотелия в поддержании сердечно-сосудистого гемостаза [4]. Сосудистый эндотелий, занимающий положение между циркулирующей кровью и тканями организма, способен реагировать на изменения в физическом, химическом и гуморальном окружении продукцией биологически активных веществ, определяющих в конечном итоге тонус нижележащих гладкомышечных клеток [12].

Биологическая роль эндотелия далеко не исчерпывается его транспортными и барьерными функциями, хотя, безусловно, с ними связана [1, 25]. Сегодня он рассматривается в качестве активного эндокринного органа, диффузно рассеянного по всем тканям. Эндотелий синтезирует субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга [2, 22].

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из важнейших медицинских и социальных проблем современного общества. Особую актуальность для проблемы ишемической болезни сердца (ИБС) представляют исследования патофизиологических механизмов сосудистых нарушений на этапе факторов риска ее возникновения, в частности при наличии артериальной гипертензии (АГ).

АГ, с одной стороны, является наиболее распространенным фактором риска сосудистых катастроф, а с другой рассматривается в качестве наиболее модифицируемого показателя популяционного риска. К сожалению, достижение в результате антигипертензивной терапии целевых уровней артериального давления не в полной мере устраняет проявления эндотелиальной дисфункции – одного из ведущих пусковых механизмов каскада кардиоваскулярных событий [5, 9].

В то же время регуляция внутричерепной гемодинамики, в отличие от коронарного кровотока, осуществляется через относительно обособленные бассейны внутримозговых артерий при участии гематоэнцефалического барьера и имеет ряд анатомо-физиологических особенностей, присущих только этому региону сосудистого русла. Действие данной регуляторной системы основано на автоматическом механизме [10, 15]. При возникновении АГ развивается эндотелиальная дисфункция, которая препятствует адекватной регуляции мозгового кровотока и может стать предиктором мозговых катастроф [13, 30].

Изучение дисфункции эндотелия у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также у больных ИБС и АГ является важной клинической проблемой, особенно с точки зрения возможности ее коррекции теми или иными методами в зависимости от степени выраженности факторов риска и тяжести заболевания.

Эндотелий является наиболее функционально активным компонентом сосудистой стенки не только вследствие его расположения на границе кровотока, но и благодаря способности вырабатывать различные медиаторы, регулирующие тонус сосудов, процессы роста, функции тромбоцитов и коагуляцию [11, 19].

В настоящее время сформировалось представление о дисфункции эндотелия, под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими важнейшие физиологические функции сосудистой стенки [21, 33]. Эндотелиальная дисфункция – это, прежде всего, дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных и антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой. При этом механизм их окончательной реализации неясен [3, 35, 39].

Эндотелий является одновременно мишенью и медиатором сердечно-сосудистой патологии, изменение его функций наблюдают уже на ранних стадиях

заболеваний [7, 21]. Следовательно, разработка диагностических тестов, отражающих ранние изменения сосудов, позволяет рассматривать их одновременно и в качестве маркеров эффективной диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, и в качестве средств мониторинга лечебно-профилактических мероприятий.

Одним из способов регистрации сосудодвигательной активности эндотелия является метод визуализации просвета плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения. Неинвазивная детекция эндотелиальной дисфункции на плечевой и бедренной артериях была впервые описана в 1992 г. в работах D. Celermajer et al. [27], но пока не получила достаточно широкого распространения в клинической практике, хотя может оказаться удобным методом мониторинга функции эндотелия в ходе медикаментозного лечения.

Изучение функции эндотелия проводится посредством ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Этот метод дает представление об изменении диаметра сосуда и скорости кровотока в ответ на увеличенное давление потока крови – эндотелийзависимая вазодилатация в сопоставлении с эндотелийнезависимой вазодилатацией под влиянием нитроглицерина.

Кровообращение плеча и предплечья человека считается адекватной моделью для исследования функционального состояния артерий крупного и среднего диаметра *in vivo*. Кроме того, отмечена тесная корреляция между эндотелиальной функцией коронарных и периферических артерий. Дилатация плечевой артерии в ответ на изменение напряжения сдвига, как было показано, высоковоспроизводима, и ее результаты сопоставимы с результатами инвазивного тестирования (ангиографии) коронарных артерий. Неинвазивность метода оценки эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации позволяет постоянно анализировать функцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью, осложнившейся ИБС, и в динамике, отслеживать эффективность лечения.

Изменения показателей регионарной гемодинамики на фоне нагрузочных проб отражают, по сути, компенсаторно-приспособительные реакции, направленные либо на возвращение интенсивности кровотока к исходному уровню, что характерно для стимулов физической природы, либо на приспособление к новым условиям функционирования, что характерно для стимулов химической природы [41].

Однако хорошо известно, что между физиологическими и патологическими категориями часто не удается определить четкой грани. Это обусловлено тем, что при многократной повторяемости той или иной адаптационной реакции приспособительное явление постепенно переходит в патологический процесс. Поэтому единственным логическим инструментом правильной оценки функционального состояния центральной и регионарной гемодинамики является рациональный анализ и синтез инструментальных и

лабораторных данных с позиций клинической физиологии [4, 6].

