

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА СОСУДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Исследовались эндотелий-зависимые механизмы регуляции тонуса сосудов у больных хронической сердечной недостаточностью I-III функционального класса. Обнаружены изменения в регуляции тонуса сосудов, прогрессирующие по мере утяжеления сердечной недостаточности. Показано, что одной из причин возникающей дисфункции эндотелия являются нарушения в системе красной крови, развивающиеся при хронической сердечной недостаточности.

Материал и методы исследования

У 38 пациентов с хронической сердечной недостаточностью I-III функционального класса (I-III ФК) по классификации NYHA изучали вазомоторную функцию эндотелия сосудов. В исследование включали мужчин в возрасте от 44 до 63 лет, не страдающих сахарным диабетом, симптоматической гипертонией, заболеваниями крови, почечной и печеночной недостаточностью. Исследование проводили по методу D.S.Celermajer et al., 1992 [12] с использованием ультразвука высокого разрешения. Измерение диаметра плечевой артерии осуществлялось с помощью линейного датчика 7 МГц на ультразвуковой установке «Acuson 128 XP» (США). Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба на правой конечности. Исследование проводили в триплексном режиме. Системное артериальное давление измеряли по методу Короткова после предварительного нахождения обследуемого в состоянии покоя, лежа на протяжении 10 минут, затем с помощью ультразвука измеряли диаметр сосуда. Далее выше места локации накладывали манжету сфигмоманометра и нагнетали воздух до тех пор, пока давление его не становилось на 50 мм рт.ст. выше уровня САД. Это приводило к компрессии плечевой артерии и временному прекращению кровотока, которое поддерживалось в течение 3 минут. Прекращение кровотока по плечевой артерии ниже уровня наложения манжетки сфигмоманометра отслеживали с помощью цветного доплеровского картирования потока. По завершении компрессии воздух из манжетки выпускали и в течение первых 15 секунд (в фазу реактивной гиперемии) регистрировали диаметр сосуда. Через 15 минут, по мере восстановления изначального диаметра сосуда, пациент получал сублингвально 500 мкг нитроглицерина, который вызывал эндотелий-независимую вазодилатацию (реакция сосуда при этом запи-

сывалась на протяжении 4-5 минут), что использовалось в качестве контроля за состоянием гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

Методом измерения «спектра мутности» [4, 8, 9] исследовались параметры циркулирующих в крови эритроцитов. При этом регистрировались концентрация эритроцитов в крови, средний диаметр и объем, содержание сухих веществ и воды в эритроцитах, концентрация гемоглобина в крови. Обработка полученных данных проводилась с помощью программы «Биостатистика 4.03» для Windows с использованием t-критерия Стьюдента и вычислением коэффициента корреляции. Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц.

Результаты и обсуждение

Компрессионная проба с последующим восстановлением кровотока по плечевой артерии приводила в контрольной группе у всех обследуемых лиц к увеличению просвета сосуда на 17,5% или $0,7 \pm 0,3$ мм величины изначального диаметра. Это свидетельствует о преобладании в регуляции базального тонуса сосудов нитрокидергических механизмов [7, 12, 16] у обследованной нами контрольной группы здоровых лиц. У больных ХСН I-III ФК обнаружены иные закономерности в функционировании эндотелий-зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов.

В частности, у пациентов с ХСН I-II ФК (рис.1) окклюзионная проба приводила к эндотелий-зависимой вазодилаторной реакции в 20% случаев, а ее величина составляла $0,2 \pm 0,05$ мм, что достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,02$). В 10% случаев реакция на пробу вообще отсутствовала, а в 70% – имела место вазоконстрикторная реакция сосудов, составлявшая $0,3 \pm 0,04$ мм.

Выявленные закономерности в изменении реакций сосудов усиливались по мере прогрессирования ХСН.

Так у пациентов с ХСН II-III ФК доля дилататорных реакций уменьшалась (рис.2) до 5%, в таком же количестве случаев реакции отсутствовали совсем и в 90% случаев имели место вазоконстрикторные реакции сосудов, величина которых составляла $0,5 \pm 0,07$ мм, что достоверно больше по сравнению с констрикторными реакциями у пациентов группы ХСН I-II ФК ($p < 0,05$).

