

Е.А.Демченко, Н.В.Вахрамеева, М.И.Бутомо, О.Б.Николаева, Е.В.Шляхто

ВЫЯВЛЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ: СРАВНЕНИЕ ТЕСТА С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ И ПРОБЫ С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова»,
ФГУ НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Росздрава, Санкт-Петербург

С целью сравнения влияния физической нагрузки и реактивной гиперемии на функцию эндотелия у больных стенокардией напряжения обследованы 76 пациентов - мужчин в возрасте от 45 до 76 лет, которым в было выполнено три измерения диаметра плечевой артерии: исходно в покое, на пике реактивной гиперемии, на второй минуте после прекращения физической нагрузки.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, ишемическая болезнь сердца, физическая нагрузка, проба с реактивной гиперемией, плечевая артерия

To compare the effects of physical exertion and reactive hyperemia on endothelial function, 76 male patients aged 45-76 years were examined. The brachial artery diameter were measured trice: at baseline, at the highest workload, and at the second minute of recovery period.

Key words: endothelial dysfunction, coronary artery disease, physical exertion, reactive hyperemia test, brachial artery

В физиологических условиях во время физической нагрузки (ФН) наблюдается дилатация артерий в скелетной мускулатуре и сердце (McAllister R.M. et al., 1995). Эта реакция направлена на адекватное обеспечение кислородом тканей при повышении энергетических затрат и является результатом разнонаправленных воздействий на тонус сосудов. ФН вызывает комплекс изменений, включающих метаболическую вазодилатацию и системный выброс катехоламинов. Концентрация катехоламинов в плазме крови связана с интенсивностью нагрузки (Hartley L.H. et al., 1972).

Катехоламины стимулируют высвобождение NO через α_2 -адренорецепторы, находящиеся на эндотелиоцитах. Это уравновешивает вазоконстрикторное действие катехоламинов на подлежащие гладкомышечные клетки с α_1 - и/или α_2 -адренергическими рецепторами. Таким образом, NO, высвобождение которого связано с катехоламинами, противодействует одновременно осуществляемому сокращению гладкомышечных волокон сосудистой стенки, также стимулированному катехоламинами (McAllister R.M. et al., 1995). Это один из механизмов вазодилатации при ФН. Он не является основным и служит для противодействия сокращению гладкомышечных клеток сосуда, вызываемого катехоламинами.

Основным стимулятором выработки NO во время острой ФН является увеличение напряжения сдвига. Как и при реактивной гиперемии (РГ), увеличение напряжения сдвига вследствие ФН приводит к потокозависимой вазодилатации (ПЗВ) в артериях проводящего типа (McAllister R.M. et al., 1995). Именно появление градиента напряжения сдвига является физиологическим стимулом продукции сосудодилататорных веществ (Frangos J.A. et al., 1985). NO - наиболее важный вазодилататор, он на 70% обеспечивает ПЗВ плечевой артерии (ПА) (Pohl U. et al., 1985). Другие вазодилататоры, такие как ацетилхолин, брадикинин, также принимают участие в регулировании кровотока во время ФН, хотя их роль и механизмы действия остаются не вполне ясными (McAllister R.M. et al., 1995).

В норме высвобождение эндотелина-1 - основного вазоконстриктора, ингибируется окисью азота по принципу обратной связи, и этот процесс сбалансирован (Boulanger C., Luscher T.F., 1990). По данным Н.Г.Предел с соавторами (1995), ФН (велозоометрия), проведенная у здоровых лиц, не была связана с какими-либо значимыми изменениями уровня эндотелина-1, а у больных с проявлениями атеросклероза коронарных артерий плазменная концентрация эндотелина-1 увеличивалась. Однако, когда эти больные в течение 72 часов перед нагрузочным тестом дополнительно получали NO в виде препаратов органических нитратов, было отмечено некоторое снижение индуцированного нагрузкой увеличения эндотелина-1.

Это наблюдение свидетельствует о том, что снижение активности высвобождения эндотелием NO в пораженных атеросклерозом сосудах может играть важную роль в индуцированной нагрузкой увеличении секреции эндотелина-1. По мнению М.А.Мittleman с соавт. (1993) и S.N.Willich с соавт. (1993), дисбалансом этих эндогенных вазоактивных веществ можно частично объяснить отмеченную рядом авторов связь между инфарктом миокарда и предшествующей ему чрезмерной ФН у нетренированных лиц с риском сердечно-сосудистых заболеваний (Vallance P. et al., 1997).

