

Эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска

О.М. Драпкина¹, О.Н. Дикур¹, Я.И. Ашихмин¹, А.С. Парфенов², В.Т. Ивашкин¹

¹Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, Москва, Россия

²Гематологический научный центр РАМН, Москва, Россия

Контактная информация: Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, клиника пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Москва, Россия, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Драпкина Оксана Михайловна, заведующая отделением кардиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор).

Резюме

Цель исследования — определить показатели контурного анализа пульсовой волны и функции эндотелия сосудов у пациентов с артериальной гипертензией и сохраненной фракцией выброса левого желудочка и их изменение на фоне антигипертензивной терапии. **Материалы и методы.** В исследование был включен 61 пациент с артериальной гипертензией высокого риска и сохраненной фракцией выброса левого желудочка без противопоказаний к назначению ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)/антагонистов рецепторов к ангиотензину 2 (АРА) и/или блокаторов кальциевых каналов (БКК). Всем пациентам при поступлении в кардиологическое отделение и после курса терапии проводился контурный анализ пульсовой волны и проба с реактивной гиперемией для оценки функции эндотелия. Оценка результатов пробы с реактивной гиперемией проводилась двумя способами: при помощи ультразвуковой визуализации плечевой артерии, а также при помощи фотоплетизмографического метода. **Результаты.** При проведении контурного анализа пульсовой волны среднее значение индекса жесткости крупных артерий (SI) составило $5,63 \pm 1,99$ м/с, среднее значение индекса отражения резистивных артерий (RI) — $36,59 \pm 15,43$ %, среднее значение индекса аугментации (AIx) — $40,73 \pm 14,85$ %, среднее значение индекса аугментации, нормализованного для частоты пульса 75 ударов в минуту (AIx75), — $36,28 \pm 13,87$ %, среднее значение центрального артериального давления (АД, Sра) — $146,13 \pm 21,57$ мм рт. ст. У всех пациентов, включенных в исследование, отмечался «А» и «В» типы пульсовой волны, что свидетельствует об увеличении жесткости сосудов, значения AIx, а также AIx75 были положительными. После проведения курса терапии в группе иАПФ/АРА и БКК отмечалось достоверное снижение SI (на 0,98 и 0,97 м/с соответственно, $p < 0,05$) и Sра (на 20,68 и 26,94 мм рт. ст. соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, в обеих группах отмечалась тенденция к достижению уровня статистической значимости между RI до лечения и после курса терапии (разница составила 8,11 % в группе иАПФ/АРА, $p = 0,066$ и 7,39 %, в группе БКК, $p = 0,082$). Исходно при оценке эндотелиальной функции у всех пациентов отмечалась дисфункция эндотелия: прирост диаметра плечевой артерии после окклюзии составил $5,91 \pm 2,29$ %, амплитуда пульсовых волн увеличивалась в $1,62 \pm 0,38$ раза. После курса антигипертензивной терапии отмечалось некоторое увеличение данных показателей в обеих группах: прирост диаметра плечевой артерии в группе иАПФ/АРА и БКК составил соответственно $6,68 \pm 2,88$ и $6,15 \pm 2,26$ %, амплитуда пульсовых волн увеличилась в $1,75 \pm 0,69$ и $1,77 \pm 0,89$ раза. **Выводы.** При проведении контурного анализа пульсовой волны у пациентов с АГ высокого риска отмечается ряд признаков, свидетельствующих о повышенной жесткости сосудов, — повышение SI, RI, AIx и Sра. При проведении пробы с реактивной гиперемией регистрируется дисфункция эндотелия. Результаты, полученные при использовании двух методов оценки функции эндотелия сосудов (ультразвуковой и фотоплетизмографический), характеризовались достаточным коэффициентом корреляции, равным 0,41, что позволяет широко использовать фотоплетизмографический метод. Антигипертензивная терапия, кроме снижения АД *per se*, способствует улучшению функции эндотелия и снижению жесткости сосудистой стенки.

Ключевые слова: контурный анализ пульсовой волны, функция эндотелия, артериальная гипертензия, проба с реактивной гиперемией.

Endothelial function in high-risk hypertensive patients

O.M. Drapkina¹, O.N. Dikur¹, Ya.I. Ashikhmin¹, A.S. Parfenov², V.T. Ivashkin¹

¹ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

² Hematological Scientific Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Corresponding author: I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, V.Ch. Vasilenko Propedeutics Department, 1–1 Pogodinskaya st., Moscow, Russia, 119881. E-mail: drapkina@bk.ru (Drapkina Oxana, MD, PhD, Professor, the Chief of the Cardiology Department at I.M. Sechenov Moscow Medical Academy).