Изменения направленности реакций сосудов у больных ХСН II-III ФК в %

Увеличение количества констрикторных реакций у пациентов с ХСН по мере прогрессирования заболевания свидетельствует о значительных изменениях в механизмах формирования тонуса сосудов. Эндокринные функции эндотелия сосудов [1] позволяют ему секретировать биологически активные вещества, обеспечивающие участие эндотелия в процессах гемостаза, клеточной пролиферации, воспаления, регуляции тонуса сосудов [2,13,16,17,18,19]. В условиях нормы эндотелий зависимая регуляция тонуса сосудов обеспечивается сбалансированным взаимодействием вазодилататорных (оксид азота, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простаглицин, натрийуретический пептид С типа, адреномедулин) и вазоконстрикторных (эндотелин I, эндопероксиды, тромбоксан A_2 , ангиотензины, простагландин H_2) веществ секретируемых прежде всего стенкой сосуда [7,15,16,17]. Наибольший интерес исследователей вызывают оксид азота и эндотелин I, участие которых в регуляции тонуса сосудов представляется доминирующим [5,16,21]. В условиях нормы, действующие на секрецию факторы регуляции обеспечивают сбалансированность констрикторных и дилататорных реакций сосудов адекватную потребностям организма и достаточную для поддержания его гомеостаза.

При развитии ХСН возникают нарушения прежде всего в механизмах нейрогуморальной регуляции функций организма [3,6,21], в частности развивается дисфункция эндотелия, ограничивающая участие системы кровообращения в компенсаторных реакциях организма в условиях ХСН. При этом происходит ослабление вазомоторных влияний нитрооксидергических механизмов на фоне усиления вазоконстрикторных воздействий эндотелина I [3,11,21]. Среди причин возникновения дисфункции эндотелия выделяют: 1).Нарушение превращения L-аргинина в оксид азота в ответ на рецептор или поток обусловленное воздействие 2).Увеличение инактивации оксида азота свободно-радикальными веществами 3).Повышение активности ренин-ангиотензиновой системы и, соответственно,увеличенный распад брадикинина 4).Стимуляция секреции эндотелина-1 5).Функциональное и структурное ремоделирование сосудов 6).Изменение адгезивных свойств гладкомышечных клеток 7).Апоптоз клеток эндотелия [3,11].

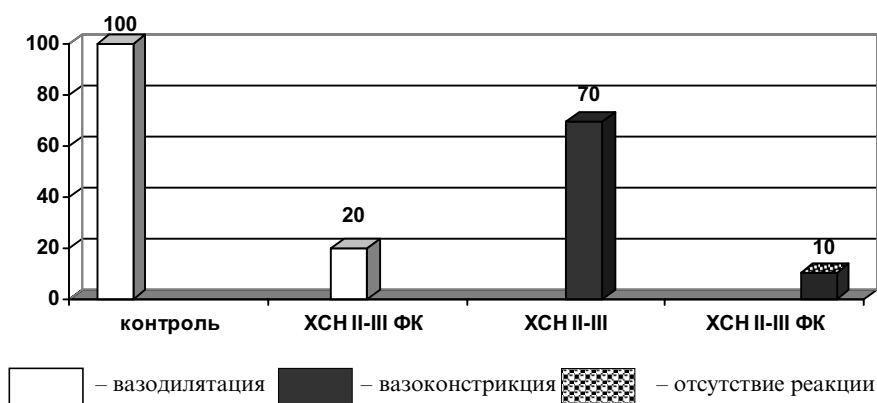


Рисунок 1. Изменения направленности реакции сосудов у больных ХСН I-II ФК в %.

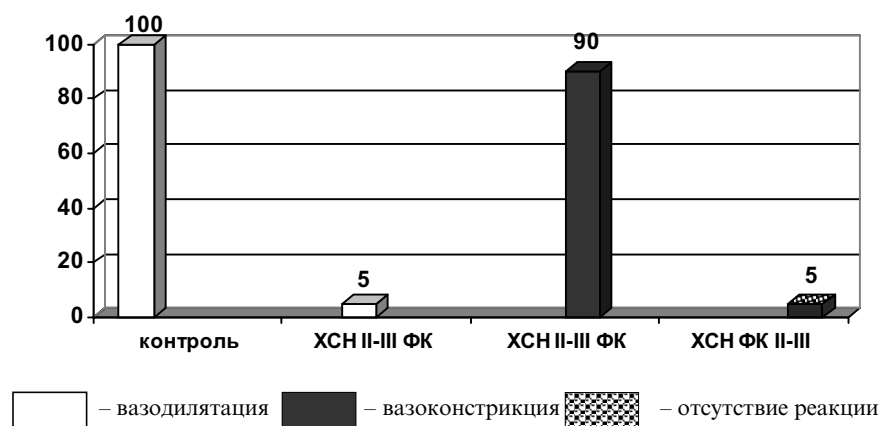


Рисунок 2. Изменения направленности реакций сосудов у больных ХСН II-III ФК в %

Появились сообщения об участии эритроцитов и гемоглобина в эндотелий зависимой регуляции тонуса сосудов [16], в частности гемоглобин находящийся в плазме крови способен вмешиваться в обмен NO и нарушать нитрооксидергический гомеостаз. В то же время при ХСН I-III ФК происходит изменение параметров циркулирующих в крови эритроцитов.