В норме общая ФН приводит не только к увеличению кровотока в поперечнополосатой мускулатуре, но и к увеличению интракоронарного кровотока и вазодилатации эпикардальных коронарных артерий (McAllister R.M. et al., 1995). В этом важную роль играет эндотелий (Cooke J.P. et al., 1990; Sessa W.C. et al., 1994). В частности, это было подтверждено в экспериментах на собаках (Berdeaux A. et al., 1994), у которых во время тредмил-теста регистрировалась индуцированная нагрузкой вазодилатация эпикардальных артерий, а после баллонного удаления эндотелия, в тех же условиях, определялась вазоконстрикция. Наблюдаемая ПЗВ была пропорциональна уровню напряжения сдвига, индуцированно-

го кровотоком, и не зависела от изменений давления внутри просвета артерии.

В экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследованиях подтверждено, что ФН положительно влияет на уровень липопротеинов, артериального давления в покое, частоты сердечных сокращений, толерантность к CO_2 , нейрогормональную активность. Регулярные ФН в тренирующем режиме уменьшают прогрессию сердечно-сосудистых заболеваний и снижают сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость (Niebauer J. et al., 1996). Систематические физические тренировки, оказывая комплексное влияние на многие механизмы развития атеросклероза, способствуют замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза у больных ИБС (Аронов Д.М., 2002). Имеются сообщения о том, что регулярные ФН в тренирующем режиме улучшают эндотелиальную функцию (ЭФ) в коронарных артериях у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) (Hambrecht R. et al., 2000) и периферических сосудах здоровых людей (Clarson P. et al., 1999), больных застойной сердечной недостаточностью (Linke A. et al., 2001) и лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (Lavrentic A. et al., 2000).

Во всех этих работах вывод о пользе регулярной ФН делался на основании «хронического» изменения сосудистой реактивности и не оценивалось, возможно имеющее место «острое» влияние ФН на ЭФ. Однако, когда речь идет о ряде заболеваний, связанных с эпизодами ишемии, таких как ИБС, атеросклероз сосудов нижних конечностей, целесообразна оценка патофизиологических изменений, в том числе и ЭФ во время действия провоцирующего ишемию фактора, в частности - при ФН. В настоящее время остается малоизученным влияние пороговой ФН на ЭФ у больных ИБС, в том числе стенокардией (СТ) напряжения.

Уже сообщалось, что при обследовании группы больных с атеросклеротическим повреждением сосудов нижних конечностей наблюдалось снижение реактивности плечевой артерии (ПА) в покое и при ФН, лимитированной ишемией, что свидетельствует о системной эндотелиальной дисфункции (ЭД) (Yataco A.R. et al., 1999; Iwata H. et al., 2000; Silvestro A. et al., 2002). В настоящее время доказана связь ПЗВ ПА и реактивности коронарных артерий. T.J. Anderson с соавт. (1995) установили, что у больных ИБС с признаками ЭД коронарных артерий, проявившейся в виде вазоспазма на интракоронарное введение ацетилхолина, ПЗВ ПА в пробе с РГ была достоверно снижена, по сравнению с лицами без признаков атеросклеротического повреждения коронарных артерий. Таким образом, выявление ЭД ПА может выступать

маркером системной ЭД, в том числе - ЭД в коронарных артериях. Если учесть, что ЭД играет центральную роль в патогенезе атеросклероза, так как повреждение эндотелия предрасполагает к тромбозу, лейкоцитарной адгезии и пролиферации гладкомышечных клеток (Ross R. et al., 1999), то оправдано предположение о том, что повторяющиеся эпизоды ЭД во время ФН могут быть фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (Vallance P. et al., 1997).

Цель работы - оценить влияние физической нагрузки, лимитированной ишемией миокарда, на функцию эндотелия у больных стенокардией напряжения и сравнить полученные данные с результатами пробы с реактивной гиперемией у тех же больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 76 пациентов - мужчин в возрасте от 45 до 76 лет (средний возраст - $61,6 \pm 1,1$ год), страдающих стабильной СТ I-III функционального класса. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Всем больным в утренние часы до очередного приема антиангинальных препаратов было выполнено последовательно две пробы: проба с РГ и проба с ФН. Время между исследованиями составило 20 ± 5 минут, что согласно руководству по ультразвуковому определению потокозависимой вазодилатации было достаточно, что-

Таблица 1.

