

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ»

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Самара 2010

УДК 616.12-008.331.1: 616.13: 611.018 74

ББК 54.10

Д48

Авторский коллектив:

С.П.Власова, М.Ю.Ильченко, Е.Б.Казакова, Л.И.Калакутский, М.В.Комарова,
П.А.Лебедев, Е.П.Лебедева, Л.Н.Максимова, Е.В.Соболева

Рецензент: профессор, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии 2 ГОУ ВПО
«Пермская государственная медицинская академия им. Е.А.Вагнера Росздрава»

В.В.Щекотов

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ /

[С.П.Власова, М.Ю.Ильченко, Е.Б.Казакова, и др.]; под редакцией П.А.Лебедева —
Самара : ООО «Офорт», 2010.-192 с. : ил.

ISBN 978-5-473-00640-7

В коллективной монографии рассмотрены механизмы патогенеза гипертонической болезни, патофизиологии мозгового кровообращения, артериальной гипертензии вызванной беременностью с позиций нарушения функции сосудистого эндотелия. Широко представлены исследования, выполненные коллективом авторов по определению клинической значимости нового неинвазивного метода оценки поток-зависимой вазодилатации с использованием компьютерной фотоплетизмографии. С помощью данной методики установлена роль системной эндотелиальной дисфункции в становлении гипертонической болезни и на этапах ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Предложен и апробирован способ ранней диагностики гестационной артериальной гипертензии.

Для кардиологов, терапевтов, врачей отделений функциональной диагностики, а также студентов медицинских вузов.

УДК 616.12-008.331.1: 616.13: 611.018 74

ББК 54.10

ISBN 978-5-473-00640-7

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

АГ - артериальная гипертензия
АГВБ – артериальная гипертензия, вызванная беременностью
АПФ - ангиотензин-превращающий фермент
ГБ - гипертоническая болезнь
ДАД - диастолическое артериальное давление
ДЭ- дисфункция эндотелия
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИЖ- индекс жесткости
ИМ- инфаркт миокарда
ИО- индекс отражения
ИР- инсулинрезистентность
КИМ- толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии
ЛДФ - лазерная доплеровская флоуметрия
ЛСК – линейные скорости кровотока
МК- мозговой кровоток
ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения
ОПСС- общее периферическое сосудистое сопротивление
ПД – пульсовое артериальное давление
ПФЭ - показатель функции эндотелия
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД – систолическое артериальное давление
САС - симпатoadреналовая система
СД - сахарный диабет
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ФПГ - фотоплетизмограмма
ЦВР – цереброваскулярный резерв
ЦОГ - циклооксигеназа
ЭЗВД - эндотелий-зависимая вазодилатация
ЭхоКГ – эхокардиография
ЕТ-1 - эндотелин 1
L-NMMA - NG-monomethyl-L-arginine
NO - оксид азота
NOS - NO – синтаза

Оглавление

Введение	6
1 Компьютерный анализ объемной пульсовой волны в оценке вазорегулирующей функции эндотелия	9
1.1 Биологическая роль эндотелия	9
1.2 Методы исследования вазорегулирующей функции эндотелия	14
1.3 Биомеханика артерий. Теория отражения пульсовой волны	19
1.4 Методы оценки эластических свойств артерий	23
1.5 Компьютерная фотоплетизмография	26
2 Ремоделирование артерий и функции эндотелия у больных с гипертонической болезнью	42
2.1 Дисфункция эндотелия в патогенезе гипертонической болезни	42
2.2 Дисфункция левого желудочка и параметры фотоплетизмографии у больных с гипертонической болезнью	57
2.3 Сахарный диабет типа 2 как фактор сосудистого ремоделирования у больных с гипертонической болезнью	60
Список литературы к главам 1, 2	68
3 Ремоделирование церебральных и периферических артерий у больных с гипертонической болезнью	78
3.1 Методы оценки функционального состояния мозгового кровообращения	78
3.2 Цереброваскулярная дисфункция при гипертонической болезни	89
3.3 Цереброваскулярная и системная сосудистая дисфункция. Когнитивные нарушения у больных с гипертонической болезнью	104
3.4 Сравнительная эффективность нолипрела и эналаприла в коррекции ремоделирования мозговых и периферических артерий	108
Список литературы к главе 3	113
4 Оптимизация ранней диагностики артериальной гипертензии, вызванной беременностью	125
4.1 Системная эндотелиальная дисфункция – основа патогенеза артериальной гипертензии, вызванной беременностью	125
4.2 Нарушение поток-зависимой вазодилатации как предиктор АГВБ	135
Список литературы к главе 4	149

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место среди болезней человека. Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из важнейших причин, прежде всего инсультов, по частоте которых Россия занимает одно из первых мест в мире. Связь АГ с частотой ишемической болезни сердца (ИБС) стала известна благодаря трудам профессора А.Л.Мясникова и для нашей популяции представляется очень важной. Достаточно сказать, что частота АГ среди взрослого населения в нашей стране составляет не менее 40%, а 80% больных с хронической формой ИБС – стабильной стенокардией, имеют АГ различной степени. Проблемы АГ и основной ее нозологической формы гипертонической болезни традиционно рассматриваются в русле патогенеза атеросклероза – лидирующей морфологической основы сердечно-сосудистых осложнений и исходов.