Функции эндотелия складываются как баланс противоположно действующих начал: усиление–ослабление сосудистого тонуса, агрегация–деагрегация клеток крови, пролиферация–антипролиферация сосудистых клеток. В каждом случае результат определяется увеличением или снижением интенсивности синтеза соответствующих химических субстанций, между которыми существуют строгая зависимость и равновесие. Сформировалось представление о дисфункции эндотелия, под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы [8, 22].

Несмотря на большое количество работ в этой области, механизмы, лежащие в основе сниженных вазодилатирующих реакций при ИБС, пока изучены недостаточно. Неясно, является ли это результатом снижения высвобождения из эндотелия или усиленного распада дилатирующих субстанций, снижения выраженности реакции гладкомышечных клеток на них или же увеличенной продукцией констрикторных агентов [20, 29, 34].

Поскольку точность изучения явлений зависит от полноты их охвата, нами была предпринята попытка системного подхода к анализу сосудистой регуляции. Для этого проведено комплексное исследование процессов вазодилатации и вазоконстрикции периферических артерий на основе вазоактивных проб с гиперемией и нитроглицерином, определения функционального состояния мозгового кровообращения, а также определения эндотелийзависимых лабораторно-биохимических показателей сосудистого эндотелия (оксид азота и эндотелин-1).

Имеются многочисленные сведения о дисфункции эндотелия у больных с семейной гиперхолестеринемией, гипертонической болезнью, сахарным диабетом, коронарным атеросклерозом [22]. Однако в доступной литературе мы не нашли работ, посвященных исследованиям сосудодвигательной функции эндотелия у молодых мужчин и женщин, имеющих низкий риск развития ССЗ. Согласно шкале SCORE, отражающей 10-летний фатальный прогноз ССЗ, риск в данной группе составляет 2 % для мужчин и 1 % для женщин. Учитывая, что описанная группа обследованных имеет низкий риск ИБС, представляет определенный интерес изучение у них особенностей местных сосудистых реакций, метаболической функции эндотелия и сравнение полученных данных с таковыми у пациентов, страдающих ИБС.

Нами на в группе здоровых добровольцев (табл. 1) были получены результаты, совпадающие с данными других исследователей: вызванная потоком дилатация составила в среднем 14,9 % (95 % доверительный интервал – 11,8–18,0 %), что свидетельствует о функциональной состоятельности эндотелия [11, 24].

У здоровых молодых мужчин и женщин без факторов риска ИБС реакция артерий на эндотелийзависимые

Таблица 1

Ультразвуковые и доплерографические показатели сосудодвигательной функции эндотелия сосудов у здоровых и лиц с факторами риска развития ИБС

Показатель	Контроль						Факторы риска					
	мужчины		женщины		общие		мужчины		женщины		общие	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ
КИ/М, мм	0,56	0,54–0,58	0,55	0,53–0,57	0,56	0,53–0,57	0,58	0,56–0,60	0,58	0,55–0,61	0,58	0,55–0,61
D <sub>0</sub> , мм	3,90	3,87–3,93	3,90	3,70–4,10	3,90	3,60–4,20	3,90	3,60–4,20	4,00	3,80–4,20	3,90	3,60–4,20
V <sub>0</sub> , м/сек	0,64	0,63–0,65	0,64	0,62–0,66	0,64	0,62–0,66	0,67	0,65–0,69	0,65	0,63–0,68	0,66	0,63–0,69
τ <sub>0</sub> , дин/см <sup>2</sup>	32,82	30,94–35,66	32,82	32,20–33,44	32,82	31,43–34,21	34,36	32,86–35,86	32,5	31,91–33,10	33,8	31,90–35,7
ЭЗВД, %	12,20	11,75–12,67	17,40	16,73–18,03	14,90	11,80–18,00	8,20	7,43–8,97	9,30	8,83–9,77	8,90	8,39–9,4
ΔV при РГ, %	162,0	150,0–173,9	170,0	160,2–179,8	166,0	150,1–179,8	181,0	171,4–190,6	184,0	175,3–192,7	183,0	171,5–192,7
τ <sub>1</sub> , дин/см <sup>2</sup>	76,64	73,60–79,67	75,94	72,85–79,40	76,01	72,85–79,66	86,63	81,62–91,64	84,90	79,90–89,86	85,75	79,90–91,62
К, усл. ед.	0,11	0,10–0,12	0,11	0,09–0,13	0,11	0,09–0,13	0,07	0,06–0,08	0,07	0,06–0,08	0,07	0,06–0,08
ЭНЗВД, %	16,80	16,63–16,97	16,90	15,40–18,40	16,90	15,30–18,50	15,60	14,60–16,60	15,90	15,00–16,80	15,70	14,60–16,80

Примечание. Здесь и в табл. 2: КИ/М – комплекс «интима–медия», D – диаметр плечевой артерии, V – скорость кровотока, τ – напряжение сдвига на эндотелии, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация, РГ – реактивная гиперемия, К – чувствительность к напряжению сдвига на эндотелии, ЭНЗВД – эндотелийнезависимая вазодилатация; здесь и в табл. 2–5: М – средняя арифметическая, ДИ – доверительный интервал.

