

И.А. Ковалев, Г.И. Марцинкевич, Т.Е. Суслова, Г.П. Филиппов

ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ ВАЗОДИЛАТАЦИЯ И ВАЗОКОНСТРИКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ИБС И У ЛИЦ С ОТЯГОЩЕННОЙ ПО АТЕРОСКЛЕРОЗУ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬЮ

ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН

Исследование посвящено оценке состояния депрессорного и констрикторного компонентов сосудистой реактивности у больных ИБС с документированным коронарным атеросклерозом и у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью. Установлена взаимосвязь сосудистой реактивности периферических артерий с факторами риска развития атеросклероза. Результаты исследования позволяют предположить участие атерогенных фракций липопротеинов, провоспалительных цитокинов, продуцируемого моноцитами оксида азота в формировании патологических сосудистых реакций на доклинической стадии заболевания.

Ключевые слова: эндотелий, атеросклероз, факторы риска

В 1980 году R.F. Furchgott и J.M. Zawadzki [14] опубликовали результаты исследования, в котором сообщалось, что ацетилхолин в присутствии интактного эндотелия вызывает зависимое от дозы расширение изолированных артериальных сегментов, а при удаленном эндотелии — их сужение, открыв таким образом эндотелийзависимый релаксирующий фактор [14]. С тех пор эндотелий рассматривается как эндокринный орган с важными функциями, которые включают вазорегуляцию, дезагрегацию тромбоцитов, дезадгезию моноцитов и ингибицию тромбообразования. До недавнего времени считалось, что первичным изменением при атеросклерозе человека является отложение липидов в неизмененную стенку артерий. Сейчас правомерно выделять стадию, предшествующую морфологическим нарушениям, стадию функциональных изменений эндотелия.

Термин «дисфункция эндотелия» включает в себя дисбаланс между выделяемыми релаксирующими и констрикторными факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами, или факторами роста, и их ингибиторами [20].

Применение неинвазивных и, в частности, ультразвуковых методов исследования, позволяет выявлять функциональные нарушения эндотелия как у пациентов с доказанным атеросклерозом, так и у лиц с факторами риска его развития. Данные, полученные в результате обследования, позволяют косвенно судить о состоянии эндотелия коронарных сосудов. Не исключено, что в процессе стандартизации описанных методик изучение сосудодвигательной функции эндотелия будет иметь большое диагностическое и прогностическое значение. Вместе с тем, исследуя процессы вазодилатации, не следует забывать и

о вазоконстрикции, тем более что при функциональной недостаточности эндотелия способность артерий к вазоспастическим реакциям резко увеличивается [18].

Цель исследования: определить состояние эндотелийзависимой вазодилатации и констрикторного компонента сосудистой реактивности периферических артерий у больных атеросклерозом и у лиц с отягощенной по данному заболеванию наследственностью и оценить влияние факторов риска развития атеросклероза и гуморальных факторов на периферические сосудистые реакции.

Группу наблюдения составили 19 мужчин в возрасте 40-50 лет с ишемической болезнью сердца на фоне документированного коронарного атеросклероза. А также подростки и молодые люди «группы риска» с отягощенной по атеросклерозу наследственностью (n=87). Контрольную группу составили 54 человека с благоприятным в отношении атеросклероза и связанных с ним заболеваний семейным анамнезом.

Для оценки баланса прессорных и депрессорных компонентов сосудистой реактивности использовали эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии (ПА) на пробу с гиперемией [11]. Исследование выполнялось с использованием системы ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенной датчиком с частотой 7,5 МГц, в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот) с синхронной записью ЭКГ и видеозаписью. Изменения диаметра ПА в ответ на гиперемию оценивали на 5-10-15 секундах и далее через каждые 15 сек до 105-й секунды. Изменения сосудистого диаметра и показателей

кровотока оценивали в процентном отношении к исходной величине. После восстановления исходного диаметра ПА пациент получал 500 мкг нитроглицерина сублингвально. Кровоток регистрировался в течение 5 минут, измерение необходимых показателей осуществлялось ежеминутно.