Ключевой концепцией современной кардиологии в области профилактики и лечения сердечно-сосудистой патологии является концепция так называемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Среди них рассматриваются традиционные факторы внешней и внутренней среды связанные с частотой сердечно-сосудистых заболеваний. К наиболее важным модифицируемым факторам риска относят артериальную гипертензию, курение, гиперхолестеринемию, гиподинамию, ожирение. Немодифицируемыми являются наследственность, мужской пол и возраст. Атеросклероз, как основа ССЗ, несомненно, является многофакторным заболеванием. Влияние перечисленных факторов многопланово, они присутствуют у конкретного пациента в различных сочетаниях и варьируют по выраженности. Современная наука обладает огромной доказательной базой, свидетельствующей, что эндотелий сосудов и его многообразные функции являются мишенью этих неблагоприятных воздействий. Именно эндотелий – , не только монослой клеток, обеспечивающий текучесть крови, выстилающий всю кровеносную систему, но и паракринная ткань, участвующая в тромбогенезе, вазорегуляции, воспалении, является ключевым звеном в патогенезе артериальной гипертензии, атеросклероза и сахарного диабета. Стратегия стратификации сердечно-сосудистого риска, основанная на определении функции эндотелия является очень заманчивой и многообещающей. Именно дисфункция сосудистого эндотелия является тем недостающим звеном, которое связывает воедино все факторы сердечно-сосудистого риска и, очевидно, является суррогатным инструментальным критерием ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Доказано, что факторы, улучшающие функцию эндотелия – тренирующие физические нагрузки, бальнеотерапия, ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, статины, омега-3 жирные кислоты способствуют снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому мониторинг эффектов реабилитационных мероприятий, медикаментозной терапии не может обходиться без определения функции эндотелия в динамике. Однако достижения науки в значительной степени не могут быть реализованы в практике здравоохранения из-за сложности и трудоемкости методов определения эндотелиальных функций. Существуют так называемые эндотелиальные маркеры, концентрация и активность которых может быть определена в крови пациента. Среди них оксид азота, эндотелин, тромбомодулин, молекулы клеточной адгезии и т.д. Но гораздо более целесообразным является тестирование не изолированного показателя, а процесса, контролируемого сосудистым эндотелием. Например, определение вазорегулирующей функции эндотелия или определение поток-зависимой дилатации радиальной артерии в ишемическом тесте верхней конечности. Этот тест получил огромную популярность. Без него не обходится практически ни одна научная работа по изучению функции сосудистого эндотелия в нашей стране. Однако его проведение не является рутинной процедурой и требует дорогостоящего ультразвукового сканера высокого разрешения, фиксирующего устройства для датчика, к тому же тест относится к так называемым оператор-зависимым методам. То есть определение реактивности артерии, которая измеряется как прирост диаметра сосуда, составляющего доли миллиметра, вряд ли может быть точным, поскольку прирост диаметра сопоставим с погрешностью измерений.

Данная монография представляет коллективный труд, в котором приводятся доказательства клинической ценности метода компьютерной фотоплетизмографии и предложенного авторами метода определения функции эндотелия у здоровых лиц и у пациентов с гипертонической болезнью, артериальной гипертензией, вызванной беременностью.

Все исследования проведены сотрудниками кафедры терапии института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета на базе Областной клинической больницы им М.И.Калинина с 2000-2010 гг в соавторстве с сотрудниками кафедры радиотехники и медицинских диагностических систем Самарского государственного аэрокосмического университета им. акад. С.П.Королева. Наш опыт свидетельствует о том, что предлагаемый метод является простым, малозатратным и эффективным в решении актуальной задачи определения вазорегулирующей функции периферических артерий и их эластических свойств. Иллюстрацией высокой эффективности этой методики как диагностического подхода у пациентов с гипертонической болезнью,

сахарным диабетом, в ранней диагностике артериальной гипертензии беременных, в мониторинге эффектов медикаментозной и реабилитационной стратегии является данное издание. Авторы выражают уверенность, что данный метод, воплощенный в компьютерный фотоплетизмограф «ЭЛДАР», разработанный и выпускаемый серийно Инженерно-медицинским центром «Новые приборы» (г. Самара), будет одобрен и востребован специалистами врачами кардиологами, реабилитологами, центрами медицинской профилактики.

Авторы приносят благодарность коллективу Самарской областной клинической больницы под руководством заслуженного врача РФ Г.Н.Гридасова за помощь в организации исследований.

ГЛАВА 1

КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ОБЪЕМНОЙ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ В ОЦЕНКЕ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

1.1 Биологическая роль эндотелия

Сегодня, как никогда актуально высказывание, которое приписывают выдающемуся ученому и врачу Сиденгаму, прозвучавшее около 3 веков назад: «Возраст человека определяется возрастом его сосудов». С тех пор, научные исследования в значительной степени расширили наши представления о сосудистой системе, физиологии кровообращения, появились возможности детального измерения параметров гемодинамики, современный арсенал средств, регулирующих сосудистый тонус весьма обширен, появилось и успешно развивается целое направление - гипертензиология. Но предпосылки идеи вазопротекции, так весомо звучащей в современной кардиологии и неврологии, возможно, возникли еще тогда, когда не было известно о циркуляции - движении крови по кругу.

В организме система кровообращения выполняет вторичную функцию – перфузионного обеспечения кровью органов и тканей. Потребность в перфузии определяется метаболическими потребностями организма, именно они первичны. В свою очередь, сосудистая система призвана обеспечить движение крови от сердца к периферии с минимальными потерями. В сосудистой системе различают: магистральные сосуды (аорта и крупные эластические артерии), периферические артерии мышечного типа, резистивные (мелкие артерии, артериолы, прекапиллярные и посткапиллярные сфинктеры), обменные сосуды (капилляры), емкостные сосуды (вены и венулы), шунтирующие сосуды (Гогин Е.Е., 1997).

Стенка сосуда состоит из трех слоев: наружного – адвентиции, среднего – меди и внутреннего – интимы. Наружный слой представлен рыхлой соединительной тканью с нервными волокнами, кровеносными сосудами и эластическими и коллагеновыми волокнами в сосудах эластического типа. Средний слой состоит из гладких миоцитов и эластических волокон. В артериях мышечного типа преобладают гладкомышечные клетки, расположенные по спирали, между миоцитами в небольшом количестве имеются эластические волокна. В аорте и крупных эластических артериях медиа представлена большим количеством эластических окончатых мембран и связанных с ними и между собой эластических волокон, которые вместе с эластическими волокнами наружного и внутреннего слоев, составляют