Abstract

Objective. To evaluate changes in pulse-wave shape and endothelial function (EF) in patients with essential arterial hypertension (AH) treated with calcium-channel blockers (CCB) or inhibitors of angiotensin-converting enzyme iACE. **Design and methods.** Sixty one high-risk hypertensive patients with preserved left ventricular ejection fraction were consequently enrolled in the study and then randomized to CCB or iACE therapy. Also, indapamide or hydrochlorothiazide was administered to most of the patients to achieve blood pressure (BP) goals. Using novel finger photoplethysmographic device AngioScan-01 and traditional ultrasonographic method, endothelial function (EF, in reactive hyperemia test) and pulse-wave characteristics were measured both before and after 5 weeks of treatment. Stiffness index (SI), reflection index (RI), augmentation index (AIx), systolic BP in aorta (SPa), digital pulse amplitude augmentation (by photoplethysmography), and flow-mediated dilation (FMD, by ultrasound) were accessed. **Results.** The majority of patients at baseline showed normal SI, and elevated RI, AIx, SPa, and significantly impaired EF. BP goals ($< 130/90$ mmHg) were achieved in all patients validating further analysis. Decrease in SI ($p < 0,05$), RI and SPa was found in both treatment arms, whereas trends towards AIx decrease and EF improvement were demonstrated only in iACE group. Also, substantial correlation ($r = 0,4$, $p < 0,05$) between finger photoplethysmographic and traditional ultrasonographic EF assessment was found. **Conclusions.** High-risk hypertensive patients demonstrated increased vascular stiffness and peripheral vasoconstriction, accompanying by impaired EF. Both iACE and CCB treatment resulted in central BP and SI decrease, whereas only iACE therapy was associated with trends in EF and AIx improvement in short-term follow-up. Fair accuracy of photoplethysmographically in assessment of digital pulse amplitude augmentation (compared with ultrasonographically measured flow-mediated dilation) allows to use this simpler and more convenient method in clinical practice.

Key words: pulse-wave analysis, endothelial function, arterial hypertension, flow-mediated dilation.

Статья поступила в редакцию: 01.03.10. и принята к печати: 26.04.10.

Введение

Общая стратегия лечения больных с артериальной гипертензией высокого риска сегодня хорошо разработана. Завершено огромное количество исследований, доказавших важность ранней стратификации риска у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), достижения целевых цифр артериального давления (АД), ориентации на органопротективные свойства антигипертензивной терапии. Однако эффективное лечение на практике подчас оказывается сложной задачей. Каждый день у постели больного мы мысленно ищем ответы на беспокоящие практикующего врача вопросы:

1. Как правильно выбрать «базовый» лекарственный препарат? (с учетом пространности клинических рекомендаций на этот счет, приоритетности принципа снижения АД *per se* как первой цели и активной рекламы определенных брендов);

2. Как удостовериться, что лекарство действительно эффективно будет предотвращать осложнения у конкретного пациента? (при избытке данных медицины, основанной на доказательствах, порой противоречивых и ориентированных на «жесткие» конечные точки, что затрудняет оценку эффективности во время подбора терапии);

3. Как убедить нашего российского пациента постоянно и ежедневно принимать лекарство? (принимая во внимание обилие биодобавок и нетрадиционных методов лечения, сулящих быстрый эффект, склонности многих больных к фатализму и малом доверии к традиционной медицине).

Наше исследование преследовало не только сугубо научные цели — оценить степень повреждения эндотелия и сосудов разного калибра, сравнить трудоемкий традиционный метод оценки эндотелиальной функции и новый, более удобный, фотоплетизмографический, сравнить эффекты двух самых широко применяемых классов антигипертензивных препаратов на функцию

сосудов. Планируя настоящую работу, мы пытались провести параллели между «рутинной» клинической практикой (где наиболее важен ясный эффект — снижение АД) и данными доказательной медицины, ориентированной в первую очередь на улучшение прогноза. Изменяющиеся в ходе лечения функция эндотелия и показатели жесткости и тонуса сосудов представляются отличными ранними маркерами, позволяющими прогнозировать отдаленный эффект терапии и дать пациенту ответы на частые вопросы о степени повреждения его сосудов и влиянии на них проводимой терапии, что крайне важно в отношении повышения приверженности к лечению.

Пациенты и методы

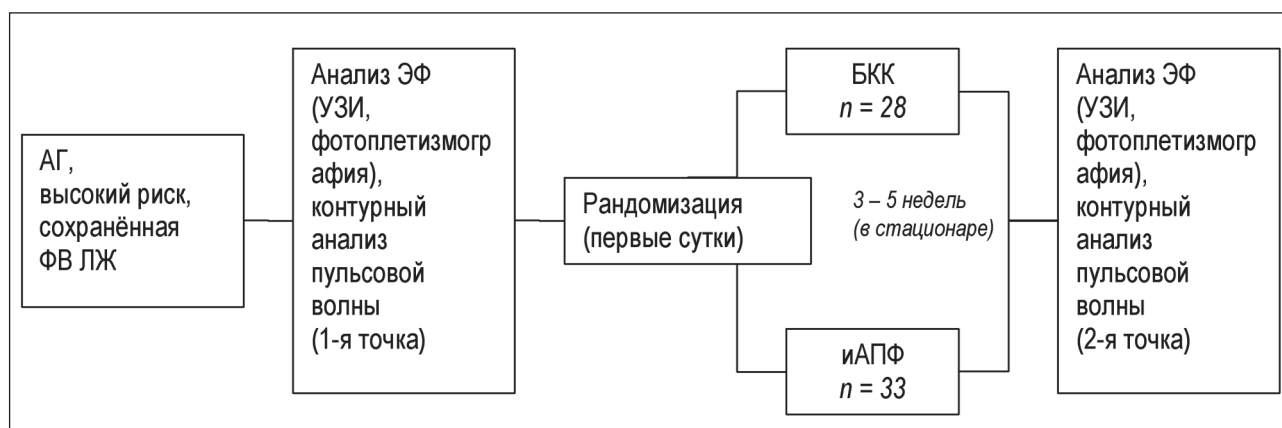
В исследование включались пациенты с АГ высокого риска (риск по SCORE $> 5\%$).