Характеристика обследованных больных (n=76)

Возраст больных, лет	61,6±1,1
Длительность заболевания, лет	9,4±0,7
Стенокардия напряжения I ФК (CCS), чел. (%)	10 (13,1%)
Стенокардия напряжения II ФК (CCS), чел. (%)	42 (55,3%)
Стенокардия напряжения III ФК (CCS), чел. (%)	24 (31,6%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, чел. (%)	51 (67,1%)
Артериальная гипертензия, чел. (%)	61 (80,3%)
Избыточная масса тела (ИМТ>25кг/м ²), чел. (%)	41 (53,9%)
Гиперхолестеринемия и/или дислипидемия, чел. (%)	59 (77,6%)
Общий холестерин, ммоль/л	5,80±0,12
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,25±0,03
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,65±0,12
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	0,78±0,06
Триглицериды, ммоль/л	1,73±0,10
Коэффициент атерогенности	3,68±0,15
Отягощенная наследственность по ССЗ, чел. (%)	47 из 67 (70,1%)
Табакокурение, чел. (%)	53 (69,7%)
В том числе бросили курить, чел. (%)	41 (53,9%)
Терапия к моменту исследования:	
гиполипидемические препараты, чел. (%)	46 (60,5%)
ингибиторы АПФ, чел. (%)	50 (65,8%)
аспирин, чел. (%)	70 (92,1%)
β-адреноблокаторы, чел. (%)	66 (86,8%)
блокаторы кальциевых каналов, чел. (%)	31 (40,8%)
нитраты пролонгированного действия, чел. (%)	56 (73,7%)

где, CCS - классификация Канадской Ассоциации кардиологов, в соответствии с которой определялся функциональный класс стенокардии

бы ПА восстановила свое исходное состояние после пробы с РГ (Corretti M.C. et al., 2002).

В ходе проведения проб каждому пациенту было выполнено 3 измерения диаметра ПА: исходно в покое, на пике РГ, на второй минуте после прекращения ФН. Измерение ПА осуществлялось на ультразвуковой системе Vingmed CFM800 (Sonotron, Норвегия), в режиме двумерного ультразвукового сканирования, датчиком с частотой 7,5 МГц. По результатам измерений рассчитывали процент расширения ПА в ответ на РГ и ФН. Признаком ЭД считали расширение ПА менее 10% (Vogel R.A., 2001).

Проба с РГ проводилась по методике D.S.Celermajer (1992) в модификации О.В.Ивановой (1997). ПА лоцировали в продольном сечении на 2-5 см выше локтевого сгиба, изображение синхронизировали с зубцом R ЭКГ. Диаметр артерии измеряли в В-режиме от ближней до дальней границы кровь - стенка сосуда, что соответствует линии интима-медиа стенки артерии. После измерения диаметра ПА в покое проводили пробу с РГ. На плечо, выше места визуализации, накладывали манжету сфигноманометра и создавали в ней давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое артериальное давление. Оклюзия артерии длилась 1,5 минуты. Через 30-60 секунд после декомпрессии манжеты, что соответствует пику РГ, измерение диаметра ПА повторяли. Результаты исследования записывали на видеокассету с помощью видеоманометра «Sony SVHS».

В качестве ФН использовалась велоэргометрию (ВЭМ), по методике ступенчатой непрерывно возрастающей нагрузки, начиная с 30 Вт, и последующим увеличением мощности на величину начальной ступени каждые 3 минуты при непрерывном осциллоскопическом контроле ЭКГ. Критерием прекращения ВЭМ были общепринятые клинические или ЭКГ-признаки ишемии миокарда (Гасилин В.С., Сидоренко Б.А., 1987). Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программ Statistica ver.6.0 фирмы StatSoft Inc. (США).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам пробы с РГ ЭД была выявлена у 60 человек (78,9%), при этом у 12 (20%) из них определялась вазоспастическая реакция. При выполнении ФН пороговая мощность составила 82,1±4,5 Вт, общая длительность нагрузки - 487,8±24,5 сек, до приступа СТ - 449,4±26,7 сек, до депрессии ST равной 1 мм - 434,3±23,3 сек. Общий объем выполненной работы достигал 530,8±43,6 Дж, интенсивность СТ, на пике пробы с ФН - 1,33±0,11 баллов, суммарная депрессия ST на пике пробы с ФН - 5,4±0,4 мм. После ФН процент расширения ПА в среднем по группе был достоверно ниже, чем в пробе с РГ (-3,55±0,85% и 5,62±0,87% соответственно; p<0,0001) (табл. 2). При этом почти у всех больных выявлялись признаки ЭД (71 человек - 93,4%). У подавляющего большинства пациентов, имевших признаки ЭД в пробе с РГ, они были воспроизведены и после ФН (57 лиц - 95%). Кроме того, признаки ЭД появились после ФН у 14 из 16 пациентов (87,5%) без ЭД в ответ на РГ.