выраженный эластический каркас. Интима представлена эндотелиальными клетками и подэндотелиальным слоем. В артериолах имеются компоненты всех трех оболочек. Внутренняя представлена эндотелием, лежащим на базальной мембране, средняя – одним слоем гладких мышечных клеток, имеющих спиралевидное направление. Венулы имеют только две оболочки: внутреннюю с эндотелием и наружную – с адвентициальными клетками, гладкомышечные клетки в стенке сосуда отсутствуют. Стенки капилляров резко истончены до трех тончайших слоев, что необходимо для обменных процессов. В стенке капилляров различают: внутренний слой, представленный эндотелиоцитами, выстилающими сосуд изнутри и расположенными на базальной мембране; средний – из отростчатых клеток-пероцитов, находящихся в расщелинах базальной мембраны и участвующих в регуляции просвета сосуда. Наружный слой представлен тонкими коллагеновыми и аргирофильными волокнами и адвентициальными клетками, сопровождающими снаружи стенку капилляров, артериол, венул. Капилляры связывают артерии и вены. В венах мышечного типа стенка представлена тремя оболочками. Внутренняя состоит из эндотелия и подэндотелиального слоя. В средней оболочке – пучки гладких миоцитов, между которыми расположены преимущественно коллагеновые волокна. Наружная оболочка представлена соединительной тканью, в которой располагаются сосуды и могут быть гладкие миоциты.

Основным компонентом интимы всех типов сосудов является эндотелий – единичный слой тонких клеток, обладающих крайне высокой метаболической и секреторной активностью. Стратегическое положение эндотелия позволяет ему чувствовать изменения гемодинамики, а расположенные на его поверхности специфические рецепторы, воспринимать сигналы от циркулирующих в крови медиаторов и нейрогормонов (ацетилхолин, брадикинин и др.). В ответ на эти стимулы эндотелий вырабатывает вазоактивные вещества, регулирующие сосудистый тонус, процессы пролиферации, воспаления, коагуляции, фибринолиза и окисления. К ним относятся: оксид азота, простаноиды, эндотелиальный фактор гиперполяризации, эндотелины, интерлейкин-1, эндотелиальный фактор роста и др. (Verma S., Anderson T.J., 2002).

R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki (1980) продемонстрировали, что ацетилхолин-зависимая вазорелаксация в изолированной аорте кролика, требовала присутствия неповрежденного слоя сосудистого эндотелия. Более ранние исследования влияния ацетилхолина на тонус изолированных гладкомышечных сосудов были противоречивы, но вливание ацетилхолина в плечевую артерию людей, вызывало последующую дилатацию, которую нельзя было объяснить известными механизмами (Duff F., Shepherd J.T., 1953). Эти противоречивые наблюдения можно было бы объяснить тем, что сосудистый эндотелий высвобождает

вазодилатирующие факторы в ответ на введение ацетилхолина (Vanhoutte P.M., 1989). Это вещество было позже идентифицировано как оксид азота (Moncada S., Palmer R.M., 1988). Оксид азота (NO) синтезируется в эндотелиальной клетке из L-аргинина под действием фермента NO - синтазы (NOS). В настоящее время выделено три изоформы этого фермента: нейрональная (NOS-1), эндотелиальная (NOS-3) и индуцибельная (NOS-2). Нейрональная и эндотелиальная изоформы являются конститутивными формами, экспрессия которых регулируется уровнем ионов кальция. Наиболее важными физиологическими стимулами для активации конститутивной NOS являются повышение концентрации внутриклеточного кальция под действием химических (брадикинин, норадреналин, ангиотензин II, ацетилхолин и др.) и механических (изменение напряжения сдвига) стимулов. Синтезированный в эндотелии NO диффундирует в гладкомышечные клетки и стимулирует растворимую гуанилатциклазу, которая катализирует образование циклического гуанозинмонофосфата, снижающего концентрацию внутриклеточного кальция, в результате чего происходит расслабление гладкой мышцы (Lowenstein C.J., Dinerman J.L., 1994). Специфический ингибитор NO-синтазы - NG-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) – тормозит образование оксида азота. При местном введении L-NMMA происходит снижение регионального кровотока, без изменений системного артериального давления (Collier J., Moncada S., 1989). Системное введение L-NMMA приводит к системной и легочной вазоконстрикции и повышению среднего и легочного артериальных давлений (Stamler J. S., Loh E. et al., 1994). Таким образом было доказано наличие базальной секреции NO, поддерживающей постоянный кровоток и тонус сосудов в покое. В результате увеличения скорости и объема кровотока или увеличения вязкости крови происходит изменение напряжения сдвига на эндотелии, что приводит к усилению синтеза оксида азота и расслаблению гладкомышечных клеток сосудов – эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Стимулированную секрецию NO вызывают также химические вещества, такие как ацетилхолин, брадикинин, АТФ и др., через специфические рецепторы, расположенные на поверхности эндотелиальных клеток. В рецепторопосредованной секреции NO участвует система вторичных мессенджеров – G-белки, увеличивающие внутриклеточный кальций, который является кофактором для NOS-3 (Joyner M.J., Dietz N.M., 1997). Введение L-NMMA, снижало сосудорасширяющие ответы эндотелия на некоторые физиологические стимулы, при том, что на сосудорасширяющий ответ ацетилхолина воздействовало минимально (Engelke K.A., Halliwill J.R. et al., 1996). Эти наблюдения говорят, что ацетилхолин вызывает высвобождение эндотелием различных вазодилатирующих веществ, которые не могут быть блокированы L-NMMA (Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M., 1987).