Для оценки констрикторного ответа ПА использовали пробу с гипервентиляцией [1]. До гипервентиляции, на 3-й, 5-й, 10-й минуте после нее регистрировали ЭКГ, измеряли диаметр ПА и основные количественные линейные показатели кровотока. Каждый показатель анализировали в течение 3 сердечных циклов по видеозаписи, полученные данные усредняли. Изменения сосудистого диаметра и показателей кровотока также оценивали в процентном отношении к исходной величине. С помощью формулы, предложенной О.В. Ивановой, производили расчет напряжения сдвига на эндотелии (τ) и чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига (K) [5].

Уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) и триглицеридов в сыворотке крови оценивали ферментативным методом на автоанализаторе FP-901 («Labsystem», Финляндия) с использованием реактивов фирмы «Carmay» (Польша). Содержание ХС липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) и очень низкой плотности (ХСЛПОНП) рассчитывали по соответствующей формуле [13]. Определение содержания малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови проводилось по общепринятым методикам [3, 7]. Уровень интерлейкина-1 (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли (TNF- α) в сыворотке крови и супернатантах суточной культуры моноцитов, стимулированных бактериальным липополисахаридом [4], определяли иммуноферментным методом с использованием наборов ProCon (Санкт-Петербург). Продукцию оксида азота моноцитами оценивали по содержанию в супернатанте клеточной культуры моноцитов, стимулированных бактериальным липополисахаридом, нитрит-ионов с использованием реактива Грисса [16].

Результаты исследования представлены как $M \pm m$, где M — среднестатистическое значение, m — ошибка среднего. Для сравнения средних величин двух групп с нормальным распределением применялся расчет критерия t Стьюдента. В случае ненормального распределения использовались критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. Уровень значимости p принимался равным 0,05. Уровень регрессионной модели строился методом пошагового регрессионного анализа. Качество модели оценивали по величине квадрата множественного коэффициента корреляции (R^2).

При оценке вазодилатации на пробу с гиперемией у больных ИБС было установлено, что на пике пробы (75-я секунда от начала гиперемии) процент изменения диаметра ПА к исходному в группе с ИБС был достоверно меньше в сравнении с контролем ($6,1 \pm 0,8$ и $8,7 \pm 0,9$ соответственно, $p < 0,05$). Снижение эндотелийзависимой вазодилатации отмечалось у 100% больных. При этом средние значения пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}), объемной скорости кровотока (V_{vol}) и частоты сердечных сокращений до пробы и в первые секунды гиперемии достоверных различий между группами не имели.

Показатели напряжения сдвига на эндотелии в первые секунды реактивной гиперемии в группе с ИБС и в контроле достоверно не различались ($62,9 \pm 9,5$ дин/см², $64,1 \pm 8,5$ дин/см² соответственно). Среднее значение чувствительности ПА к напряжению сдвига в группе мужчин с ИБС было достоверно ниже, чем в группе контроля ($0,058 \pm 0,009$ и $0,18 \pm 0,04$ соответственно, $p < 0,001$). Таким образом, при одинаковом увеличении сдвигового стимула чувствительность ПА к напряжению сдвига и эндотелийзависимая вазодилатация у мужчин с ИБС были достоверно ниже.

Нитроглицерининдуцированная вазодилатация на 3-й минуте пробы в группе мужчин с ИБС была менее 15% и была достоверно ниже в сравнении с контролем ($12,6 \pm 1,06\%$; $16,5 \pm 1,02\%$ соответственно, $p < 0,05$). Анализируя динамику эндотелийнезависимой вазодилатации, мы обнаружили, что у этой категории мужчин присутствует отсроченная реакция на препарат с максимумом расширения артерии на 5-й минуте от момента приема нитроглицерина. Так, у мужчин с ИБС на 5-й минуте пробы нитроглицерининдуцированная вазодилатация достоверно не отличалась от контроля и составила $16,56 \pm 1,62\%$ и $14,38 \pm 0,98\%$ соответственно. Полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями, в которых было установлено, что у больных ИБС нитроглицерин на пике пробы вызывал достоверно меньшую вазодилатацию, чем в контроле [19], по-видимому, это связано с более глубокими, органическими изменениями в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [2, 10, 12], что может быть подтверждено только морфологическими исследованиями. Нельзя также исключить возникновение толерантности к данному препарату. Предполагается, что развитие толерантности обусловлено нарушением метаболизма органических нитратов и десенситизацией гуанилатциклазы [8]. Наши пациенты до момента проведения пробы находились в стационаре в течение месяца, и практически все они регулярно