Вазоспазм в ответ на ФН наблюдался у 48 человек (67,6%), что в 4 раза чаще, чем в пробе с РГ (12 человек).

Таблица 2.

Результаты обследования больных (n=76)

	Покой	На пике РГ	После ФН
Диаметр ПА	5,41±0,09	5,69±0,09	5,20±0,09*
Расширение ПА, %	-	5,62±0,87	-3,55±0,85*
АДС, мм рт. ст.	146,5±2,5	-	163,1±3,1#
АДД, мм рт. ст.	89,7±1,3	-	85,1±1,4#
ЧСС, уд/мин	71,4±1,6	-	120,5±2,3#

где, РГ - рективная гиперемия, ФН - физическая нагрузка, ПА - плечевая артерия, АДС и АДД - систолическое и диастолическое артериальное давление, * и # - p<0,0001 в сравнении с РГ и покоем, соответственно

Все больные, имевшие вазоспастическую реакцию в пробе с РГ, сохранили ее в ответ и на ФН. Кроме того, вазоспазм после ФН появился у половины больных, у которых в пробе с РГ имелось недостаточное расширение ПА (32 из 60 больных - 53,3%) и у 6 из 16 больных (37,5%), не имевших признаков ЭД в пробе с РГ.

При корреляционном анализе не выявлено связи между реактивностью ПА в покое и после ФН с показателями толерантности к ФН, с уровнем артериального давления и частотой сердечных сокращений. Однако, при внутригрупповом анализе у больных с вазоспастической реакцией в ответ на ФН обнаружена прямая связь диаметра ПА при функциональных тестах с объемом выполненной работы (r=0,31; p=0,04); со временем до депрессии сегмента ST=1 мм (r=0,30; p=0,04). Сила этой связи находилась в зависимости от пороговой мощности (ПМ) нагрузки и была статистически значимой у больных с низкой или высокой ПМ нагрузки, но не средней (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучение ЭФ находится на этапе накопления знаний о состоянии эндотелия при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и в разных условиях и сбора информации о влиянии лекарственных препаратов на ЭД. На этом пути достигнуты определенные результаты. На сегодняшний день доказано, что ЭД лежит в основе развития многих сердечно-сосудистых заболеваний (Brunner N. et al., 2005), что определяет отношение к ЭД как к

Таблица 3.

Коэффициенты корреляции (p<0,05) диаметра плечевой артерии и показателей велоэргометрии в зависимости от пороговой мощности

Показатели велоэргометрии	Пороговая мощность ФН				
	30 Вт			>120 Вт	
	D1	D2	D3	D1	D3
ОВР	0,84	0,90	0,77	0,60	0,52
ОДН	0,84	0,90	0,77	0,54	0,57
Время до стенокардии	0,85	0,85		0,54	0,52
Время до депрессии ST				0,52	0,55

где, ФН - физическая нагрузка, D1, D2 и D3 - диаметр плечевой артерии исходно, на пике реактивной гиперемии и после физической нагрузки, ОВР - объем выполненной работы, ОДН - общая длительность нагрузки

самостоятельному объекту терапевтического воздействия. Имеются доказательства положительного влияния на ЭФ большинства препаратов, применяемых в кардиологической практике, в том числе: бета-адреноблокаторов (Von zur Muhlen B., et al., 2000), антагонистов кальция (Kitakaze M. et al., 2000), ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (Mancini G.B.J. et al., 1996), гиполлипидемических препаратов (Anderson T.J. et al., 1995), аспирина (Monobe H. et al., 2001).

Использование высокочувствительных методов позволит улучшить диагностику ЭД и оптимизировать лечение пациентов. При исследовании функции эндотелия наиболее часто применяется ультразвуковой метод определения потокозависимой вазодилатации в пробе с РГ, так как он является неинвазивным, относительно недорогим и простым.