стимулы статистически значимо различались: увеличение диаметра сосуда было выше у женщин (табл. 1). Считают, что это связано с гормональными сдвигами, происходящими в течение менструального цикла. По данным М. Hashimoto et al. [31], увеличение диаметра сосуда в ответ на изменение кровотока было наименьшим в лютеиновую фазу, когда уровень эстрадиола минимальный, и совпадало с тактовым у мужчин. Эндотелийзависимая вазодилатация возрастала в фолликулярную фазу, в которую и было проведено наше исследование.

В группе низкого риска по развитию ССЗ мы обнаружили неадекватный ответ плечевой артерии на гемодинамический удар. Так, при пробе с гиперемией дилатация артерии здесь развивалась реже, чем в контрольной группе (табл. 1). По нашему мнению, такая сосудистая реакция может быть объяснена срывом местных сосудистых адаптационно-компенсаторных механизмов, не последнюю роль в которых играет эндотелий. Еще с меньшей частотой дилатация плечевой артерии развивалась у пациентов с ИБС. Так, процент изменения диаметра плечевой артерии к исходному при стабильной стенокардии оказался значимо меньше контрольных показателей (табл. 2). Данные изменения можно связать с потерей способности эндотелиальных клеток к синтезу вазодилаторных соединений в условиях гемодинамического стресса при ИБС.

Проведенное нами исследование свидетельствует о существенном снижении функциональной активности эндотелия в группах лиц с факторами риска и ИБС, что является лимитирующим фактором эффективности местной сосудистой регуляции.

Исследования последних лет показали, что при изменениях скорости кровотока, меняется просвет крупных артерий, они расширяются при увеличении кровотока, и суживаются при его уменьшении [5].

Эта регуляция диаметра сосудов является локальной: она не определяется ни нервными, ни гуморальными влияниями на тонус гладких мышц, и объясняется способностью эндотелиальных клеток воспринимать действующее на них со стороны текущей крови напряжение сдвига [2, 23].

Для того чтобы оценить сразу оба показателя, характеризующих эндотелийзависимую вазодилатацию – степень изменения скорости кровотока и степень изменения диаметра изучаемой артерии – было введено понятие «чувствительность артерии к напряжению сдвига на эндотелии» [11, 28]. Поскольку напряжение сдвига пропорционально произведению скорости кровотока на величину вязкости крови, повышение либо первого, либо второго показателя должно, увеличивая напряжение сдвига, вызывать расширение артерий.

Используя формулу, предложенную Пуазейлем, мы рассчитали напряжение сдвига на эндотелии и чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига. Последняя определяет, насколько идеальна регуляция диаметра артерии при изменении напряжения сдвига.

В нашем исследовании в группе низкого риска ССЗ напряжение сдвига на эндотелии в первые секунды гиперемии статистически значимо не отличалось от нормы. В то же время среднее значение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига в группе с факторами риска было значимо меньше, чем в контроле (табл. 1). Таким образом, при одинаковом увеличении сдвигового стимула в обеих группах, чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига и эндотелийзависимая вазодилатация были ниже у лиц, имеющих факторы риска развития ИБС.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что функциональная недостаточность эндотелия развивается задолго до клинической манифестации

Таблица 2

Ультразвуковые и доплерографические показатели сосудодвигательной функции эндотелия сосудов у пациентов со стабильной стенокардией напряжения и нестабильной стенокардией

Показатель	Стабильная стенокардия						Нестабильная стенокардия					
	мужчины		женщины		общие		мужчины		женщины		общие	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ
КИ/М, мм	0,65	0,58–0,72	0,66	0,59–0,73	0,65	0,58–0,73	0,78	0,73–0,83	0,79	0,74–0,83	0,79	0,73–0,83
D <sub>0</sub> , мм	4,00	3,70–4,30	4,00	3,60–4,40	4,00	3,60–4,40	4,10	3,90–4,30	4,10	3,90–4,30	4,10	3,90–4,10
V <sub>0</sub> , м/сек	0,66	0,63–0,69	0,66	0,64–0,68	0,66	0,63–0,69	0,69	0,65–0,73	0,70	0,66–0,74	0,70	0,65–0,74
τ <sub>0</sub> , дин/см <sup>2</sup>	33,0	31,08–34,92	33,0	31,45–34,65	33,00	31,09–34,92	33,0	31,16–34,84	34,14	32,50–35,78	33,48	31,17–35,78
ЭЗВД, %	6,81	6,37–7,25	6,78	6,27–7,30	6,80	6,27–7,36	6,08	5,50–6,68	6,11	5,41–6,81	6,1	5,42–6,81
ΔV при РГ, %	227,0	218,0–245,3	231,0	213,2–248,8	233,4	218,0–248,8	229,0	210,3–247,6	247,0	227,6–266,4	239,0	212,0–266,0
τ <sub>1</sub> , дин/см <sup>2</sup>	102,3	94,1–110,6	100,7	90,7–110,7	101,7	90,7–110,7	111,7	101,7–121,7	113,9	101,9–125,9	113,8	101,7–125,9
K, усл. ед.	0,03	0,03–0,04	0,03	0,03–0,04	0,03	0,03–0,04	0,03	0,02–0,03	0,03	0,02–0,03	0,03	0,02–0,03
ЭНЗВД, %	12,40	11,17–13,63	12,40	11,17–13,63	12,60	11,17–13,63	11,4	10,30–12,49	11,4	10,28–11,52	11,40	10,29–11,52

ИБС. Весьма вероятно, что нарушение его сосудодвигательной функции у лиц с факторами риска, в силу включения компенсаторных механизмов, долгое время не оказывает влияния на процесс местной сосудистой регуляции в покое.