Увеличение внутриклеточного кальция под действием таких стимулов, как ацетилхолин и брадикинин, приводит к активации фосфолипазы A₂, которая высвобождает арахидоновую кислоту из мембранных фосфолипидов. Арахидоновая кислота под действием фермента циклооксигеназы преобразуется в эндопероксид PGH₂. В настоящее время выделяют 2 формы циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ-1 катализирует образование вазоактивных простагландинов, ее экспрессия увеличивается при изменении напряжения сдвига на эндотелии. ЦОГ-2 катализирует образование воспалительных маркеров, является индуцибельной формой и ее экспрессия увеличивается при различных сердечно-сосудистых факторах риска (Davidge S.T., 2001). В эндотелиальных клетках сосудов из эндопероксида H₂ под действием простациклин-синтазы образуется простациклин (PGI₂) и небольшое количество тромбксана A₂. Простациклин подавляет агрегацию тромбоцитов и вызывает расширение сосудов (Silberbauer K., Sinzinger H., 1979). В физиологических условиях синтез вазорелаксирующих простагландинов может быть блокирован ингибиторами циклооксигеназы - нестероидные противовоспалительные средства (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин) (Carlsson I., Wennmalm A., 1983). Различные исследования дают спорные данные о роли простациклина в поддержании базального сосудистого кровотока. A. Kilbom, A. Wennmalm (1976) показали, что индометацин не влиял на базальный кровоток в предплечье. Те же результаты были получены с аспирином (Joannides R. et al., 1995) и ибупрофеном (Enjelke K. et al., 1996). С другой стороны, S.J. Duff et al., (1998) в своем исследовании показали, что аспирин снизил базальный кровоток в предплечье. В коронарных артериях аспирин вызывал снижение кровотока в покое, уменьшение диаметра проводящих артерий и увеличение коронарного сосудистого сопротивления (Altman J.D. et al., 1993). Высвобождение сосудорасширяющих простаноидов, под действием увеличения напряжения сдвига, и их роль в поддержании вазодилатации, было признано более 20 лет назад (Kilbom A., Wennmalm A., 1976). При этом большое значение придается простагландинам, высвобождаемым эндотелиальными клетками венул и вен, которые оказывают воздействие на тонус артериол (Koller A., Sun D., 1993; Koller A., Durnyei G., 1998).

Таким образом, базальная секреция оксида азота и, возможно, простациклина поддерживает сосуды в вазодилатированном состоянии в покое. Стимулированная секреция NO и простациклина происходит под действием физических факторов (увеличение напряжения сдвига) и различных нейrogормонов (преимущественно ацетилхолин и брадикинин). Однако, одновременное ингибирование синтеза оксида азота (L-NMMA) и простациклина (ацетилсалициловая кислота), полностью не блокировало брадикинин-

зависимую вазодилатацию. Считают, что эта остаточная вазодилатация зависит от эндотелиального фактора гиперполяризации (ЭФГ) (Urakami-Harasawa L., Shimokawa H. et al., 1997). ЭФГ по своей природе является метаболитом арахидоновой кислоты и выделяется под действием нейромедиаторов (ацетилхолина и брадикинина) (Miura H., Gutterman D.D., 1998; 1999). Возбуждение соответствующих рецепторов, стимулирует приток кальция в клетку, с активизацией фосфолипазы А2. Фосфолипаза высвобождает арахидоновую кислоту, и под действием фермента цитохром-монооксигеназы образует цитохром Р450. Его метаболиты и производные способны активировать кальций-зависимые калиевые каналы, приводя к гиперполяризации и расслаблению гладкомышечных сосудистых клеток (Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M., 1987; Fisslthaler B., Popp R. et al., 1999). Ингибирование ферментов, участвующих в синтезе цитохрома и его производных, происходит под действием миконазола (Bauersachs J., Hecker M. et al., 1994). Миконазол не изменял базальный кровоток до и после блокирования синтеза NO и простаглицлина. В то же время, брадикинин-зависимая вазодилатация после ингибирования синтеза NO и PGI₂, была блокирована миконазолом (Halcox J.P., Narayanan S. et al., 2001). Таким образом, эндотелиальный фактор гиперполяризации может участвовать в регуляции сосудистого тонуса при нарушениях синтеза оксида азота и вазодилатирующих простаглицлинов.

В тромбоцитах из эндопероксида Н₂ образуется преимущественно тромбоксан А2 (под действием фермента тромбоксан-синтетазы). Тромбоксан А2 обладает мощным вазоконстрикторным действием и способствует агрегации тромбоцитов (Moncada S., Vane J.R. et al., 1976). Как уже указывалось, небольшое количество тромбоксана А2 образуется и в эндотелиальной клетке, но в физиологических условиях преобладает синтез вазодилатирующих простаглицлинов. Тромбоксан А2 и его предшественник – простаглицлин Н₂ связываются с одним и тем же рецептором на гладкомышечных клетках, вызывая вазоконстрикцию (Davidge S.T., 2001). Тромбоксан А2 нестабилен и характеризуется коротким периодом полураспада в плазме крови – около 30 с. Таким образом, его действие имеет преимущественно местный характер (Sachinidis A., Flesch M. et al., 1995).

Эндотелин-1 (ЕТ-1) синтезируется в эндотелиальной клетке из крупных пропептидов под действием эндотелин-конвертирующего фермента (Yanagisawa M., Kurihawa H. et al., 1988). Действие эндотелина-1 опосредуется через два типа рецепторов: ЕТ-А и ЕТ-В. Оба типа рецепторов представлены на гладкомышечной клетке сосудов, вызывая констрикцию и пролиферацию (Seo B., Oemar B.S. et al., 1994). В эндотелиальной клетке представлен только ЕТ-В рецептор, который активирует образование вазорелаксирующих веществ – оксида азота

и простаглицина (Seo B., Oemar B.S. et al., 1994; Taddei S., Viridis A. et al., 1999). Вазоконстрикторный эффект эндотелина-1 включает различные механизмы, такие как, активация протеинкиназы C, снижение активности кальций-зависимых калиевых каналов, стимулирование образования свободных радикалов. В физиологических условиях стимуляция ET-B рецепторов эндотелия, с образованием вазодилатирующих факторов преобладает над вазоконстрикторным действием эндотелина-1 (Taddei S., Viridis A. et al., 1999).

Мощным вазоконстрикторным действием на сосудистую систему обладает ангиотензин II. Он образуется из ангиотензина I под действием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). 90 % АПФ расположено в тканях, а не циркулирует в плазме крови. Основная часть тканевого АПФ экспрессируется на поверхности эндотелиальной клетки (Карпов Ю.А., 2003). Образовавшийся ангиотензин II связывается с рецептором гладкомышечной клетки, вызывая ее сокращение. Помимо вазоконстрикторного действия ангиотензин II вызывает пролиферацию меди, активирует образование свободных радикалов и стимулирует продукцию эндотелина-1 (Shaw S., Barton M. et al., 1998).