получали нитраты и другие вазоактивные лекарственные вещества. По-видимому, несмотря на то что пробы проводились на третьи сутки после отмены всех препаратов, этого срока было недостаточно для восстановления эффекта нитратов.

На пике пробы с гипервентиляцией у мужчин, страдающих ИБС, наблюдалось достоверное большее уменьшение диаметра ПА, меньшее падение V_{ps} в сравнении с контролем ($-6,42 \pm 0,92$ и $-2,08 \pm 0,40$ соответственно, $p < 0,05$). Значения напряжения сдвига на эндотелии при этом между группами достоверно не различались и составляли $29,75 \pm 2,96$ дин/см² и $27,78 \pm 6,23$ дин/см² соответственно. Таким образом, можно заключить, что у больных ИБС отмечается более выраженная склонность к вазоспастическим реакциям, чем у здоровых мужчин.

В результате обследования здоровых мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью было установлено, что на пике пробы (75-я секунда от начала гиперемии) имеется достовер-

ное различие между процентом изменения диаметра ПА к исходному показателю в группе с отягощенной по атеросклерозу наследственностью в сравнении с контролем (Таблица 1). Снижение эндотелийзависимой вазодилатации зарегистрировано у 82,9% мужчин (в группе контроля этот показатель составил 40%, $p < 0,01$). Показатель напряжения сдвига на эндотелии в первые секунды гиперемии в «группе риска» достоверно не отличался от группы контроля. В то же время среднее значение чувствительности ПА к напряжению сдвига в группе мужчин с отягощенной наследственностью было достоверно меньше, чем в контроле ($0,09 \pm 0,01$ у.е.; $0,15 \pm 0,02$ у.е. соответственно, $p < 0,05$). Проведенный нами корреляционный анализ подтвердил наличие прямой взаимосвязи между чувствительностью ПА к напряжению сдвига на эндотелии и степенью эндотелийзависимой вазодилатации ($r = 0,55$; $n = 47$; $p < 0,05$).

Таким образом, при одинаковом увеличении сдвигового стимула в обеих группах чувстви-

Таблица 1

Диаметр и основные количественные показатели кровотока в плечевой артерии в исходном состоянии (1) и их изменение на пике пробы (2) с гиперемией у мужчин и женщин старше 19 лет с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и в группе контроля, (M $\pm$ m)

Показатель	Этап исследования	Мужчины		Женщины	
		Группа риска (n=47)	Контроль (n=26)	Группа риска (n=19)	Контроль (n=6)
I	II	III	IV	V	VI
Диаметр плечевой артерии (ПА), см	1	$0,44 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,01$ ##	$0,39 \pm 0,02$
Потокзависимая дилатация, %	2	$6,80 \pm 0,49$ *	$13,25 \pm 0,66$	$11,26 \pm 0,69$ ##	$11,33 \pm 3,02$
% изменения V_{ps}	2	$88,93 \pm 6,17$	$99,10 \pm 10,20$	$113,03 \pm 6,85$ #	$110,49 \pm 18,21$
% изменения V_{vol}	2	$453,96 \pm 42,21$	$522,20 \pm 57,80$	$634,47 \pm 70,82$ ##	$576,39 \pm 66,01$
% изменения ЧСС	2	$2,97 \pm 1,16$	$2,46 \pm 1,62$	$2,29 \pm 2,91$	$2,19 \pm 2,80$
τ , дин/см ²	—	$44,17 \pm 1,51$	$47,10 \pm 4,40$	$51,52 \pm 1,68$ ##	$47,05 \pm 2,90$
Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига (К)	—	$0,09 \pm 0,01$ *	$0,15 \pm 0,02$	$0,022 \pm 0,006$ ##	$0,030 \pm 0,011$ ♦♦

Примечание: * — сравнение «группы риска» и «группы контроля» (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$), # — сравнение мужчин и женщин из группы риска (# $p < 0,05$; ## $p < 0,01$), ♦ — сравнение мужчин и женщин из группы контроля (♦ $p < 0,05$; ♦♦ $p < 0,01$).