Напротив, при ИБС изменение напряжения сдвига на эндотелии при реактивной гиперемии возрастает по мере усугубления тяжести заболевания, достигая максимальных значений при нестабильной стенокардии. Так, у пациентов со стенокардией увеличение скорости кровотока после временной окклюзии сосуда приводило к статистически значимому увеличению напряжения сдвига на эндотелии по сравнению с группой контроля. Среднее значение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига в группах лиц со стенокардией оказалось значимо меньше, чем в контроле (табл. 2).

Установленное в наших исследованиях значительное изменение напряжения сдвига на поверхности эндотелия при ИБС можно рассматривать как один из ведущих патогенетических компонентов эндотелиальной дисфункции. Рост напряжения сдвига может приводить к изменению равновесия в синтезе вазодилаторов и вазоконстрикторов с повышением активности последних [2, 25].

Для оценки функционального состояния гладкомышечного аппарата артериальной стенки использовали нитроглицерин. Выбор этого препарата в качестве фармакологического стимула не случаен. Являясь экзогенным донатором оксида азота, нитроглицерин, минуя эндотелий, непосредственно воздействует на гладкую мускулатуру сосудистой стенки, вызывая выраженное расширение как крупных, так и мелких сосудов [18, 35].

Выраженность нитроглицерининдуцированной вазодилатации в группе лиц с факторами риска не отличалась от контрольной, что свидетельствовало об адекватном функционировании гладкомышечных клеток

сосудистой стенки в исследуемых группах (табл. 1). У больных ИБС реакция сосудов на нитроглицерин была менее выражена, чем в контроле, причем степень ее снижения не зависела от формы стенокардии (табл. 2). Снижение эндотелийзависимой вазодилатации при ИБС, возможно, связано с морфологическими изменениями в сосудистой стенке и может быть результатом потери чувствительности гладких миоцитов к воздействию вазодилатирующих агентов. Кроме того, у пациентов с ИБС имеется отчетливая тенденция к утолщению комплекса «интима–медиа», при нестабильном течении ремоделирование сосудистой стенки прогрессирует, приводя к статистически значимому уменьшению просвета артерий.

Для исследования нитроксидпродуцирующей функции эндотелия анализировали суммарный уровень его метаболитов – NO<sub>n</sub><sup>-</sup> (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) – в плазме крови колориметрическим методом с помощью реактива Грейса.

Известно, что эндотелиальные клетки воспринимают изменения давления, скорости и объема кровотока, реагируя на них продукцией ряда вазоактивных веществ, которые условно можно отнести к классам вазоконстрикторов и вазодилаторов [23, 35]. Одним из проявлений эндотелиальной дисфункции является снижение выработки одного из вазодилаторов, оксида азота, и как следствие – нарушение способности артерий расширяться и обеспечивать увеличение кровотока [21, 31, 32]. Одновременно происходит гиперпродукция вазоконстрикторных агентов, таких как эндотелин-1.

Нами установлено статистически значимое снижение продукции оксида азота эндотелием у лиц с низким риском возникновения ССЗ. Однако уровень эндотелина-1 в плазме крови у пациентов с высоким риском возникновения сосудистых осложнений хотя и имел тенденцию к повышению, значимо не отличался от нормы (табл. 3). Таким образом, у лиц с низким

Таблица 3

Содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови у лиц с факторами риска и больных ИБС

Группа	NO <sub>x</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/л						
	мужчины		женщины		общее		
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	
Контроль	24,88	23,40–26,35	24,86	23,36–26,36	24,87	23,38–26,36	
Факторы риска	20,96	19,30–22,60	20,98	19,36–22,59	20,97	19,33–22,6	
Стабильная стенокардия	I ФК	18,12	17,02–19,22	18,13	17,00–19,26	18,12	17,00–19,24
	II ФК	16,60	15,36–17,84	16,55	15,26–17,83	16,58	15,36–17,85
	I и II ФК	17,41	15,40–19,22	17,27	15,33–19,24	17,35	15,34–19,24
Нестабильная стенокардия	13,10	10,87–15,32	13,03	10,73–15,32	13,06	10,79–15,32	

Таблица 4

Уровень эндотелина-1 в плазме крови у лиц с факторами риска и больных ИБС

Группа	Эндотелин-1, пкг/мл						
	мужчины		женщины		общий		
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	
Контроль	12,23	10,06–14,40	12,18	9,95–14,40	12,20	9,94–14,40	
Факторы риска	15,10	12,50–17,70	15,13	12,56–17,70	15,14	12,55–17,70	
Стабильная стенокардия	I ФК	18,31	16,94–19,78	19,36	17,87–20,84	18,81	17,01–20,60
	II ФК	23,88	22,40–25,36	26,08	23,89–28,27	24,98	22,40–27,56
	I и II ФК	21,18	17,00–25,35	23,26	17,87–28,65	22,26	17,04–27,64
Нестабильная стенокардия	29,55	26,89–32,20	31,12	27,30–34,93	30,91	26,92–34,90	

риском развития ССЗ нитроксидпродуцирующая система эндотелия оказалась более уязвима, чем эндотелинпродуцирующая.