В физиологических условиях существует баланс между констрикторными и вазодилатирующими факторами. В покое сосуды находятся преимущественно в дилатированном состоянии. Различные стимулы, воздействующие на эндотелиальную клетку, вызывают высвобождение оксида азота и простаглицина, которые поддерживают состояние вазодилатации и регулируют местные процессы гемостаза, подавляя агрегацию тромбоцитов и экспрессию молекул адгезии на моноцитах и нейтрофилах (Cannon R.O., 1998; Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А., 1998). Оксид азота также регулирует клеточную окружающую среду в пределах стенки сосуда, ингибирует деятельность факторов роста (эндотелиальных и тромбоцитарных). NO имеет противовоспалительные свойства, блокируя синтез и экспрессию цитокинов, связывает кислородные радикалы, препятствуя развитию окислительного стресса (Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А., 1997; Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., 2001). Таким образом, нарушение функции эндотелия играет важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии.

1.2 Методы исследования вазорегулирующей функции эндотелия

В основе оценки функции эндотелия лежит его способность вызывать вазодилатацию сосудов в ответ на механические (изменение напряжения сдвига) и химические (ацетилхолин) стимулы. Реактивность артерий органов-мишеней представляет значительный

клинический интерес, оставаясь малодоступной, ввиду необходимости инвазивных методик. Так, например, количественная коронарная вазография может использоваться, чтобы исследовать изменение в диаметре сосудов в ответ на интракоронарное вливание эндотелий-зависимых сосудорасширяющих средств типа ацетилхолина. В здоровом сосуде ацетилхолин вызывает эндотелий-зависимый вазодилаторный ответ. При наличии эндотелиальной дисфункции, вазодилаторный ответ эндотелия снижен или наблюдается патологическая вазоконстрикция. Эндотелиальная функция коронарного микроциркуляторного русла может быть оценена с помощью интракоронарной доплерографии, с оценкой изменений коронарного кровотока в ответ на фармакологические или физиологические стимулы (Verma S., Anderson T.J., 2002).

Неинвазивные методы исследования функции эндотелия основаны на измерении диаметра сосуда и скорости кровотока в периферических сосудах в ответ на эндотелий-зависимые стимулы. Была выявлена высокая корреляция между методами выявления дисфункции эндотелия в коронарных и периферических сосудах (Anderson T.J., Uehata A. et al., 1995). Наиболее доступными для исследования являются плечевая и лучевая артерии. Диаметр сосуда и скорость кровотока оценивается ультразвуковой доплерографией. Датчик располагают в продольном направлении на фиксированном участке верхней конечности (на 2-15 см выше локтевой ямки). Измерения диаметра сосуда проводятся в одно и двухмерном режимах (рис.2). Скорость кровотока оценивают доплерографическим методом. Диаметр и скорость кровотока оценивают в покое и после эндотелий-зависимого стимула. Наиболее часто в качестве такого стимула применяется проба с реактивной гиперемией. Увеличение кровотока создается временной окклюзией артерии пневматической манжетой (Corretti M.C., Anderson T.J. et al., 2002). D.S. Celermajer (1992) предложил, ставшей уже классической, пробу с локацией артерии выше места окклюзии (рис.1). Манжета сфигмоманометра накладывается вокруг предплечья и в ней повышается давление до 300 мм рт.ст. в течение 5 минут. Другие исследователи лоцировали артерию ниже места окклюзии (Соболева Г.Н. и соавт., 1997). Для этого манжета накладывается на верхнюю треть плеча, и создается давление на 50 мм рт.ст. выше систолического в течение 5 минут. После стравливания давления, измерения диаметра сосуда и кровотока по нему оцениваются через 5 и 15 секунд после этого, и затем каждые 15 секунд. Измерения прекращали на 120-й секунде от начала гиперемии. При сравнении этих двух методов было показано, что место окклюзии и локации исследуемой артерии не имеет принципиального значения для выявления эндотелиальной дисфункции (Марцинкевич Г.И. и соавт., 2001). Функция эндотелия считается сохраненной

при увеличении диаметра плечевой артерии после реактивной гиперемии более чем на 10 % от исходного (Corretti M.C., Anderson T.J. et al., 2002).



Рисунок 1 – Способ фиксации ультразвукового датчика в ишемическом тесте верхней конечности по Celermajer D.S.