Таблица 2

Диаметр и основные количественные показатели кровотока в плечевой артерии в исходном состоянии (1) и их изменение на пике пробы (2) с гиперемией у подростков 12-18 лет с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и в группе контроля, (M $\pm$ m).

Показатель	Этап исследования	Юноши с отягощенной наследственностью (n=9)	Девушки с отягощенной наследственностью (n=14)	Группа контроля (n=6)	Различия между группами
I	II	III	IV	V	
Диаметр ПА, см	1	$0,38 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,02$	$P_{III-IV} < 0,05$
Потокзависимая дилатация, %	2	$12,61 \pm 1,55$	$12,88 \pm 1,65$	$10,60 \pm 1,40$	-
% изменения V_{ps}	2	$57,33 \pm 12,09$	$80,02 \pm 13,44$	$95,52 \pm 18,39$	-
% изменения V_{vol}	2	$333,29 \pm 53,85$	$417,08 \pm 56,39$	$568,07 \pm 106,01$	-
% изменения ЧСС	2	$2,52 \pm 2,15$	$2,5 \pm 2,62$	$0,40 \pm 2,00$	-
τ , дин/см ²	-	$46,27 \pm 2,24$	$47,04 \pm 1,97$	$51,10 \pm 3,18$	
Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига (К)	-	$0,037 \pm 0,016$	$0,020 \pm 0,008$	$0,032 \pm 0,007$	

ность ПА к напряжению сдвига и эндотелийзависимая вазодилатация была достоверно ниже у молодых мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью.

Отдельно следует остановиться на результатах обследования женщин (Таблица 1) и подростков (Таблица 2) с отягощенной по атеросклерозу наследственностью. Ни по одному из оцениваемых нами показателей женщины и подростки группы риска не отличались от контрольной группы.

Нитроглицерининдуцированная эндотелийзависимая вазодилатация в группе подростков, а также мужчин и женщин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью в проведенном нами исследовании достоверно не различалась с группой контроля, что свидетельствует о нормальном функционировании гладкомышечных клеток сосудистой стенки в исследуемых группах.

Рассматривая результаты изучения эндотелийзависимой вазодилатации у больных ИБС и у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью, нельзя не отметить наличие достоверных половых и возрастных различий по величине такого показателя, как чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии.

Налицо парадоксальная ситуация: у подростков и женщин при более низком значении «К» отмечается достоверно больший процент дилатации ПА при пробе с гиперемией, а у мужчин наоборот. По всей видимости, у подростков и женщин на изменение диаметра ПА при пробе с гиперемией оказывает влияние не только величина напряжения сдвига на эндотелии, но и другие факторы, которые не учитываются в предложенной О.В. Ивановой формуле расчета чувствительности ПА к напряжению сдвига. Единственным логичным объяснением этого факта на данный момент является особенность регуляции сосудистого тонуса у подростков и женщин, связанная с их гормональным статусом. В частности, Hashimoto M. и соавт. было установлено [15], что у женщин увеличение диаметра сосуда в ответ на изменение кровотока является наименьшим в менструальную фазу, когда уровень эстрадиола минимален, и возрас-

тает вдвое в другие фазы менструального цикла. Данный вопрос для своего решения требует дальнейших исследований.

Что касается вызванной гипервентиляцией вазоконстрикции на пике пробы (5 минута) в группе мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью то она была достоверно выше в сравнении с контролем ($p < 0,05$) (Таблица 3). Кроме того, в группах наблюдалась достоверная разница по степени снижения V_{ps} ($p < 0,05$) и V_{vol} ($p < 0,05$).