Еще более заметно концентрация метаболитов оксида азота в сыворотке крови снижается при ИБС. При этом по мере нарастании тяжести клинических проявлений заболевания уменьшается и уровень нитроксидпродуцирующей функции. Так, при стабильном и нестабильном течении ИБС концентрация метаболитов оксида азота понижалась относительно уровня контроля, причем в большей степени во второй группе (табл. 3).

Результаты нашего исследования подтверждают литературные данные о том, что дисфункция эндотелия при ИБС, как наиболее ранняя фаза повреждения сосуда, связана, прежде всего, с дефицитом синтеза оксида азота – важнейшего регулятора сосудистого тонуса и фактора, от которого зависят структурные изменения сосудистой стенки [2, 26].

Одновременно со снижением нитроксидпродуцирующей функции у больных ИБС происходит повышение синтеза эндотелина-1: его наиболее высокая концентрация в плазме крови отмечена у больных с нестабильной стенокардией (табл. 4). Это свидетельствовало об увеличении образования и поступления в кровотоки данного вазоконстриктора у пациентов с ИБС, особенно при острых коронарных событиях.

Резюмируя вышеизложенное, следует сказать, что нарастание тяжести клинического течения ИБС

сопровождается усугублением степени эндотелиальной дисфункции, которая проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации и чувствительности интимы плечевой артерии к напряжению сдвига, а также увеличением напряжения сдвига на эндотелии. При этом у лиц с ИБС одновременно происходит снижение синтеза оксида азота и повышенное высвобождение эндотелием мощного вазоконстриктора эндотелина-1. Нарушение функции эндотелия начинает проявляться уже при риске развития ССЗ, что выражается в уменьшении эндотелийзависимой вазодилатации и снижении чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии, а также снижении нитроксидпродуцирующей функции сосудистого эндотелия.

Функциональное состояние мозгового кровообращения определяли методом транскраниальной доплерографии на аппарате «Ангиодин» фирмы «Биосс», работающем в режиме реального времени с транскраниальным датчиком с частотой 2 МГц и мощностью излучения 40 мВт/см<sup>2</sup> (глубина проникновения – 120 мм) в импульсно-волновом режиме. Состояние церебрального кровообращения оценивали по величине линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии. Оценивались следующие параметры линейной скорости кровотока: максимальная систолическая скорость, минимальная диастолическая скорость, средняя скорость, пульсационный индекс, индекс резистентности и систоло-диастолическое соотношение.

Таблица 5

Показатели линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии у пациентов со стабильным течением гипертонической болезни

Показатель	АГ I степени (n=10)		АГ II степени (n=22)		АГ III степени (n=18)		Контроль (n=20)	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ	М	95% ДИ
$V_s$ , см/с	94,1	92,0–96,2	91,4	85,5–97,3	91,6	88,0–95,1	95,8	90,7–101,0
$V_d$ , см/с	44,3	39,8–46,5	42,3	41,9–46,5	41,2	39,9–43,3	45,2	40,2–47,9
$V_m$ , см/с	60,3	58,9–64,3	55,3	53,4–59,6	50,1*	48,3–54,1	56,1	52,1–63,9

Примечание.  $V_s$  – систолическая скорость кровотока,  $V_d$  – диастолическая скорость кровотока,  $V_m$  – средняя скорость кровотока, \* – разница с контролем статистически значима.

Отдельно была проанализирована группа пациентов с таким фактором риска ИБС, как АГ. Оценивали нитроксидпродуцирующую функцию сосудистого эндотелия и одновременно изучали состояние церебрального кровотока в зависимости от степени АГ.

Мы выявили некоторое снижение скоростных показателей в средней мозговой артерии при АГ I, II и III степени, однако в данной выборке пациентов эти различия по сравнению с контролем не достигли статистически значимых уровней (табл. 5). Можно предположить, что это обусловлено тесной зависимостью между систолической скоростью кровотока и систолическим выбросом в конкретный период сердечного цикла. Наиболее полное представление об истинном движении частиц крови в сосуде дают величины средних скоростей потока, которые являются наиболее чувствительным параметром, так как изменяются уже при слабовыраженной артериальной патологии [17, 18]. Так, средняя скорость кровотока оказалась минимальной у пациентов с АГ III степени, тогда как между группой здоровых и лиц с АГ I и II степени этот показатель статистически значимо не отличался (табл. 5). Таким образом, несмотря на отсутствие изменения максимальной систолической скорости кровотока, средняя скорость потока крови у пациентов с АГ III степени уже была статистически значимо ниже контрольных величин.