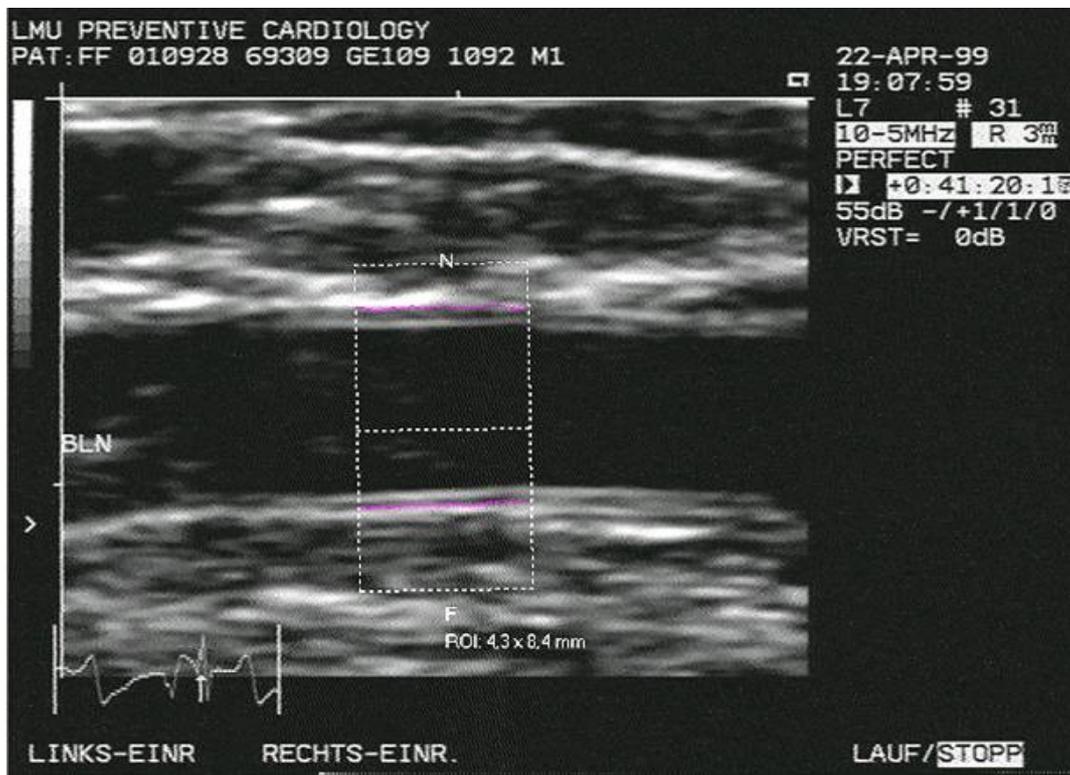


Рисунок 2 – Измерение диаметра плечевой артерии в ходе ишемического теста верхней конечности

Метод венооклюзионной плетизмографии позволяет оценивать кровоток в периферических артериях. Для этого тензометрический датчик располагается на верхней трети предплечья или на 10 см ниже локтевой ямки. Предплечье приподнято над уровнем правого предсердия. В манжете, расположенной проксимальнее локтевого сгиба, создается венозная окклюзия повышением давления до 50 мм рт.ст. Кровообращение в кисти прекращается с помощью манжеты, наложенной на запястье, в которой создается давление выше систолического на все время исследования, для исключения влияния артериовенозных шунтов (Patterson G.C., Whelan R.F., 1955). Одновременно прямым методом измеряется артериальное давление. Кровоток оценивается по построенной кривой: кровоток-время. Максимальный кровоток после ишемии оценивается как пиковый постишемический поток. Полный гиперемический поток определяется, как площадь под кривой кровоток-время, с вычитанием начального кровотока (Engelke K.A., Halliwill J.R. et al., 1996). Данный метод широко используется для оценки влияния вазоактивных препаратов на кровоток предплечья.

Одним из новых методов, позволяющим оценить микроциркуляторное звено сосудистой системы, является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). ЛДФ основывается на том, что направленный на ткань световой (лазерный) луч рассеивается в ее статических и подвижных компонентах. Отраженный от подвижных частиц световой сигнал имеет доплеровское смещение относительно зондирующего сигнала. Регистрируемая с помощью фотодетектора мощность спектра доплеровской компоненты отраженного сигнала определяется концентрацией в заданном объеме ткани эритроцитов и их скоростью. Регистрируемый при ЛДФ сигнал количественно характеризует кровоток в микрососудах (артериолы, капилляры, вены). Для оценки состояния нервных и гуморальных механизмов регуляции микроциркуляторного русла используются различные функциональные пробы: окклюзионная, тепловая и холодная пробы, медикаментозные тесты (Лукиянов В.Ф., 1996). Одним из информативных показателей функциональных проб является резерв капиллярного кровотока, представляющий собой отношение максимального кровотока при реактивной постокклюзионной гиперемии к исходному показателю, выраженное в процентах. На основании данных об исходном кровотоке в микроциркуляторном русле и его реакции на проведение функциональных проб выделяются следующие типы микроциркуляции: нормоциркуляторный, гиперемический, спастический, стазический (Бранько В.В., Вахляев В.Д. и соавт., 1998). Данный метод позволяет оценить гемодинамический тип микроциркуляции и ее нарушения при различных сердечно-сосудистых патологиях.

При измерении реакций сосудистого тонуса необходимо проводить контрольные пробы с эндотелий-независимыми вазодилататорами – экзогенными нитратами (нитроглицерин). Экзогенные нитраты являются донаторами оксида азота, который действует непосредственно на гладкомышечные клетки сосудов и вызывает их дилатацию (Corretti M.C., Anderson T.J. et al., 2002)

Условно, в пробе с реактивной гиперемией можно выделить три фазы. Первая фаза – ишемическая вазодилатация во время окклюзии артерии. Она опосредованна несколькими механизмами, и в первую очередь миогенным расслаблением. При сравнении влияния на увеличение постокклюзионного кровотока артериальной окклюзии на одной руке и венозной окклюзии на контрлатеральной руке в течение 20 минут, был выявлен значительный реактивный гиперемический поток в руке, подвергнутой артериальной окклюзии. Венозная окклюзия не увеличила постокклюзионный поток выше исходного уровня (Carlsson I., Sollevi A., 1987). Это говорит о том, что адекватным стимулом для сосудистого расслабления в ответ на прерывание кровотока, является отсутствие растяжения стенки сосуда. Длительность артериальной окклюзии оказывает различный эффект на гиперемический кровоток. При увеличении длительности артериальной окклюзии от 1 до 20 минут, имелось прогрессивное увеличение в последующем реактивном гиперемическом потоке. Окклюзия артерии в течение 1-3 минут увеличивало пик гиперемического потока, в то время как длительность артериальной окклюзии от 3 до 20 минут увеличивало реактивный гиперемический поток главным образом, увеличивая его продолжительность (Carlsson I., Sollevi A., 1987). Помимо миогенного влияния, сохранение вазодилатации связано с местным высвобождением посредников и метаболитов от ишемизированной ткани (Kilbom A., Wennmalm A., 1976; Engelke K.A., Halliwill J.R. et al., 1996; Farouque H.M., Meredith I.T., 2003).