Принимая во внимание достоверность различий скоростных и объемных показателей кровотока после гипервентиляции в исследуемых группах, а также учитывая взаимосвязь скорости кровотока и величины сдвига напряжения на эндотелии ($r = -0,42$; $n = 47$; $p < 0,05$), мы произвели стандартизацию изменения сдвигового стимула. Из числа лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и представителей контрольной группы были отобраны пациенты, у которых не наблюдалось достоверных различий в процентном изменении систолической и объемной скорости кровотока в ходе выполнения гипервентиляционной пробы. Важно подчеркнуть, что по клиническим параметрам, уровню липидов в сыворотке крови выделенные пациенты не отличались от основных групп. И тем не менее вазоконстрикция в подгруппе мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью была достоверно выше, чем в контроле.

В ходе исследования мы не установили различий по степени вазоконстрикции на пробе с гипервентиляцией между подростками группы риска и группы контроля (Таблица 4). Аналогичная ситуация была и в группе женщин (Таблица 3).

Исследование сосудистого ответа на гипервентиляционную гипероксию интересно с точки зрения комплексного изучения разнонаправленных сосудистых реакций, что позволит получить более полное представление о состоянии периферического сосудистого резерва у той или иной группы больных, а также здоровых лиц. Механизмы реакций в условиях гипервентиляционной гипер-

Таблица 3

Изменение диаметра и количественных показатели кровотока в плечевой артерии на пике пробы с гипервентиляцией у мужчин и женщин старше 19 лет с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и в группе контроля, ($M \pm m$)

Показатель	Этап исследования	Мужчины		Женщины	
		Группа риска (n=47)	Контроль (n=26)	Группа риска (n=19)	Контроль (n=6)
Диаметр ПА, см	исход	0,44±0,01	0,43±0,01	0,38±0,01	0,39±0,02
Вазоконстрикция, %	проба	-6,68±0,58*	-2,98±1,07	-8,11±1,05	-5,24±4,38
% изменения V_{ps}	проба	-11,20±2,99*	-28,48±7,84	-15,29±3,77	-11,65±8,13
% изменения V_{vol}	проба	-24,93±3,50*	-1,27±4,36	-34,59±5,38	-26,04±10,77

Примечание: * сравнение «группы риска» и «группы контроля» (* $p < 0,05$)

рокции изучены в основном на коронарных артериях [6] и сосудах головного мозга [9]. Сужение сосудов при гипероксии объясняют торможением вагусных и усилением симпатических влияний, а также прямым действием кислорода на гладкие мышцы сосудов или его опосредованным влиянием через уменьшение концентрации сосудорасширяющих веществ и увеличением вазоконстрикторных агентов [17].

В изученной литературе мы не нашли данных о взаимосвязи спазма периферических сосудов на гипервентиляцию с функциональным состоянием эндотелия. Однако полученные нами результаты позволяют предположить, что, наряду с предполагаемыми механизмами гипервентиляционной вазоконстрикции (гиперсимпатикотония, прямое или опосредованное влияние кислорода на гладкомышечные клетки), нельзя исключить долю участия сосудодвигательной функции эндотелия в этом процессе. В пользу этого говорит достоверное различие в диаметре артерии при одинаковом изменении скоростных и объемных показателей на пике гипервентиляционной пробы у мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и у мужчин с ИБС. Одной из причин большей вазоконстрикции на пробу с гипервентиляцией у мужчин с факторами риска развития атеросклероза и ИБС, вероятней всего, является повышенная базальная секреция эндотелийрелаксирующего фактора в исходном состоянии артерии [21] и ее

резкое снижение в ответ на уменьшение сдвигового стимула.

Существенным подтверждением гипотезы о том, что дисфункция эндотелия предшествует атеросклерозу, считают ее связь с факторами риска развития атеросклероза и восстановление сосудистого тонуса после их коррекции. В процессе отбора мужчины с отягощенной по атеросклерозу наследственностью были разделены на подгруппы в зависимости от наличия у них совокупности тех или иных факторов риска развития атеросклероза: 1 — мужчины, имеющие избыточную массу тела, гиперхолестеринемию и длительный стаж курения, 2 — курящие мужчины с нормальным липидным спектром и массой тела. Третью группу составили мужчины с благоприятным в отношении атеросклероза семейным анамнезом (Таблица 5). Средние значения исходных количественных показателей кровотока между группами достоверных различий не имели. Значение поток-зависимой дилатации от контроля к 1-й группе снижалось. Отмечались достоверные различия по данному показателю при сравнении 1-й и 3-й, 2-й и 3-й групп. Также мы обнаружили последовательное снижение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига от 1-й к 3-й группе, что указывает на нарушение способности артерий расширяться в ответ на стрессовое воздействие и обеспечивать увеличение кровотока. Вызванная гипервентиляцией вазоконстрикция как в первой,