В ходе многочисленных исследований доказано, что при длительном повышении артериального давления адаптивные структурные изменения в стенке резистивных артерий способствуют повышению мозгового сосудистого сопротивления. При этом скорость кровотока обратно пропорциональна силе сопротивления [14, 31]. Стандартными индексами, которые свидетельствуют о величине сосудистого сопротивления, являются индекс резистентности и пульсационный индекс. Это объективные параметры, которые оказывают значительную помощь в определении нормы и патологии интракраниальных отделов магистральных артерий головного мозга, так как они не зависят от условий локации сосуда [10, 41]. Повышение данных индексов наблюдается при вазоспастических реакциях при реализации механизмов артериальной гипертензии [30, 31]. Причем значение пульсационного индекса более точно отражает состояние кровотока, так как в формулу для

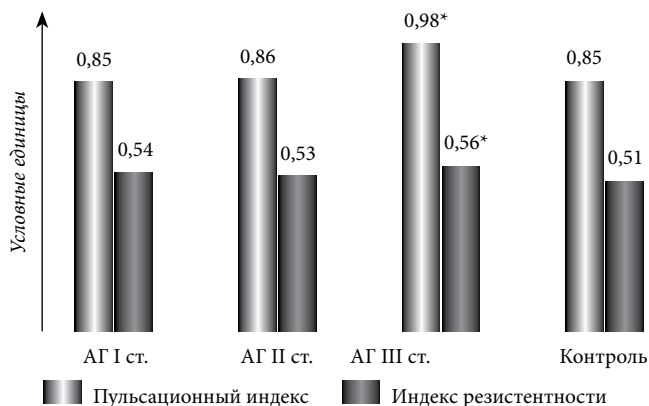


Рис. 1. Индексы сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии у пациентов с АГ:

\* – разница с контролем статистически значима.

его вычисления введена усредненная скорость, и он зависит от всех скоростей потока, что дает преимущество с точки зрения информативности.

При оценке мозгового сосудистого сопротивления оказалось, что средние значения вышеуказанных индексов были наиболее высокими у пациентов с АГ III степени. В группах с АГ I и II степени повышение системного артериального давления не вызывало статистически значимого увеличения этих величин. В то же время при АГ III степени отмечено статистически значимое повышение как пульсационного индекса, так и индекса резистентности по сравнению с группой контроля (рис. 1). Таким образом, при АГ III степени выявлено наибольшее и статистически значимое увеличение сосудистого периферического сопротивления, что свидетельствует о напряженности механизмов ауторегуляции мозгового кровотока.

Одним из информативных показателей, связанных с состоянием сосудистой стенки, а именно ее эластичных свойств при АГ, является систоло-диастолическое соотношение – отношение величины максимальной систолической к конечной диастолической скорости кровотока [16, 18, 37]. Оценивая это соотношение, мы выявили, что у пациентов с гипертонической болезнью этот показатель достигает максимальных значений при АГ III степени. Увеличение систоло-диастолического соотношения при АГ I и II степени не носило достоверного характера (рис. 2). Таким образом, нарушение эластических свойств артерий достигает статистически значимых изменений только при АГ III степени.

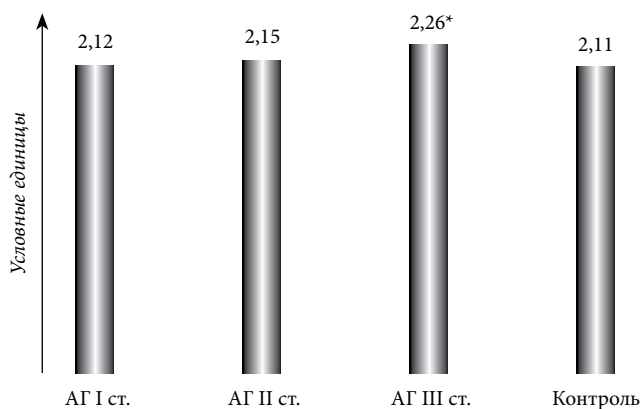


Рис. 2. Систолическо-диастолическое соотношение в средней мозговой артерии у пациентов с АГ:

\* – разницы с контролем статистически значима.

Для решения вопроса о возможной взаимосвязи между степенью АГ и параметрами мозгового кровотока проведен корреляционный анализ показателей транскраниальной доплерографии и уровня артериального давления. Установлено, что при АГ I и II степени между основными значениями доплерограмм и артериального давления отсутствовала линейная зависимость. При АГ III зарегистрирована слабая положительная связь ( $r=0,17$ ) между уровнем АГ и индексом резистентности. Такая же связь ( $r=0,18$ ) имела между уровнем артериального давления и систолическо-диастолическим соотношением. Можно предположить, что на начальных стадиях АГ включаются компенсаторные механизмы регуляции сосудистого тонуса, а утяжеление степени гипертензии приводит к клинически значимым нарушениям ауторегуляции мозгового кровообращения.