В исследование был включен 61 больной, из которых 28 были рандомизированы в группу, получавшую блокаторы кальциевых каналов, а 33 — в группу, принимавшую ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Дополнительно все больные получали тиазидные или тиазидоподобные диуретики и при необходимости фуросемид (в/в, 20–60 мг/сут.). Также по показаниям применялись статины (аторвастатин, симвастатин).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Преобладающими жалобами были усталость, слабость, сердцебиение и головная боль, связанная с повышением АД. Средний возраст больных составил 59 ± 10 лет, средняя длительность анамнеза АГ — 16 ± 7 лет. Две трети пациентов были женского пола, преобладали тучные больные (средний индекс массы тела (ИМТ) составил 31 ± 4 кг/м²). Сахарный диабет тип 2 был диагностирован у 12 % больных. Группы достоверно не различались по возрасту, полу и сердечно-сосудистому риску (табл. 1).

Рисунок 1. Дизайн исследования



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ЭФ — эндотелиальная функция; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БКК — блокаторы кальциевых каналов; УЗИ — ультразвуковое исследование. Период наблюдения в стационаре составлял 3–5 недель.

Период наблюдения соответствовал срокам лечения в стационаре согласно медико-экономическим стандартам и составлял от трех до пяти недель. На фоне проводимого лечения у всех больных были достигнуты целевые цифры АД (< 130 и 80 мм рт. ст.), что сделало возможным дальнейшее сравнение групп.

В первые сутки после поступления и при завершении исследования проводились оценка функции эндотелия с использованием ультразвукового (Sequoia 512, Siemens, линейный датчик 6 МГц) и фотоплетизмографического методов (АнгиоСкан-01, Фитон), а также контурный анализ пульсовой волны (АнгиоСкан-01, Фитон). АнгиоСкан-01 — портативный прибор для неинвазивной оценки состояния сердечно-сосудистой системы, эластичности крупных сосудов, ранней диагностики атеросклероза. Возможности данного прибора позволяют широко применять его в ежедневной клинической практике для идентификации пациентов группы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, мониторинга течения заболевания и эффективности проводимой специализированной терапии.

Контурный анализ пульсовой волны и проба с реактивной гиперемией (окклюзионная проба) проводились в утренние часы, строго натощак, пациенты не курили и не употребляли кофе перед процедурой. Исследование проводилось в тихом, затемненном помещении, при

температуре 20–22°C. При проведении исследования пациенты находились в положении лежа на спине, кисти их рук с фотоплетизмографическими датчиками были неподвижны. Датчики прибора АнгиоСкан-01 устанавливались на концевых фалангах указательных пальцев рук, манжета манометра располагалась на правом предплечье, на 2–3 см ниже локтевого сгиба.

Первоначально с помощью прибора АнгиоСкан-01 проводился автоматизированный контурный анализ пульсовой волны, оценивались такие показатели, как частота пульса (ЧП), индекс жесткости (SI, *stiffness index*), устойчивый индекс жесткости (SIr, *reference stiffness index*), индекс отражения (RI, *reflection index*), индекс аугментации (AIX, *augmentation index*), индекс аугментации, нормализованный для ЧП = 75 (AIX75), возрастной индекс (AGI, *aging index*), возраст сосудистой системы (VA, *vascular aging*), продолжительность систолы (ED, *ejection duration*), длительность пульсовой волны, (PD, *pulse duration*), продолжительность систолы в процентах (%ED), центральное систолическое АД (SPa, *systolic pressure aortic*).

Затем с целью оценки функции эндотелия проводилась окклюзионная проба, в ходе которой параллельно анализировались прирост диаметра плечевой артерии (по данным ультразвукового исследования) и увеличение амплитуды пульсовой волны (с использованием фото-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Параметр (средние значения)	Группа иАПФ	Группа БКК	В целом
Возраст, лет	63 ± 10	57 ± 9	59 ± 10
ИМТ, кг/м ²	30 ± 3	32 ± 4	31 ± 4
Длительность анамнеза АГ, лет	17 ± 5	14 ± 8	16 ± 7
Систолическое АД (при поступлении), мм рт. ст.	156 ± 15	159 ± 16	159 ± 16
Диастолическое АД (при поступлении), мм рт. ст.	88 ± 7	91 ± 8	91 ± 9
Уровень ХС ЛНП, ммоль/л	6,6 ± 0,7	6,9 ± 0,8	6,8 ± 0,8
% курящих лиц	15 %	16 %	15 %
Риск по SCORE	7 ± 1 %	7 ± 1 %	7 ± 1 %

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БКК — блокаторы кальциевых каналов; ИМТ — индекс массы тела; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности. Период наблюдения в стационаре составлял 3–5 недель.