Таблица 4

Изменение диаметра и количественных показатели кровотока в плечевой артерии на пике пробы с гипервентиляцией у подростков 12-18 лет с отягощенной по атеросклерозу наследственностью и в группе контроля, ($M \pm m$)

Показатель	Этап исследования	Юноши с отягощенной наследственностью (n=9)	Девушки с отягощенной наследственностью (n=12)	Группа контроля (n=8)
Диаметр ПА, см	исход	0,38 $\pm$ 0,01	0,36 $\pm$ 0,01	0,39 $\pm$ 0,02
Вазоконстрикция %	проба	-6,25 $\pm$ 0,79	-6,79 $\pm$ 1,70	-7,26 $\pm$ 1,14
% изменения Vps	проба	-12,74 $\pm$ 4,28	-15,67 $\pm$ 2,52	-5,91 $\pm$ 7,45
% изменения Vvol	проба	-21,25 $\pm$ 5,17	-23,47 $\pm$ 4,49	-9,60 $\pm$ 18,47

Таблица 5

Изменение диаметра плечевой артерии и основных количественных показателей кровотока в ней на пробе с гиперемией, у мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью (1,2), и в группе контроля (3), ($M \pm m$)

Показатель	1 (n=12)	2 (n=17)	3 (n=26)	Достоверность различий
Индекс Кетле	26,4 $\pm$ 0,9	22,3 $\pm$ 0,4	22,89 $\pm$ 0,2	$p_{1,2} < 0,01$; $p_{1,3} < 0,05$
ХС ммоль/л	6,37 $\pm$ 0,14	4,77 $\pm$ 0,13	4,68 $\pm$ 0,17	$p_{1,2} < 0,001$; $p_{1,3} < 0,001$
К	-0,002 $\pm$ 0,0003	0,02 $\pm$ 0,001	0,15 $\pm$ 0,01	$p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,001$
Потокзависимая дилатация, %	5,94 $\pm$ 0,60	7,86 $\pm$ 0,94	13,25 $\pm$ 0,69	$p_{1,3} < 0,001$; $p_{2,3} < 0,05$
% изменения Vps	70,91 $\pm$ 12,14	93,42 $\pm$ 7,88	91,16 $\pm$ 9,74	-
% изменения Vvol	297,66 $\pm$ 58,03	467,23 $\pm$ 65,49	484,22 $\pm$ 60,60	-
% изменения ЧСС	2,94 $\pm$ 1,53	3,86 $\pm$ 1,98	2,46 $\pm$ 1,62	-

Примечание: 1 — мужчины с отягощенной по атеросклерозу наследственностью, имеющие избыточную массу тела, гиперхолестеринемию и длительный стаж курения (>5 лет); 2 — мужчины с отягощенной по атеросклерозу наследственностью, имеющие длительный стаж курения; 3 — группа контроля

так и во второй группах была достоверно выше в сравнении с контролем ($6,02 \pm 1,23\%$; $8,01 \pm 0,78\%$, $3,35 \pm 0,96\%$, соответственно).

Данные нашего исследования и ранее выполненных исследований демонстрируют, что существует взаимосвязь эндотелийзависимых вазомоторных реакций и констрикторного компонента сосудистой реактивности с факторами риска развития атеросклероза. Поскольку неизвестно, насколько велик вклад каждого взятого в отдельности фактора в изменение показателей, характеризующих реактивность периферических сосудов, мы провели множественный регрессионный анализ на всей выборке пациентов с учетом пола, возраста и наличия клиники атеросклероза. Основная цель анализа - подтвердить наличие взаимосвязей и ранжировать изучаемые факторы по силе их влияния на эндотелийзависимую вазодилатацию и констрикторный компонент сосудистой реактивности.