В настоящее время не вызывает сомнения, что при АГ развиваются функциональные нарушения мозгового кровотока. Тем не менее имеющиеся сведения отличаются определенной противоречивостью. В нашей работе у пациентов с АГ I и II степени мы не выявили статистически значимого изменения скорости кровотока и индексов сосудистого сопротивления. Можно предположить, что на начальных стадиях болезни включаются дополнительные компенсаторные механизмы, позволяющие нормализовать повышенное артериальное давление в церебральных сосудах [20, 37, 40]. В то же время у пациентов с АГ III степени установлено снижение средней скорости кровотока, повышение сосудистого сопротивления и систолическо-диастолического соотношения со статистически значимым отличием от группы контроля. Очевидно, при АГ III степени развивается гипертоническая ангиопатия, проявления которой компенсируются напряженностью механизмов адаптации сосудов головного мозга. Наблюдаемое снижение показателей мозгового кровотока можно рассматривать как проявление компенсаторной реакции, направленной на предохранение ткани мозга от повышенной гидратации. Следовательно, при прогрессировании гипертензии в связи с изменением механизмов ауторегуляции показатели

кровотока приближаются к более высоким границам гомеостатического диапазона, что обусловлено понижением эластичности сосудов и повышением систолическо-диастолического соотношения и сосудистого сопротивления.

Корреляционный анализ не показал статистически значимой связи между повышением артериального давления при АГ I и II степени и состоянием мозгового кровотока. Иными словами, скоростные характеристики мозгового кровотока и сосудистое сопротивление не зависели здесь от величины артериального давления, что может быть объяснено состоятельностью механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения [25, 38]. Наблюдающаяся прямая зависимость между увеличением индекса резистентности и систолическо-диастолического соотношения и уровнем артериального давления при АГ III степени может быть связана с возможным «истощением» ауторегуляции мозгового кровотока.

Таким образом, анализ литературных данных и результатов собственных исследований свидетельствует об уязвимости функции эндотелия уже на стадии факторов риска ССЗ, прежде всего это касается нитроксидпродуцирующей функции сосудистого эндотелия и выработки такого мощного вазоконстриктора, как эндотелин-1.

При наличии ИБС происходит усугубление степени эндотелиальной дисфункции, которая проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации и увеличением напряжения сдвига на эндотелии, а также уменьшением концентрации базального уровня оксида азота и возрастанием концентрации эндотелина-1 в сыворотке крови. Кроме того, у пациентов с ИБС имеется отчетливая тенденция к утолщению интимы и меди, прогрессирующему при нестабильном течении заболевания, что приводит к сужению просвета сосудов. Наиболее защищенным представляется мозговой кровоток. Значимое изменение средней скорости движения крови и индексов периферического сосудистого сопротивления наблюдается только при АГ III степени, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию механизма ауторегуляции мозгового кровотока.

#### Литература

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2001. 285 с.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. 2001. № 5. С. 100–104.
3. Бражник В.А., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Наследственные факторы и гипертрофия левого желудочка // Кардиология. 2003. № 1. С. 78–90.
4. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Междунар. мед. журн. 2001. №3. С. 202–209.
5. Бурдули Н.М., Александрова О.М. Роль дисфункции эндотелия в развитии микроциркуляторных нарушений у больных гипертонической болезнью // Мед. вестник Северного Кавказа. 2007. № 4 (8). С. 22–26.
6. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты (обзор) // Кардиология. 2001. № 2. С. 50–58.