По данным S.Schroeder с соавт. (1999), у больных ИБС ЭД наблюдается в 71,3% случаев. Нами, при обследовании сходной группы больных, были получены аналогичные данные: в пробе с РГ ЭД выявлена у 78,9% больных СТ. Вместе с тем, результаты нашего исследования согласуются не со всеми литературными данными относительно процента расширения ПА у больных ИБС. Расхождения могут быть связаны с техническими различиями выполнения пробы с РГ. В исследовании M.C.Corretti с соавт. (2002) было показано, что если создается окклюзия в верхней части плеча, то РГ обычно дает больший процент изменения диаметра, по сравнению с изменением диаметра при окклюзии предплечья.

Это может быть связано с тем, что при декомпрессии манжеты, наложенной на плечо, напряжение сдвига выше, так как объем ишемизированной конечности больше, и за время ишемии накапливается больше недоокисленных метаболитов, приводящих к вазодилатации. В своей работе S.Schroeder с соавт. (1999) измерял диаметр ПА проксимальнее места наложения окклюдизирующей манжеты, и процент расширения ПА в ответ на РГ составил $3,73 \pm 4,11\%$. Мы пользовались модифицированным методом проведения пробы с РГ предложенным О.В.Ивановой с соавт. (1997), при котором создается окклюзия ПА выше места ее визуализации. Процент расширения ПА, полученный нами, составил $5,62 \pm 0,87\%$. Этот результат согласуется с данными исследования, проведенного по аналогичной методике, в котором процент расширения ПА в ответ на РГ у больных ИБС составил $5,0 \pm 2,9\%$ (Погорелова О.А., 2000).

В ответ на ФН признаки ЭД были выявлены у 93,4% больных СТ, что достоверно чаще, чем в пробе с РГ (78,9%, $p=0,014$). Вазоспастическая реакция ПА выявлена в 67,6% случаев при ФН и в 20% - при РГ ($p<0,0001$). В среднем по группе изменение диаметра ПА при ФН имело отрицательное значение ($-3,55 \pm 0,85\%$) и статистически значимо отличалось от ответа на РГ ($5,62 \pm 0,87\%$, $p<0,0001$), табл. 2. В работе В. Takase с соавт. (1998) было доказано, что у больных ИБС эпикардиальные артерии в ответ на введение ацетилхолина и ПА в пробе с РГ реагируют однонаправлено. Таким образом, можно предположить, что в случаях вазоспастической реакции ПА, имеется подобная, индуцируемая нагрузкой, реакция в коронарных артериях.

Из литературы известно, что ФН у больных с ИБС может вызвать парадоксальную вазоконстрикцию эпикардиальных артерий (Zeiger A.M. et al., 1989; Yeung A.C. et al., 1991; Frielingsdorf J. et al., 1996), которая связана с ЭД эпикардиальных артерий, пораженных атеросклерозом. В литературе имеются данные о том, что «острая» физическая нагрузка приводит к системному эндотелиальному повреждению (Iwata H. et al., 2000). В этой работе показано, что максимальная нагрузка усугубляет ЭД ПА у больных с перемежающейся хромотой, то есть в случаях, когда ФН лимитируется ишемией нижних конечностей. В нашем исследовании ФН лимитировалась ишемией миокарда, при этом было выявлено, что она также усугубляет ЭД ПА, определяемую в покое. ЭД в ответ на ФН выявлена практически у всех обследованных нами больных СТ (93,4%).

Вазоспазм в ответ на ФН наблюдался в 4 раза чаще, чем в пробе с РГ. Нами установлено, что у тех больных, которые реагируют сужением ПА на ФН, имеется связь исходного диаметра ПА с некоторыми показателями ФН - с общим объемом выполненной работы и длительностью нагрузки до депрессии сегмента ST равной 1 мм: чем больше исходный диаметр ПА, тем больше объем выполненной работы ($r=0,31$; $p=0,04$) и больше времени до депрессии сегмента ST равной 1 мм ($r=0,30$; $p=0,04$) (табл. 3). Наиболее отчетлива эта связь у больных с ПМ нагрузки 30 Вт и >120 Вт; в этих случаях появляется связь исходного диаметра ПА с общей длительностью нагрузки ($r=0,84$; $p<0,05$ - у лиц с ПМ 30 Вт; $r=0,54$; $p<0,05$ - у лиц с ПМ >120 Вт). Связь показателей толерантности к ФН и величины исходного диаметра у больных с вазоспастическим типом реакции на ФН может свидетельствовать о наличии процесса ремоделирования артерий у этой группы лиц.