В математическую модель были включены независимые переменные, для которых наличие связи с развитием эндотелиальной дисфункции является более или менее обоснованным предположением. К ним мы отнесли как общеизвестные факторы риска развития атеросклероза (уровень артериального давления и липидов в сыворотке крови, наличие избыточной массы тела), так и ряд параметров, характеризующих состояние системы иммунитета и перекисного окисления липидов в сыворотке крови: содержание МДА и ДК в сыворотке крови, уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, содержание в сыворотке крови TNF- α , IL-1 β , IL-6 и стимулированная продукция моноцитами перечисленных цитокинов и оксида азота по уровню его стабильных метаболитов. Всего в качестве независимых переменных в анализ было включено 19 показателей. В качестве зависимых переменных, отражающих реакцию сосуда, были приняты: процент увеличения диаметра ПА на пике пробы с гиперемией и процент уменьшения диаметра ПА на пике пробы с гипервентиляцией.

Установлено, что среди рассмотренных независимых факторов наибольшее влияние на вазодилатацию сосудов в различных группах оказывают:

1) у больных ИБС — стимулированная продукция оксида азота в культуре моноцитов ($R^2 = -0,56$, $p < 0,002$)

2) у практически здоровых мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью в возрасте 19-39 лет — курение ($R^2 = -1,16$, $p < 0,01$), уровень в сыворотке крови ХС ЛПОНП ($R^2 = -4,35$, $p < 0,05$) и стимулированная продукция TNF α в культуре моноцитов ($R^2 = 0,01$, $p < 0,001$);

3) у практически здоровых женщин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью в возрасте 19-39 лет — курение ($R^2 = -3,43$, $p < 0,01$), уровень в сыворотке ХС ЛПНП ($R^2 = -7,08$, $p < 0,05$), избыточная масса тела, показателем наличия которой является индекс Кетле ($R^2 = -0,67$, $p < 0,001$) и уровень САД ($R^2 = -0,16$, $p < 0,02$).

Проведенный нами анализ позволил отнести к факторам, оказывающим наибольшее влияние на уменьшение диаметра ПА при пробе с гипервентиляцией стимулированную продукцию моноцитами TNF- α у больных ИБС ($R^2 = 0,008$, $p < 0,02$), уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови у практически здоровых женщин в возрасте 19-39 лет ($R^2 = 2,19$, $p < 0,0001$) и стимулированную продукцию IL-1 ($R^2 = 0,02$, $p < 0,001$) и оксида азота в монослое моноцитов у мужчин той же группы ($R^2 = -0,87$, $p < 0,001$).

В группе подростков как у мальчиков, так и у девочек нам не удалось в ходе множественного регрессионного анализа выделить факторы, достоверно влияющие на реактивность ПА, определяемую с помощью проб с гиперемией и гипервентиляцией.

Выводы:

1. Все больные ИБС и 82,9% мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью имеют дисфункцию эндотелия, проявляющуюся снижением чувствительности ПА к напряжению сдвига на эндотелии и уменьшением ее вазодилатации при пробе с гиперемией. Степень нарушения эндотелийзависимой вазодилатации наиболее выражена у пациентов с сочетанием факторов риска развития атеросклероза.

2. У больных ИБС и мужчин с отягощенной по атеросклерозу наследственностью отмечается нарастание констрикторного компонента периферической сосудистой реактивности.

3. Факторами, оказывающими наибольшее влияние на сосудодвигательные реакции, по данным множественного регрессионного анализа, являются продукция оксида азота моноцитами, уровень ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП в крови, стимулированная продукция TNF- α и IL-1 моноцитами, курение.