Статистически значимых различий между группами отмечено не было.

плетизмографии). Линейный ультразвуковой датчик 6 МГц располагался в зоне проекции плечевой артерии на 1–2 см ниже локтевой ямки. После удовлетворительной визуализации плечевой артерии проводилось контрольное измерение ее внутрисосудистого диаметра. До окклюзии, как и в последующем, принималась во внимание максимальная величина диаметра плечевой артерии. Одновременно проводилась регистрация одноканальной электрокардиограммы. Кроме того, до окклюзии артерии регистрировалась минутная запись сигнала на приборе.

Далее с помощью манжеты перекрывался кровоток в плечевой артерии на 5 минут, все это время давление поддерживалось на уровне 300 мм рт. ст. По истечении 5 минут давление быстро стравливалось, проводились замеры диаметра артерии сразу после прекращения окклюзии, спустя 15, 30, 60 и 90 секунд, регистрация сигнала на приборе проводилась в течение 2 минут. Все время проведения исследования ультразвуковой датчик располагался строго в одном положении.

Для оценки степени прироста диаметра плечевой артерии мы брали отношения исходного диаметра к максимальному, зарегистрированному на отметках 0, 15, 30, 60 или 90 секунд. Степень увеличения амплитуды пульсовых волн рассчитывалась автоматически.

Исследования проводились исходно, при поступлении пациентов в стационар, а также спустя 3–5 недель после начала терапии.

Анализ данных проводился с использованием программы «STATISTICA 7.0», применялись методы описательной статистики, критерий хи-квадрат и корреляции между переменными, были построены таблицы сопряженности. Сравнение выборок было реализовано методами непараметрической статистики, дисперсионного анализа, для сравнения независимых переменных

использовались критерии Манна-Уитни и Стьюдента (в случае если распределение величин отвечало критериям нормальности) с оценкой их значимости p . За уровень достоверности статистических показателей было принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Контурный анализ пульсовой волны

При проведении контурного анализа пульсовой волны у всех пациентов регистрировалась форма пульсовой волны типа «В» и «А», что свидетельствует об увеличении жесткости сосудов.

При исследовании основных параметров пульсовой волны до начала терапии были получены следующие результаты (табл. 2).

Среднее значение индекса жесткости крупных проводящих артерий (SI) составило $5,63 \pm 1,99$ м/с, среднее значение индекса отражения мелких резистивных артерий (RI) — $36,59 \pm 15,43$ %, среднее значение индекса аугментации (AIX) — $40,73 \pm 14,85$ %, среднее значение индекса аугментации, нормализованного для частоты пульса 75 ударов в минуту (AIX75) — $36,28 \pm 13,87$ %, среднее значение центрального АД (Sra) в аорте и брахиоцефальных артериях — $146,13 \pm 21,57$ мм рт. ст. У всех пациентов, включенных в исследование, значения AIX, а также AIX75 были положительными.

Различия между группами не достигли уровня статистической значимости, что сделало возможным их дальнейшее сравнение.

Изменения основных параметров пульсовой волны после проведения курса терапии представлены в таблице 3. В группе иАПФ отмечалось достоверное снижение индекса жесткости на $0,98$ м/с и центрального АД на $20,68$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Кроме того, в той же группе от-

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНТУРНОГО АНАЛИЗА ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ДО НАЧАЛА ТЕРАПИИ

	Среднее	иАПФ	БКК	P
SI, м/с	$5,63 \pm 1,99$	$5,90 \pm 2,17$	$4,56 \pm 0,41$	$> 0,05$
RI, %	$36,59 \pm 15,43$	$35,71 \pm 20,23$	$36,97 \pm 14,61$	$> 0,05$
AIX, %	$40,73 \pm 14,85$	$40,18 \pm 14,00$	$43,56 \pm 15,48$	$> 0,05$
AIX75, %	$36,28 \pm 13,87$	$36,28 \pm 13,49$	$37,90 \pm 13,03$	$> 0,05$
Sra, мм рт. ст.	$146,13 \pm 21,57$	$143,39 \pm 21,29$	$149,94 \pm 8,84$	$> 0,05$

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БКК — блокаторы кальциевых каналов; SI — индекс жесткости; RI — индекс отражения; AIX — индекс аугментации; AIX75 — индекс аугментации, нормализованный для частоты пульса 75 ударов в минуту; Sra — центральное артериальное давление. Значение p дано для сравнения групп.

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

	иАПФ	БКК	P
ΔSI , м/с	$-0,98^*$	$-0,97^*$	0,002
ΔRI , %	-8,11	-7,39	0,350
ΔAIX , %	-2,06	-0,09	0,086
ΔSra , мм рт.ст.	-20,68	-26,94	0,469

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БКК — блокаторы кальциевых каналов; ΔSI — изменение индекса жесткости на фоне лечения; ΔRI — изменения индекса отражения; ΔAIX — изменение индекса аугментации; ΔSra — изменение центрального артериального давления; * — различия, достигшие уровня статистической значимости ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОБЫ С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ (ОККЛЮЗИОННОЙ ПРОБЫ)

	иАПФ			БКК		
	до	после	p	до	после	p
Прирост диаметра плечевой артерии, %	5,53 ± 2,45	6,68 ± 2,88	0,104	6,13 ± 2,21	6,15 ± 2,26	0,487
Увеличения амплитуды пульсовой волны, раз	1,56 ± 0,49	1,75 ± 0,69	0,159	1,69 ± 0,21	1,77 ± 0,89	0,348

Примечание: иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БКК — блокаторы кальциевых каналов.