Ремоделирование - это процесс, в конечной точке развития которого дилатированная артерия с увеличенной жесткостью стенки теряет способность к какому-либо реагированию на воздействия. Возможно, изучаемые нами артерии, находясь в процессе развития ремоделирования, уже утратили способность к дилатации, но еще сохранили способность к вазоспазму. Больные, реагирующие вазоспазмом на ФН, исходно имеют нарушение регуляции сосудистого тонуса, что делает их артерии более широкими, однако именно это позволяет, несмотря на сужение артерий выполнять ФН. То есть сужение исходно широкого сосуда, дольше не приводит к дефициту доставки кислорода в условиях повышенного его потребления во время ФН.

ВЫВОДЫ

1. Проба с физической нагрузкой обладает большей чувствительностью в отношении выявления дисфункции эндотелия, в сравнении с пробой с реактивной гиперемией (соответственно 93,4% и 78,9%, $p<0,01$).
2. Выявляемая при ФН ЭД оказывается тяжелее, чем определяемая в условиях физического покоя (в пробе с реактивной гиперемией): средний процент расширения ПА соответственно $-3,55 \pm 0,85\%$ и $5,62 \pm 0,87\%$, $p<0,0001$; частота регистрации вазоспастических реакций соответственно 67,6% и 20%, $p<0,0001$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Кардиологическая реабилитация на рубеже веков // Сердце.-2002.-№3.-С.123-125.
2. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия.- М.: Медицина, 1987.- 239 с., ил.
3. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология - 1997.-№7.-С.41-46.
4. Погорелова О.А. Дуплексное сканирование в оценке функции эндотелия на фоне медикаментозных воздействий // Визуализация в клинике-2000.-№6.-С.11-16.
5. Anderson T.J., Meredith I.T., Yeung A.C et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion // N Engl J Med -1995.-Vol. 332(8).-P.488-493.
6. Berdeaux A., Ghaleb B., Dobois-Rande J.L. et al. Role of vascular endothelium in exercise-induced dilatation of large epicardial coronary arteries in conscious dogs // Circulation -1994.-Vol.89.-P.2799-2808.
7. Boulanger C., Luscher T.F. Release of endothelin from the porcine aorta: inhibition by endothelium-derived nitric oxide // J Clin Invest -1990.-Vol.85.-P.587-590
8. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // J Hypertens - 2005.-Vol.23.-P.233-246.
9. 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.-P.1111-1115.
10. Clarkson P., Montgomery H.E., Mullen M.J. et al. Exercise training enhances endothelial function in young men // J Am Coll Cardiol -1999.-Vol.33.-P.1379-1385.
11. Cooke J.P., Stamler J.S., Andon N. et al. Flow stimulates endothelial cells to release a nitrovasodilator that is potentiated by reduced thiol // Am J Physiol -1990.-Vol.28.-P.H804-812.
12. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of brachial artery // J Am Coll Cardiol -2002.-Vol.39.-P.257-265.
13. Frangos J.A., Eskin S.G., McIntire L.V., Ives C.L. Flow effects on prostacyclin production by cultured human endothelial cells//Science -1985.-Vol.227.-P.1477-1479.
14. Frielingsdorf J., Kaufmann P., Seiler C. et al. Abnormal coronary vasomotion in hypertension: role of coronary artery disease//J Am Coll Cardiol - 1996.-Vol.28(4).-P.935-941.