ENDOTELIUM DEPENDENT VASODILATION AND VASOCONSTRICTION IN SUBJECTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND WITH FAMILY HISTORY OF ATHEROSCLEROSIS

I.A. Kovalev, G.I. Martsinkevitch, T.E. Suslova, G.P. Filippov

Brachial artery blood flow reactions to hyperemia and hyperventilation (endothelium dependent vasodilation and vasoconstriction) were studied by

doppler sonography in patients with ischemic heart disease and 87 persons aged 12-39 years with family history of atherosclerosis. Reactivity of peripheral artery and risk factors of atherosclerosis development were found to be interrelated. The results allowed to suggest participation of atherogenic fractions of lipoproteins, proinflammatory cytokines, and monocyte derived NO in formation of pathological vascular reactions in persons with family history of atherosclerosis.

Литература

1. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. Лекция IV. Функциональные пробы с психоэмоциональным напряжением и дыхательные пробы / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Кардиология. — 1996. — № 5. — С. 86-89.
2. Вакуловская М.К. Способность каптоприла и периндоприла потенцировать антиангинальное действие изосорбида динитрата при длительном применении у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения / М.К. Вакуловская, В.И. Метелица, С.Ю. Марцевич // Кардиология. — 1995. — № 8. — С. 5-10.
3. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. — М., 1972. — 252 с.
4. Гольдберг Е.Д. Методы культуры тканей в гематологии / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.П. Шахов. — Томск, 1992. — 272 с.
5. Иванова О.В. Состояние эндотелийзависимой вазорегуляции и некоторые показатели гемостаза у больных с факторами риска и клиническими проявлениями атеросклероза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Иванова. — Москва, 1997. — 120 с.
6. Карпов Р.С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Карпов Р. С., Дудко В. А. — Томск, 1998. — 656 с.
7. Косухин А.Б. Экстракция липидов смесью гептан — изопропанол для определения диеновых конъюгатов / А.Б. Косухин, Б.С. Ахметова // Лабораторное дело. — 1987. — № 5. — С. 335-337.
8. Манухина Е.Б. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев, Ю.В. Архипенко // Вестник РАМН. — 2000. — № 4. — С. 16-21.
9. Москаленко Ю.Е. Мозговое кровообращение / Ю.Е. Москаленко, А.И. Бекетов, Р.С. Орлов. — Л., 1988. — 135 с.
10. Abrams J. Tolerance to organic nitrates / J. Adams // Circulation. — 1986. — Vol. 74. — № 6. — P. 1181-1185.
11. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.
12. Cowan J.C. Avoiding nitrate tolerance / J.C. Cowan // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1992. — Vol. 34. — № 2. — P. 96-101.
13. Friedwald W.T. Estimation of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge / W.T. Friedwald, R.J. Levy, D.S. Fredrickson // Clin. Chem. — 1972. — Vol. 256. — P. 2835-2838.
14. Furchgott R.F. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // Nature. — 1980. — Vol. 288. — P. 373-376.
15. Hashimoto M. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of brachial artery by sex and menstrual cycle / M. Hashimoto, M. Akishita, M. Eto // Circulation. — 1995. — Vol. 92. — P. 3431-3435.
16. Lambert L.E. Nitric oxide synthesis in the CNS endothelium and macrophages differs in its sensitivity to inhibition by arginine analogues / L.E. Lambert, J.P. Whitten, B.M. Baron, U.C. Cheng // Life Sci. — 1991. — Vol. 48. — P. 69-75.
17. Magarian G. The hyperventilation challenge test / G. Magarian, D. Mazur // Chest. — 1991. — Vol. 31. — № 1. — P. 199-204.
18. Mancini G.B. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study / G.B. Mancini, G.C. Henry, C. Macaya // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — P. 258-265.
19. Neunteufl T. Impairment of flow-mediated vasodilation in brachial artery is related to angiographically documented artery disease (abstr.) / T. Neunteufl, R. Katzenschlager, A. Hassan // Europ. Heart J. — 1995. — Vol. 16. — P. 456.
20. Rubany G.M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases / G.M. Rubany // J. Cardiovas. Pharmacol. — 1993. — Vol. 22 [suppl 4]. — P. S1-S14.
21. Schlaich M.P. Does Lipoprotein(a) Impair Endothelial Function ? / M. P. Schlaich, S. John, M.R.W. Langenfeld // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 31. — P. 359-365.