мечалась тенденция к достижению уровня статистической значимости между индексами отражения до лечения и после курса терапии, разница составила 8,11 %, $p = 0,066$. Индекс аугментации снизился на 2,06 %, $p > 0,05$.

В группе БКК отмечалось достоверное снижение индекса жесткости на 0,97 м/с и центрального АД на 26,94 мм рт. ст. ($p < 0,05$). В той же группе отмечалась тенденция к достижению уровня статистической достоверности между индексами отражения до лечения и после курса терапии, разница составила 7,39 %, $p = 0,082$. Индекс аугментации при этом снизился всего на 0,09 %, $p > 0,05$.

Следует отметить, что в обеих группах были достигнуты целевые цифры АД, что дало возможность сравнивать группы. В группе иАПФ отмечалось более выраженное уменьшение индекса жесткости, чем в группе БКК ($p = 0,002$). Кроме того, отмечалась тенденция к достижению статистической значимости между различиями в степени снижения индекса аугментации: в группе иАПФ степень снижения АІх была больше, чем в группе БКК ($p = 0,086$, табл. 3).

Таким образом, на фоне антигипертензивной терапии отмечалось достоверное снижение центрального АД в аорте и брахиоцефальных артериях и уменьшение индекса жесткости крупных резистивных артерий. Кроме того, отмечалась тенденция к достижению статистической значимости между индексами резистентности мелких мышечных артерий до и после лечения у пациентов обеих групп. Не удалось выявить различий между индексами аугментации, определенными до и после курса терапии.

При сравнении результатов, полученных в группах, между собой, в группе применения иАПФ отмечалось более выраженное снижение индекса жесткости и индекса аугментации.

Оценка эндотелиальной функции

Для оценки функции эндотелия сосудов использовалась проба с реактивной гиперемией. Результаты пробы оценивались двумя способами: путем подсчета прироста диаметра плечевой артерии после пятиминутной окклюзии (при помощи ультразвуковой визуализации артерии), а также при оценке степени увеличения амплитуды пульсовых волн (фотоплетизмографический метод, АнгиоСкан-01). Исходно среднее значение прироста диаметра плечевой артерии после пятиминутной окклюзии составило $5,91 \pm 2,29$ %. По данным фотоплетизмографии, амплитуда пульсовых волн исходно увеличилась в среднем в $1,62 \pm 0,38$ раза. Результаты, полученные в группах, представлены в таблице 4.

После курса антигипертензивной терапии отмечалось некоторое увеличение данных показателей в обеих группах: прирост диаметра плечевой артерии в группе иАПФ составил $6,68 \pm 2,88$ %, амплитуда пульсовых волн увеличилась в $1,75 \pm 0,69$ раза. В группе БКК эти показатели составили соответственно $6,15 \pm 2,26$ % и $1,77 \pm 0,89$ раза. Следует отметить, что в группе иАПФ имела тенденция к достижению статистической значимости между различиями исходно и после курса терапии (табл. 4). При сравнении результатов, полученных в группах, между собой значимых различий получено не было.

Таким образом, некоторый прирост диаметра плечевой артерии, а также увеличение амплитуды пульсовых волн, зафиксированное в группе иАПФ, позволяют сделать вывод о наличии тенденции к улучшению эндотелиальной функции сосудов за указанный период наблюдения в данной группе.

Следует отметить, что результаты, полученные нами при использовании двух методов оценки функции эндотелия сосудов (ультразвуковой и фотоплетизмографический, АнгиоСкан-01), характеризовались достаточным коэффициентом корреляции, равным 0,41 ($p < 0,05$).

Обсуждение

На основании результатов, полученных в ходе исследования, можно сделать вывод о том, что в российской популяции у пациентов с АГ и другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний имеются изменения сосудов, характеризующиеся повышением жесткости сосудистой стенки, а также дисфункцией сосудистого эндотелия.

У всех пациентов, включенных в исследование, регистрировались формы кривой пульсовой волны типа «В» и «А» (рис. 2, 3). Данные типы кривых расцениваются как патологические и характеризуются уменьшением временного промежутка между прямой и отраженной пульсовыми волнами.