15. Hambrecht R., Wolf A., Gielen S., Linke A. et al. Effect of physical exercise on coronary endothelial function in coronary artery disease//N.Engl J Med - 2000.-Vol.342.-P.454-460.
16. Hartley L.H., Mason J.W. et al. Multiple hormonal responses to graded exercise in relation to physical training // J Appl Physiol - 1972.-Vol.33.-P.602-606.
17. Iwata H., Matsushita M., Nishikimi N. et al. Intestinal permeability is increased in patients with intermittent claudication // J Vasc Surg - 2000.-Vol.31.-P.1003-1007.
18. Kitakaze M., Asanuma H., Takashima S. et al. Nifedipine-induced coronary vasodilation in ischemic heart is attributable to bradykinin- and NO-dependent mechanism in dogs // Circulation - 2000.-Vol.101.-P.311-317.
19. Lavrentic A., Salobir B.G., Keber I. Physical training improves flow-mediated dilatation in patients with the polymetabolic syndrome // Arterioscler Thromb Vasc Biol - 2000.-Vol.20.-P.551-555.
20. Linke A., Schoene N., Gielen S. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: systemic effects of lower-limb exercise training // J Am Coll Cardiol - 2001.-Vol.37.-P.392-397.
21. Mancini G.B.L., 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 (Treating of Reversal Endothelial Dysfunction Study) // Circulation-1996.-Vol.94.-P.258-265.
22. McAllister R.M. Endothelial-mediated control of coronary and skeletal muscle blood flow during exercise: introduction // Med Sci Sports Exerc -1995.-Vol.27(8).-P.1122-1124.
23. Mittleman M.A., Maclure M., Tofler G.H. et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion: protection against triggering by regular exertion // N Engl J Med -1993.-Vol.329.-P.1677-1683.
24. Monobe H., Yamanari H., Nakamura K., Ohe T. Effects of low dose aspirin on endothelial function in hypertensive patients // Clin Cardiol - 2001.-Vol.24.-P.705-709.
25. Niebauer J., Cooke J.P. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress// J Am Coll Cardiol -1996.-Vol.28(7).-P.1652-1660.
26. Pohl U., Holtz J., Busse R., Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo // Hypertension -1985.-Vol.8.-P.37-44.
27. Predel H.G., Knigge H., Prinz U. et al. Exercise increases endothelin-1 plasma concentration in patients with coronary artery disease: modulatory role of LDL cholesterol and of pentaerithryltetranitrate // J Cardiovasc Pharmacol -1995.-Vol.26.- Suppl 3.-P.S497-501.
28. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease // N Engl J Med - 1999.-Vol.340.-P.115-126.
29. Schroeder S., Enderle M.D., Ossen R. et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging // Am Heart J-1999.-Vol.134(4 Pt 1).-P.731-739.
30. Sessa W.C., Pritchard K., Seyedi N. et al. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression // Circ Res -1994.-Vol.74.-P.349-353.
31. Silvestro A., Scopacasa F., Oliva G. et al. Vitamin C prevents endothelial dysfunction induced by acute exercise in patients with intermittent claudication // Atherosclerosis -2002.-Vol.165(2).-P.277-283.
32. Takase B., Uehata A., Akima T. et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease // Am J Cardiol - 1998.-Vol.82(12).-P.1535-1539.