Роль оксида азота в поддержании метаболической вазодилатации не подтвердилась. Введение ингибитора NO-синтазы снизило исходный кровоток, но не влияло на пиковый постокклюзионный поток и полный гиперемический поток (Engelke K.A., Halliwill J.R. et al., 1996). I. Carlsson (1987) показал, что эндогеннообразованный аденозин действует синергично с простагландинами в поддержании метаболической вазодилатации. Антагонист аденозиновых рецепторов – теофиллин уменьшил реактивный гиперемический поток после 5 минуты артериальной окклюзии примерно на 35 %. Объединенное введение ибупрофена и теофиллина не уменьшало реактивную гиперемию больше, чем любое одно лекарственное средство. Таким образом, вторая фаза – постокклюзионный кровоток характеризуется пиковым увеличением, которое происходит в первые секунды после снятия окклюзии, с

постепенным снижением. Общее увеличение кровотока (полный гиперемический поток) определяется за все время его увеличения (около 4 минут) до восстановления к исходному. Пиковый поток и его длительность зависят прежде всего от миогенного ответа и вазодилатирующих простагландинов (Engelke K.A., Halliwill J.R. et al., 1996). Поскольку начальное повышение потока гораздо больше, чем требуется для возмещения метаболических и кислородных потребностей и, вероятно, удаляет любые факторы, накопленные в течение ишемии, маловероятно, что эти механизмы вносят вклад в дальнейшую дилатацию. Предполагают, что за это отвечает поток-зависимое высвобождение эндотелием релаксирующих факторов типа оксида азота и в меньшей степени простаглицлина и гиперполяризующего фактора. Объединенное ингибирование ЦОГ и NO-синтазы вызвало уменьшение полного гиперемического потока на 37 % (Engelke K.A., Halliwill J.R. et al., 1996). Увеличение напряжения сдвига в ответ на увеличенный кровоток, является универсальным стимулом для эндотелия всех типов кровеносных сосудов. В экспериментах было показано, что эндотелий венозного русла вырабатывает релаксирующие субстанции, которые вызывают дилатацию венул и снижают тонус артериол (Kilbom A., Wennmalm A., 1976; Koller A., Durnyei G., 1998). Таким образом, третья фаза – эндотелий-зависимая вазодилатация, вызванная поток-зависимым высвобождением из эндотелия вазорелаксирующих субстанций.

1.3 Биомеханика артерий. Теория отражения пульсовой волны

При поступлении во время систолы в аорту некоторого количества крови часть кинетической энергии, освобождаемой сердцем, тратится непосредственно на ее передвижение по сосудам, часть превращается в потенциальную энергию растянутой стенки артериальных сосудов и часть рассеивается, расходуясь на преодоление внутреннего трения тканей самой сосудистой стенки (Савицкий Н.Н., 1974). Потери на преодоление внутреннего трения значительны, поэтому свойства сосудистых стенок, определяющие их способность деформироваться под влиянием внешнего усилия, можно обозначить как упруго-вязкие свойства. Под упругостью сосудистой стенки понимают ее способность быстро возвращаться в исходное состояние с прекращением воздействия деформирующего усилия. При физиологических условиях в организме упруго-вязкие свойства сосудов обусловлены не только структурными особенностями тканей, составляющих стенку сосуда, но и активным состоянием мышечных элементов сосудистой стенки. Упругое сопротивление стенки сосуда, мышечный слой которого находится в состоянии тонического сокращения, значительно

18

выше упругого сопротивления стенки того же сосуда, находящегося в расслабленном состоянии (Савицкий Н.Н. 1974). Модуль упругости сосудистой стенки прямо пропорционален квадрату скорости распространения пульсовой волны и обратно связан с отношением толщины стенки к внутреннему радиусу – формула Резаля (Савицкий Н.Н., 1974; Bank A.J., 1998). Скорость распространения пульсовой волны в различных сосудах одного и того же человека различна. Она меньше в сосудах эластического типа и больше в сосудах мышечного типа. Согласно формуле Резаля, скорость прямо пропорциональна отношению толщины стенки к внутреннему радиусу. В артериях с относительно более толстыми стенками и более узким просветом скорость пульсовой волны будет выше. В физиологических условиях скорость в эластических артериях лежит в пределах от 4 до 6 м/с, в артериях мышечного типа от 7 до 11 м/с. Скорость распространения пульсовой волны увеличивается с возрастом и в большей степени по артериям эластического типа по сравнению с мышечными (Van der Heijden-Spek J.J., Staessen J.A., 2000). Скорость увеличивается при повышении кровяного давления. Это зависит от пассивного растяжения сосудов давлением крови (Мартынов А.И., Остроумова О.Д. и соавт., 2001). Чем меньше растяжимость, тем больше скорость, одновременно она будет увеличиваться с увеличением радиуса сосуда или общей емкости сосудистой системы (Гогин Е.Е., 1997). Впервые Б.Д. Ивановским (1935) было отмечено, что при гипертонической болезни при общем повышении скорости распространения пульсовой волны по артериям она относительно в меньшей степени увеличивается в сосудах мышечного типа по сравнению с эластическими. При повышении кровяного давления сосудистая стенка растягивается почти до предела (Мартынов А.И., Остроумова О.Д. и соавт., 2001). Рассматривая давление крови как внешнее усилие по отношению к сосудистой стенке, можно считать, что оно будет действовать в равной степени на эластические и мышечные сосуды и в равной степени увеличивать степень напряжения стенки. Однако, отношение скоростей в этих артериях доказывает, что реакция со стороны сосудов того и другого типа на это внешнее воздействие различна. Стенка сосудов эластического типа благодаря слабо развитому мышечному слою реагирует в основном пассивно и модуль ее упругости достигает какого-то максимального для данных условий значения. В артериях с преобладанием мышечного слоя благодаря его активности степень напряжения и модуль упругости повышаются в меньшей степени. То есть, в физиологических условиях мышечные артерии приспосабливаются к возмещению пониженной растяжимости соединительной и эластической ткани, составляющих главную массу стенки более крупных артериальных стволов (Van der Heijden-Spek J.J., Staessen J.A., 2000).