В норме максимум отраженной волны приходится на диастолу и позднюю систолу, при этом формируются пульсовые волны типа «С» (рис. 4), характерные для молодых, здоровых людей, при сохраненной эластичности сосудов. В данном случае отраженные волны из нижней половины тела увеличивают центральное диастолическое АД в период ранней диастолы, что является необходимым для нормального кровенаполнения коронарных и брахиоцефальных артерий. С возрастом, а также при увеличении жесткости сосудистой стенки формируются патологические «В» и «А» типы форм пульсовых волн, при этом отраженные волны приходят в восходящую

Рисунок 2. Кривая пульсовой волны типа «В»

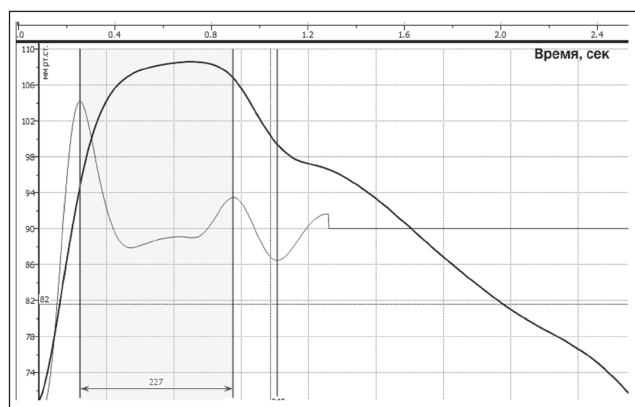


Рисунок 3. Кривая пульсовой волны типа «А»

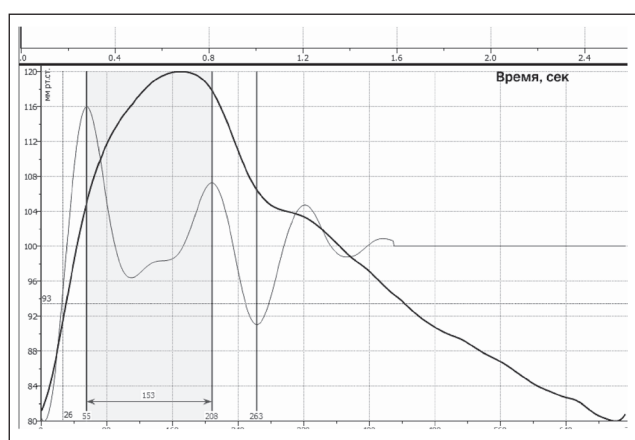
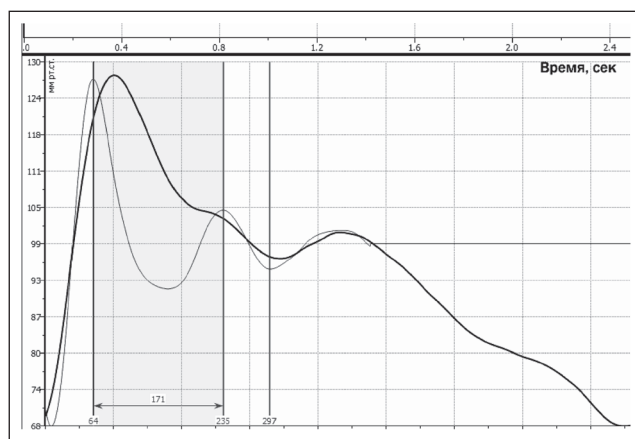


Рисунок 4. Кривая пульсовой волны типа «С»



часть аорты в период ранней систолы, что значительно увеличивает постнагрузку на миокард левого желудочка, а также приводит к росту центрального АД в аорте и брахиоцефальных артериях.

Для оценки основных параметров пульсовой волны при проведении контурного анализа за референсные принимались следующие значения. О сохраненной эластичности аорты свидетельствовал SI равный 5–8 м/с, нормальный тонус мелких мышечных артерий регистрировался при RI менее 30 %. При интерпретации параметра индекса аугментации учитывалась не только количественная, но и качественная характеристики (знак показателя). Следует учитывать, что нормальным

считается отрицательное значение индекса аугментации, а при его положительном или нулевом значении можно говорить о повышенной жесткости сосудов.

Для всех пациентов, включенных в исследование, было характерно увеличение жесткости аорты и крупных проводящих артерий, а также повышение тонуса мелких резистивных артерий, что отражалось в небольшом увеличении индексов жесткости (SI) до $5,53 \pm 1,99$ м/с, отражения (RI) — до $36,59 \pm 15,43$ % и аугментации (AIx) до $40,73 \pm 14,85$ %, при этом значение индекса аугментации было положительным. Кроме того, отмечалось повышение среднего уровня центрального АД, которое было ожидаемым у пациентов с длительным анамнезом АГ.

Расчетное систолическое (центральное) АД в проксимальном отделе аорты достигало $146,13 \pm 21,57$ мм рт. ст. Результаты, полученные в ходе исследования, совпадали с данными иностранных и отечественных авторов [1].

Дисфункция эндотелия служит мощным независимым предиктором развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов высокого риска, в том числе пожилых пациентов, пациентов с АГ, атеросклеротическим поражением периферических сосудов, у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства [2–3]. При данных патологических процессах дисфункция эндотелия выступает и как причина, и как маркер локального воспаления и высокого протромботического потенциала артериальной стенки, что увеличивает риск дестабилизации атеросклеротических бляшек и развития артериального тромбоза [3–4]. Результаты недавних работ указывают на то, что дисфункция эндотелия достаточно коррелирует с другими факторами кардиометаболического риска, такими как сахарный диабет, индекс массы тела, высокая концентрация общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, курение [5–7, 2].