7. Затеищиков Д.А., Манушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2001. № 6. С. 14–17.
8. Коцюба А.Е., Бабич Е.В., Черток В.М. Вазомоторная иннервация артерий мягкой оболочки головного мозга человека разного диаметра при артериальной гипертензии // Журнал невропатол. и психиатрии. 2009. № 9. С. 56–62.
9. Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., Турсунов Р.Р. и др. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертензии // Кардиология. 2003. № 7. С. 61–64.
10. Кучеренко Н.В., Настрадаин О.В., Елисеева Е.В. и др. Состояние сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией при различных вариантах лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 1. С. 29–32.
11. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Эндотелий – универсальный регулятор функции сердечно-сосудистой системы // Укр. кардіол. журн. 2001. № 4. С. 79–83.
12. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 432 с.
13. Мотавкин П.А. Что и чем иннервировано в мозгу? // Морфология. 2007. № 1. С. 82–84.
14. Мотавкин П.А., Пиголкин Ю.И., Каминский Ю.В. Гистофизиология кровообращения в спинном мозге. М.: Наука, 1994. 232 с.
15. Мотавкин П.А., Пиголкин Ю.И., Ломакин АВ., Черток В.М. Рецепторные клубочки и их ультраструктурная организация в артериях мягкой мозговой оболочки человека // Архив анат., гистол. и эмбриол. 1989. № 9. С. 14–19.
16. Мотавкин П.А., Черток В.М. Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980. 132 с.
17. Мотавкин П.А., Черток В.М. Иннервация мозга // Тихоокеанский мед. журнал. 2008. № 3. С. 11–23.
18. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Плотнокова И.В. Состояние мозгового кровотока при гипертонических кризах и возможности его коррекции // Кардиология. 2007. № 12. С. 20–23.
19. Невзорова В.А., Помоголова О.Г., Настрадаин О.В. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании метаболического синдрома от факторов риска до сосудистых катастроф // Тихоокеанский мед. журнал. 2008. № 3. С. 69–74.
20. Рабинович Р.М. Анализ факторов, влияющих на состояние кровотока в бассейне внутренней сонной артерии при артериальной гипертензии // Тер. архив. 2008. № 9. С. 17–20.
21. Сидоренко Б.А., Затеищиков Д.А., Мишушкина Л.О. Гемостаз и регуляция сосудистого тонуса у больных с коронарным атеросклерозом и факторами риска его развития // Кремлевская медицина. 2004. № 4. С. 26–31.
22. Стороженко С.Ю., Афанасьев Ю.И. Состояние периферического сосудистого сопротивления, мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертензией // Рос. мед. журнал. 2009. № 3. С. 9–13.
23. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М.: Медиаграфикс, 2006. – 200 с.
24. Эшпулатов А.Б., Бозоров Х.А., Головин Д.А. и др. Ультразвуковая оценка объемного мозгового кровотока при артериальной гипертензии и ее сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009. № 6. С. 53–55.
25. Cabrera C., Bohr D. The role of nitric oxide in the central control of blood pressure // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003. Vol. 206, No. 6. P. 77–81.
26. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Bull C. et al. Endothelium – dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // J. Am. Col. Cardiol. 2004. Vol. 24, No. 2. P. 1468–1474.
27. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. Vol. 340, No. 5. P. 1111–1115.
28. Charbit M., Blazy I., Gogusev J. et al. Nitric oxide and the renin-angiotensin system: contributions to blood pressure in the young rat // Pediatr. Nephrol. 1997. Vol. 11, No. 4. P. 617–622.
29. Clroux J. Endothelium: a new target for cardiovascular therapeutics // J. Am. Col. Cardiol. 2000. Vol. 1. P. 67–70.
30. Dernellis J., Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects // Hypertension. 2005. Vol. 45, No. 3. P. 426–431.
31. Hashimoto M., Akishita M., Eto M. et al. Modulation of endothelium – dependent flow – mediated dilatation of brachial artery by sex and menstrual cycle // Circulation. 1995. Vol. 92, No. 11. P. 3431–3435.
32. Levin E.R. Endothelins // New Engl. J. Med. 1999. Vol. 333, No. 6. P. 356–363.
33. Luscher, T.F. Biology of the endothelium / T.F.Luscher, M.Barton // Clin. Cardiology. – 1997. – Vol.10 (suppl. 2). – P. 3-10.
34. Luscher T.F., Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists // Circulation. 2000. Vol. 102. P. 2434–2439.
35. O'Donnell V.B., Freeman B.A. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways: implications for vascular disease // Circ. Res. 2001. Vol. 88, No. 1. P. 12–21.
36. Palmieri G.M. The endothelium in health and in cardiovascular disease // Health Sci. J. 1997. Vol. 16, No. 2. P. 136–141.
37. Rongen G.A., Smits P., Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide: physiology, pathophysiology and clinical implications // Neth. J. Med. 2000. Vol. 44, No. 4. P. 26–35.
38. Schiffrin E.L., Touyz R.M. Vascular biology of endothelin // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998. Vol. 3, No. 3. P. 2–13.
39. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Endothelial dysfunction in hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2001. Vol. 13. P. 205–210.
40. Vanhoutte P.M., Mombouli J.V. Vascular endothelium: vasoactive mediators // Prog. Cardiovasc. Dis. 1996. Vol. 39, No. 2. P. 229–238.
41. Weber C., Schmitt R., Birnboeck H. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the endothelin-receptor antagonist bosentan in healthy human subjects // Clin. Pharm. Ther. 1996. Vol. 60. P. 124–137.

Поступила в редакцию 10.06.2011.

#### THE STATE OF VESSEL ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH RISK FACTORS AND ISCHEMIC HEART DISEASE

V.A. Nevzorova, V.B. Shumatov, O.V. Nastradin, N.V. Zakharchuk  
Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

**Summary** – The authors consider vessel endothelium as active endocrine organ that synthesises substances known to be very important for controlling blood clotting, regulation of vasomotor tone and arterial tension, filtration function of kidneys, contractive activity of heart, and metabolic support of brain. The paper provides data from literature and authors' studies on endothelium dysfunction in patients with risk factors for cardiovascular diseases and in patients suffering from ischemic heart disease and arterial hypertension. As reported, given the risk factors, there is a decrease in nitric oxide production and increase in vasopressor endothelium-1 production. In case of ischemic heart disease the extent of endothelial dysfunction is aggravated and characterised by decreasing endothelium-dependent vasodilatation. The cerebral blood flow seems to be most protected: considerable changes in the average velocities of blood movement and peripheral vascular resistance indices are observed, given the grade III arterial hypertension.

**Key words:** endothelium, эндотелий, breast pang, arterial hypertension, ultrasonic Doppler examination.

Pacific Medical Journal, 2012, No. 2, p. 37–44.