33. Vallance P., Collier J., Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? // *Lancet* -1997.-Vol.349.-P.1391-1392.
34. Vogel R.A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilatation // *Am J Cardiol* -2001.-Vol.88(2A).-P.31E-34E.
35. Von zur Muhlen B., Millgard J., Lind L. Divergent effects of different beta-blocking agents on endothelium-dependent vasodilatation in the human forearm // *Blood Press* - 2000.-Vol.9.-P.287-292.
36. Willich S.N., Lewis M., Lowel H. et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction // *N Engl J Med* -1993.-Vol.329.-P.1684-1690.
37. Yataco A.R., Correti M.C., Gardner C.J. et al. Endothelial reactivity and cardiac risk factors in older patients with peripheral arterial disease // *Am J Cardiol* -1999.-Vol.83.-P.754-758.
38. Yeung A.C., Vekshtein V.I., Krantz D.S. et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress // *N Engl J Med* -1991.-Vol. 325.-P.1551-1556.
39. Zeiher A.M., Drexler H., Wollschlager H. et al. Coronary vasomototion in response to sympathetic stimulation in humans: Importance of the functional integrity of the endothelium // *J Am Coll Cardiol* -1989.-Vol.14.-P.1181-1190.

ВЫЯВЛЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ: СРАВНЕНИЕ ТЕСТА С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ И ПРОБЫ С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ

Е.А.Демченко, Н.В.Вахрамеева, М.И.Бутото, О.Б.Николаева, Е.В.Шляхта

С целью сравнения проб с физической нагрузкой (ФН) и с реактивной гиперемией (РГ) в диагностике эндотелиальной дисфункции (ЭД) в исследование были включены 76 мужчин в возрасте от 45 до 76 лет (средний возраст - $61,6 \pm 1,1$ год), страдающих стабильной стенокардией I-III функционального класса. Всем больным выполнены последовательно проба с РГ по методике D.S.Celermajer (1992) в модификации О.В.Ивановой (1997) и проба с ФН (велозергометрия) с тремя измерениями диаметра плечевой артерии (ПА) исходно в покое, на пике РГ, на второй минуте после прекращения ФН. Измерение ПА осуществлялось на ультразвуковой системе Vingmed CFM800 (Sonotron, Норвегия), в режиме двумерного ультразвукового сканирования, датчиком с частотой 7,5 МГц; рассчитывали процент расширения ПА в ответ на РГ и ФН. Признаком ЭД считали расширение ПА менее 10%.

По результатам пробы с РГ ЭД была выявлена у 60 человек (78,9%), при этом у 12 (20%) из них определялась вазоспастическая реакция. При выполнении ФН почти у всех больных выявлялись признаки ЭД (71 человек - 93,4%). У подавляющего большинства пациентов, имевших признаки ЭД в пробе с РГ, они были воспроизведены и после ФН (57 лиц - 95%). Кроме того, признаки ЭД появились после ФН у 14 из 16 пациентов (87,5%) без ЭД в ответ на РГ. Вазоспазм в ответ на ФН наблюдался у 48 человек (67,6%), что в 4 раза чаще, чем в пробе с РГ (12 человек). Все больные, имевшие вазоспастическую реакцию в пробе с РГ, сохранили ее в ответ и на ФН.

Таким образом проба с ФН обладает большей чувствительностью в отношении выявления дисфункции эндотелия, в сравнении с пробой с РГ (соответственно 93,4% и 78,9%, $p < 0,01$). Выявляемая при ФН ЭД оказывается тяжелее, чем определяемая в пробе с РГ: средний процент расширения ПА соответственно $-3,55 \pm 0,85\%$ и $5,62 \pm 0,87\%$, $p < 0,0001$; частота регистрации вазоспастических реакций соответственно 67,6% и 20%, $p < 0,0001$.

ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA: COMPARISON OF EXERCISE TEST WITH REACTIVE HYPEREMIA TEST

E.A. Demchenko, N.V. Vakhrameeva, M.I. Butomo, O.B. Nikolaeva, E.V. Shlyakhto

To compare the value of exercise test and reactive hyperemia test for assessment of endothelial dysfunction, 76 male patients aged 45-76 years (mean age 61.6 ± 1.1 years) with I-III-functional-class stable angina were enrolled into the study. The reactive hyperemia test by D.S. Celermajer technique (1992) modified by O.G. Ivanova (1997) and the bicycle stress test with trice measurements of brachial artery diameter (at baseline, at highest workload, and at the second minute of recovery period) were consecutively performed in all patients. The measurement of brachial artery caliber was carried out using the ultrasound system Vingmed CFM800 (Sonotron, Norway) in the regime of bi-dimensional ultrasound scanning with a probe frequency 7.5 MHz. The percent of brachial artery enlargement in response to reactive hyperemia and physical exertion was calculated; brachial artery enlargement by less than 10% was considered as a sign of endothelial dysfunction.

According to the reactive hyperemia test data, endothelial dysfunction was found in 60 patients (78.9%), vasospastic response observed in 12 ones of them (20%). During the exercise test, endothelial dysfunction was revealed almost in all patients (71 ones, 94.7%). In a overwhelming majority of patients, an endothelial dysfunction signs revealed during the reactive hyperemia test were also found in the exercise test (57 ones, 95%). Besides, the signs of endothelial dysfunction were found after physical exertion in 14 of 16 patients (87.5%) without an endothelial dysfunction in response to reactive hyperemia. A vasospastic response to physical exertion was observed in 48 patients (67.6%), 4 times more frequently than that in the reactive hyperemia test (12 patients). All patients with vasospastic response to reactive hyperemia had also such response to physical exertion.

Thus, the exercise test has a higher sensitivity as regards revelation of endothelial dysfunction compared with the reactive hyperemia test (93.7% and 78.9%, respectively; $p < 0.01$). Endothelial dysfunction revealed during the exercise test seems to be more pronounced than that revealed during the reactive hyperemia test; mean percent of brachial artery enlargement was 3.55 ± 0.85 and 5.62 ± 0.87 , respectively, $p < 0.0001$; frequency of recording of vasospastic responses was 67.6% and 20.0%, respectively, $p < 0.0001$.