Для исследования функции эндотелия нами была использована проба с реактивной гиперемией (манжеточная, окклюзионная проба). Оценка результатов пробы проводилась с использованием ультразвукового и фотоплетизмографического методов. В настоящее время оценка функции эндотелия сосудов осуществляется при помощи нескольких методов. «Золотым стандартом» служит ангиографический метод с интракоронарным введением ацетилхолина [3–4]. В работе P.O. Bonetti et al. (2004) было показано, что у пациентов, имеющих дисфункцию эндотелия по данным коронарной ангиографии с введением ацетилхолина, отмечается также уменьшение нарастания амплитуды пульсовых волн после окклюзии плечевой артерии по данным периферической артериальной тонометрии [6]. Полученные результаты свидетельствовали о высокой точности фотоплетизмографии в оценке функции эндотелия, коэффициент корреляции с данными коронарографии с введением ацетилхолина составил 0,4.

В работе L. Lind et al. (2002) проводилось сравнение трех основных методов оценки функции эндотелия у молодых, здоровых добровольцев. Результаты, полученные в ходе исследования, говорят о том, что данные аппла-

национальной тонометрии с использованием β_2 -агонистов, достаточно сильно коррелируют с данными венозной окклюзионной плетизмографии с интраваскулярным введением ацетилхолина ($r = -0,41$). В том же исследовании было показано, что результаты, полученные при использовании ультразвукового метода оценки эндотелий-зависимой дилатации, значительно слабее соотносились с результатами двух других методов (r от $-0,18$ до $+0,13$) [8].

Те же авторы в исследовании PUVIS (2005), поставили задачу сравнить различные методы оценки эндотелий-зависимой дилатации у пожилых пациентов (возраст старше 70 лет) высокого риска. В качестве контрольной группы были включены здоровые добровольцы. В обеих группах результаты, полученные при использовании инвазивной венозной окклюзионной пробы, достаточно сильно коррелировали с результатами, полученными при анализе пульсовой волны с использованием аппланационной тонометрии с β_2 -агонистами. В то же время данные ультразвукового метода достоверно не коррелировали с данными двух других методов [7]. При этом нарушения, выявленные как с помощью ультразвукового метода, так и при пробе с ацетилхолином, служили независимыми факторами сердечно-сосудистого риска, что подтверждает тот факт, что дисфункция эндотелия крупных проводящих артерий и резистивных артерий независимо друг от друга вносит свой вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

J.T. Kuvin et al. (2003) провели прямое сравнение ультразвукового метода оценки эндотелий-зависимой дилатации и периферической артериальной тонометрии. В данном исследовании результаты, полученные при использовании двух методов, характеризовались достаточно сильной корреляцией ($r = 0,55$, $p < 0,0001$) [9].

При неоспоримых преимуществах ультразвукового метода, неинвазивности, относительной простоты и безопасности, этот метод имеет также значительные недостатки. В первую очередь это сильная зависимость точности результатов от профессиональной подготовки исследователя, техническая сложность в проведении исследования, а также то, что важность проведения исследования в утренние часы часто негативно воспринимается сотрудниками загруженной ультразвуковой лаборатории, которые нередко оспаривают необходимость оценки функции эндотелия.

В повседневной клинической практике представляется особенно привлекательным использование простых в эксплуатации и достоверных методов оценки состояния сосудистой стенки. Таким методом служит использованный в данном исследовании метод фотоплетизмографии, на котором основана работа прибора «АнгиоСкан-01». Данный метод оценивает результат манжеточной пробы по степени увеличения амплитуды пульсовых волн после окклюзии плечевой артерии. Результаты, полученные нами при использовании двух методов оценки функции эндотелия, характеризовались достаточным коэффициентом корреляции ($r = 0,41$).

В соответствии с международными руководствами по проведению пробы с реактивной гиперемией в каче-

стве референсных значений нами были использованы следующие показатели. О сохраненной функции эндотелия свидетельствовал прирост диаметра плечевой артерии после окклюзии, равный или превышающий 10 %, при проведении ультразвукового исследования или увеличение амплитуды пульсовых волн в 2 раза и более по данным прибора «АнгиоСкан». Таким образом, в исследуемой нами популяции отмечалось наличие эндотелиальной дисфункции, выражающейся в снижении постокклюзионного прироста диаметра плечевой артерии до $5,91 \pm 2,29$ % по данным ультразвукового исследования и уменьшении степени изменения амплитуды пульсовых волн до $1,64 \pm 0,38$ раза по данным прибора «АнгиоСкан».

В соответствии с протоколом исследования все пациенты были рандомизированы в группы иАПФ и БКК. После курса терапии у всех пациентов были достигнуты целевые уровни АД и отмечалось значимое снижение показателей центрального систолического АД, а также индексов жесткости и отражения.

Сходные результаты были получены авторами исследования CAFE, в котором в группе пациентов, получающих комбинированную терапию амлодипином и периндоприлом, отмечалось более выраженное снижение центрального АД, чем в группе атенолола, несмотря на то, что в обеих группах были достигнуты целевые уровни периферического АД. Следует отметить, что в данном исследовании уровень центрального АД строго коррелировал с комбинированной конечной точкой, включающей общее количество сердечно-сосудистых осложнений и нарушение функции почек [10]. В нашем исследовании было показано, что у пациентов, получавших иАПФ, уменьшение значения индекса жесткости было более выраженным, чем в группе БКК.