Так у больных (рис.3) с ХСН I-II ФК диаметр эритроцитов увеличивается с $4,95 \pm 0,13$ мкм в контрольной группе до $6,52 \pm 0,07$ мкм ($p < 0,05$). Еще более выраженный прирост диаметра эритроцитов оказался характерен для лиц с ХСН II-III ФК, он составил 51% или $7,46 \pm 0,08$ мкм ($p < 0,001$) по сравнению с контролем.

Изменения размеров касается и объема циркулирующих у больных ХСН эритроцитов (рис.4).

Так у пациентов с ХСН I-II ФК он увеличился до $83,2 \pm 8,3$ мкм³ против $63,5 \pm 0,3$ мкм³ в контроле, а у больных с ХСН II-III ФК объем эритроцитов составлял $88,2 \pm 6,6$ мкм³ при ($p < 0,01$).

Увеличивалось также и содержание эндоэритроцитарной воды, нарастающее по мере прогрессирования ХСН. Столь выраженное изменение размеров циркулирующих эритро-

цитов при ХСН, нарастающее по мере прогрессирования заболевания, не могло не сказываться на реологических свойствах крови. В частности, отмечают снижение скорости осевого потока крови, увеличение гидростатического давления и силы трения циркулирующей крови приводящее к повреждению эндотелиоцитов стенки сосуда [10], что несомненно, должно сказываться на эндотелий зависимых механизмах регуляции тонуса сосудов при ХСН. Так, коэффициент корреляции между диаметром эритроцитов и выраженностью эндотелий зависимых реакций сосудов у пациентов с ХСН I-II ФК составил ($r = -0,58$ при $p < 0,01$), а у больных с ХСН II-III ФК эта зависимость была еще более значительной ($r = -0,64$ при $p < 0,01$). Менее значимой оказалась связь у больных ХСН I-II ФК между изменением объема эритроцитов и выраженностью эндотелий зависимых реакций сосудов ($r = -0,32$ при $p > 0,05$), в то же время такая связь отчетливо прослеживается по мере прогрессирования ХСН, так у больных с ХСН II-III ФК коэффициент корреляции составил $-0,55$ при $p < 0,05$. Таким образом, с увеличением размеров циркулирующих эритроцитов

выраженность реакций сосудов понижается в обратно-пропорциональной зависимости. Большие размеры эритроцитов повышают их деформируемость [10] и способствуют разрушению в сосудистом русле, приводя к повышению концентрации свободного гемоглобина в плазме крови. Содержащийся в плазме гемоглобин [16] в свою очередь способен связывать образующийся NO и усугублять дисфункцию эндотелия сосудов, способствуя также возникновению анемии, появление которой у больных ХСН [22] расценивается как предиктор неблагоприятного исхода.

Следовательно, еще одной из причин развития и прогрессирования дисфункции эндотелия при ХСН являются нарушения, возникающие со стороны системы красной крови.