Несмотря на столь обнадеживающие результаты, их трактовка представляется неоднозначной. Учитывая тот факт, что все включенные в исследование пациенты достигли целевого уровня АД, снижение значений индексов жесткости и отражения могло быть связано не столько с уменьшением жесткости сосудистой стенки *per se*, сколько со снижением общего сосудистого сопротивления вследствие нормализации АД.

При оценке функции эндотелия нами не было получено значимых различий между исходными данными и данными, полученными после курса терапии. Несмотря на это, была отмечена тенденция к улучшению функции эндотелия в группе иАПФ. Улучшение функции эндотелия отмечалось при оценке обоих методов исследования и составляло до 20 % в среднем (при исходном приросте диаметра плечевой артерии $5,53 \pm 2,45$ % по окончании периода наблюдения постокклюзионный прирост в диаметре составил $6,68 \pm 2,88$ %). По-видимому, отсутствие достоверных изменений связано с недостаточным периодом наблюдения, длившимся соответственно протоколу исследования 3–5 недель, или с относительно малым количеством включенных пациентов. Полученные нами данные совпадают с результатами иностранных авторов. В исследовании TREND на фоне применения иАПФ квинаприла отмечалось значимое улучшения функции

эндотелия сосудов по данным ангиографии с внутриартериальным введением ацетилхолина [11]. Следует отметить, что период наблюдения в данном исследовании составил 6 месяцев.

Заключение

При контурном анализе пульсовых волн у пациентов с АГ высокого риска и сохраненной фракцией выброса ЛЖ определяются специфические изменения, отражающие повышенную жесткость сосудов у таких пациентов. Эти изменения заключаются в повышении индекса жесткости крупных проводящих артерий, повышении индекса отражения мелких мышечных артерий, росте индекса аугментации и центрального систолического АД. При проведении пробы с реактивной гиперемией у таких пациентов наблюдаются признаки эндотелиальной дисфункции, как по данным ультразвукового метода, не уступающего по информативности «золотому стандарту», — ангиографии с внутриартериальным введением ацетилхолина, так и по данным фотоплетизмографического метода.

Исследование продемонстрировало, что результаты, полученные при использовании обоих методов оценки функции эндотелия, характеризуются высоким коэффициентом корреляции, что позволяет широко использовать неинвазивный, технически удобный и не требующий специальной подготовки метод фотоплетизмографии (АнгиоСкан-01) в клинической практике. Диагностическая значимость этого метода заключается в том, что контурный анализ пульсовой волны, определение функции эндотелия и измерение центрального АД позволяет определить механизмы АГ у каждого конкретного пациента, что позволяет выработать индивидуальный подход к терапии.

При рациональном выборе антигипертензивной терапии следует учитывать наличие у препаратов различных групп специфических свойств, позволяющих достичь успеха в лечении АГ за пределами непосредственного снижения АД. В первую очередь это относится к их способности в различной степени влиять на функцию эндотелия и жесткость сосудистой стенки.

Согласно Национальным клиническим рекомендациям 2006 г. и рекомендациям Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского кардиологического общества (ESC), параметры жесткости сосудистой стенки включены в число тестируемых при поиске субклинического поражения органов-мишеней при АГ, а также в число факторов, серьезно влияющих на прогноз у пациентов с АГ [12].

Литература

1. Милягин В.А., Филичкин Д.Е., Шпынев К.В., Шпынева З.М. и соавт. Контурный анализ центральной и периферической пульсовых волн у здоровых людей и больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. — 2009. — Т. 15, № 1. — С. 78–85.
2. Halcox J.P.J., Donald A.E., Ellins E. et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness // Circulation. — 2009. — Vol. 119, № 7. — P. 1005–1012.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. — Москва, 2001.

4. Драпкина О.М. Особенности синтеза оксида азота и белков теплового шока у больных острым инфарктом миокарда и постинфарктным кардиосклерозом: Дисс. ... д-ра мед. н. — 2004.

5. Hamburg N.M., Keyes M.J., Larson M.G. et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study // Circ. — 2008. — Vol. 117, № 19. — P. 2467–2474.

6. Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T., Holmes D.R. Jr., Kuvin J.T., Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 44, № 11. — P. 2137–2141.

7. Lind L., Fors N., Hall J., Marttala K., Stenborg A. A comparison of three different methods to evaluate endothelium-dependent vasodilation in the elderly: The prospective investigation of the vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — Vol. 25, № 11. — P. 2368–2375.

8. Lind L., Hall J., Johansson K. Evaluation of four different methods to measure endothelium-dependent vasodilation in the human peripheral circulation // Clin. Sci. — 2002. — Vol. 102, № 5. — P. 561–567.

9. Kuvin J.T., Patel A.R., Sliney K.A., Pandian N.G. et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial wave amplitude // Am. Heart J. — 2003. — Vol. 146, № 1. — P. 168–174.

10. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) study // Circulation. — 2006. — Vol. 113, № 9. — P. 1213–1225.

11. Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study // Circulation. — 1996. — Vol. 94, № 3. — P. 258–265.

12. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Eur. Heart J. — 2006. — Vol. 27, № 21. — P. 2588–2605.