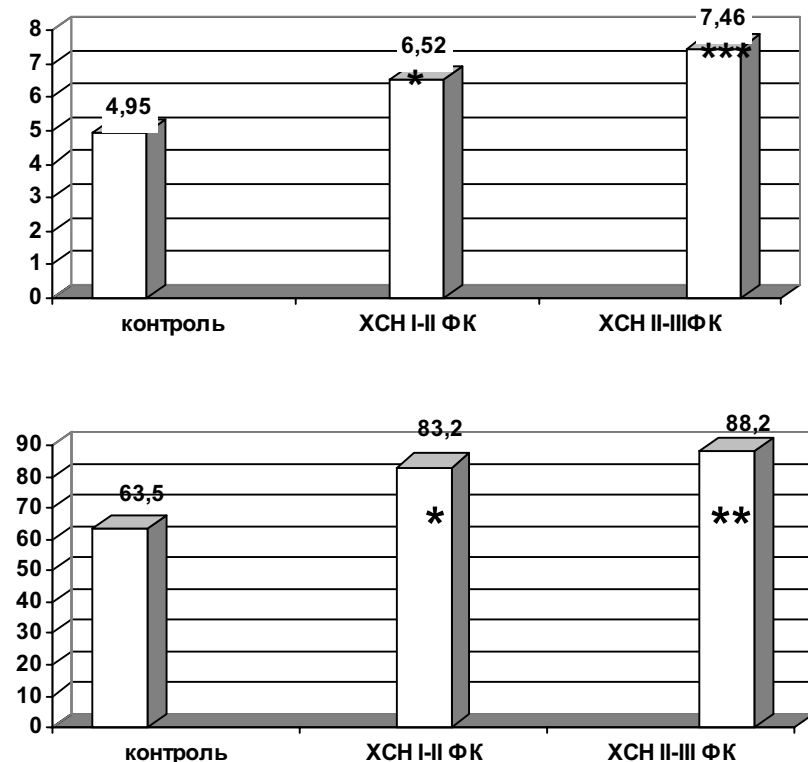


Рисунок 4. Изменения среднего объема эритроцитов у больных ХСН I-III ФК

Список использованной литературы:

- 1 Гомазков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы кардиоваскулярных патологий.// Вопросы мед. химии. –1999.- Т.45-№4.-с.290-304.
- 2 Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение.//Кардиология.-1998.-№9.-с.68-80.
- 3 Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы.// Сердечная недостаточность.– 2002.-т.3.– №1.-с.22-25.
4. Кленин В.И., Степовик Л.В., Хайруллина А.Б., Чемолосов Ю.Б. Определение относительного показателя преломления размеров и концентрации эритроцитов по спектру мутности.//Биофизика.-1978.-т.23.-вып.4.-с.53-55.
- 5 Ковалев И.В., Баскаков М.Б., Капилевич Л.В.и др. Механизмы регуляции оксидом азота электрической и сократительной активности гладких мышц.// Успехи физиологических наук.-2004.-т.-35.-№3.-с.20-36.
- 6 Мареев В.Ю. Новый век-эра применения ингибиторов АПФ в кардиологии.// Сердечная недостаточность.-2001.-т.2.-№4.– с.149-151.
- 7 Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства.// Терапевтический архив.-2005.-№1.– с. 82-87.
- 8 Хайруллина А.Б. Изучение некоторых физико-химических свойств эритроцитов по светорассеянию.// Автореф. дисс. канд. биол. наук. М., 1983.-17с.
- 9 Хайруллина А.Б., Хайруллина Д.Ш. Изучение эритроцитов периферической крови по светорассеянию и поглощению. Оренбург.-1997.-74с.
- 10 Шляхто Е.В., Беркович О.А., Моисеева О.М. Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции.// Вестник РАМН.-2004.-10.-с.50-52.
- 11 Bachetti T. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: some new basic mechanisms.// Ital. Heart J. 2000 Oct.;1 (10): 656-61.
12. 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 (8828). – P.1111-1115.
- 13 Cooke J.P., Tsao P.S. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule?// Arterioscler. Thromb.-1994.-Vol.14.-P.-653-655.
- 14 Furchgott R.F., Zawadzski J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.// Nature. 1980.-Vol. 288.-P. 373-376.
- 15 Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. //FASEB J. 1989.-Vol.3-P. 2007-2018.
- 16 Gladwin M.T., Crawford J.H., Patel R.P. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation.// Free Radic. Biol. Med. –2004 Mar 15;36 (6): 707-17.
- 17 Hahn A.W., Resink T.J., Scott-Burden T. et al. Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function.// Cell Regulation. 1990.-Vol.1 – P. 649 -659.
- 18 Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium.// Clin Cardiol. 1997.-Vol. 20 (11 Suppl 2): II-P.3-10.
- 19 Mombouli J.V., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy.// J.Mol.Cardiol.– 1999 Jan;31(1):61-74.
- 20 Sandgren P.E., Murray A.M., Herzog C.A. et al. Anemia and new-onset congestive heart failure in the general medicare population.// J.Card Fail. 2005 Mar; 11 (2): 99-105.
- 21 Sharma R., Coats A.J., Anker S.D. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1.// Int J Cardiol. 2000 Jan 15;72(2): 175-86.
- 22 van der Zander K., Houben A.J., Kroon A.A. et al. Nitric oxide and potassium channels are involved in brain natriuretic peptide induced vasodilatation in man.//J.Hypertens.2002; 20:493-499.