Механические свойства артерий можно описать в таких терминах как податливость, модуль упругости, растяжимость и скорость пульсовой волны. Податливость определяется как изменение объема или диаметра сосуда в ответ на изменение давления. С одной стороны этот термин определяет геометрию сосуда, т.е. отношение толщины стенки к радиусу. С другой стороны, податливость обратно зависит от модуля упругости (Bank A.J., 1998). Как указывалось, упругое сопротивление сосуда будет повышаться с увеличением тонуса гладкой мускулатуры и зависеть от структуры самой стенки. Изменение структуры стенки связано с изменением ее жесткости, обратной величиной для которой является растяжимость. Растяжимость рассчитывается как отношение податливости к начальному объему. То есть, все эти показатели будут связаны со скоростью распространения пульсовой волны. Чем больше податливость и растяжимость сосуда, тем меньше скорость. С увеличением напряженности и жесткости сосуда, скорость будет увеличена (O'Rourke M., 1995; Bank A.J., 1998). Следовательно, изменение скорости распространения пульсовой волны является одним из наиболее надежных показателей упруго-вязкого состояния артериальной системы.

Основной особенностью движения крови по сосудам является его пульсирующий характер. За счет эластических свойств аорты и крупных проводящих артерий происходит сглаживание прерывистых колебаний левого желудочка и преобразование их в непрерывный периферический кровоток. В момент систолы некоторый объем крови поступает в аорту, давление в ее начальной части повышается, стенки растягиваются. Затем волна давления и сопутствующее ей растяжение сосудистой стенки распространяется с большой скоростью по всем артериям тела, вызывая их более или менее равномерное расширение на всем их протяжении, которое длится в течение всего времени изгнания (Савицкий Н.Н., 1974). Сумма потенциальной и кинетической энергии, которой обладает струя крови поступившая в аорту, представляет собой конечно-систолическое давление (Фатенков В.Н., 1990). Чем большая часть освободившейся кинетической энергии может превратиться в потенциальную энергию растянутой сосудистой стенки, тем меньший гемодинамический удар будет воздействовать на артериальную систему (Freis E.D., 2001). Таким образом, с увеличением жесткости аорты возрастает систолическое артериальное давление. Под диастолическим давлением понимают наименьшую величину, которой достигает давление крови к концу диастолического периода. Высота минимального давления в основном определяется степенью проходимости системы прекапилляров. Чем больше сопротивление прекапиллярной системы, тем выше диастолическое давление (Савицкий Н.Н., 1974; Гогин Е.Е., 1997; Г.Ф. Ланг, 1950) при изучении кровяного давления у больных гипертонической болезнью обратил внимание на

20

большую величину пульсового давления, как фактора прогностически неблагоприятного. Большая пульсовая амплитуда может определяться приростом конечного систолического давления и/или за счет снижения диастолического давления. Оба эти варианта могут быть обусловлены увеличением ригидности артериальной стенки и, следовательно, увеличение пульсовой амплитуды рассматривается как неблагоприятный признак.

Изучение пульсовой волны началось более ста лет назад с появлением сфигмографов. Впервые безукоризненные по форме кривые артериального пульса были получены О. Frank (1905). В своих исследованиях он пришел к заключению, что по форме кривые центрального и периферического пульса принципиально идентичны. Кривая начинается крутым подъемом – анакротой главной волны, которая переходит в спуск и прерывается инцизурой. Затем следует дикротический или ранний диастолический подъем, переходящий в плавный спуск. Начальную волну Frank рассматривает как волну собственной частоты сосудистой системы, которая определяется степенью упругого напряжения сосудистых стенок и массой крови, которая приводится в движение. Дикротический подъем является результатом отражения волны давления от периферии. В пользу этого говорит время ее появления на центральном пульсе и то, что она более выражена на пульсовых кривых периферических артерий. Отражение волны давления – обязательное физическое явление. Образование отраженных волн происходит в начале аорты, в местах ветвления аорты и артерий, в местах, где эластический тип строения артерий переходит в мышечный и затем в областях перехода артерий в прекапилляры (Савицкий Н.Н., 1974).

М. Karamanoglu, M.F. O'Rourke (1990, 1994) в своих исследованиях объяснили образование отраженной волны и ее вклад в центральную гемодинамику. Пульсовая волна, распространяясь по артериям, представляет собой множество антеградных волн. Отраженная волна также складывается из множества ретроградных волн. Отражение происходит преимущественно на периферии, с возвратом волны в восходящий отдел аорты. Возвращение волны отражения от верхних конечностей происходит быстро, и эта волна сливается с антеградной волной в аорте. Отражение волны происходит также в области бифуркации аорты на подвздошные артерии, но и эта волна гасится основной пульсовой волной. Множественные отражения происходят в областях перехода эластических артерий в мышечные и в областях бифуркации артерий. Однако, основное отражение происходит при переходе мышечных артерий в резистивные, т.е. дистальнее бедренных артерий. Эта отраженная волна возвращается в восходящий отдел аорты в период диастолы, улучшая перфузию миокарда. Интенсивность отраженной волны зависит от нескольких факторов. В первую очередь, от тонуса мышечных и резистивных артерий в местах отражения: чем выше

тонус, тем интенсивнее отражение. Во-вторых, от скорости распространения пульсовой волны. Чем выше скорость, тем раньше возвращается волна, и ее амплитуда накладывается на амплитуду затухающей прямой волны. Общая скорость распространения пульсовой волны складывается из скорости в эластических и мышечных артериях. Суммарная растяжимость эластического отдела сосудистой системы больше мышечного, но мышечные артерии имеют большую протяженность и емкость сосудистого русла, следовательно, изменение податливости даже одного их отделов приведет к изменению скорости распространения пульсовой волны и интенсивности отражения. Связь между интенсивностью отражения и скоростью пульсовой волны отмечалась ранее и другими исследователями (Alexander J., Burkhoff D., (1989). M. Karamanoglu, M.P. Feneley, (1999) оценили влияние параметров сократительной способности левого желудочка на отражение волны, и пришли к выводу, что это влияние незначительное. То есть, интенсивность отраженной волны зависит от тонуса сосудов в местах отражения и скорости пульсовой волны.

1.4 Методы оценки эластических свойств артерий

Как указывалось выше, скорость пульсовой волны является показателем жесткости артериальной системы. Скорость распространения пульсовой волны можно определить путем одновременной записи пульсовых кривых с двух или более точек сосудистой системы. Чаще всего оценивается скорость распространения пульсовой волны на участке от сонной к бедренной артерий. Один датчик располагают в области бифуркации сонной артерии, второй в области пупартовой связки. Истинное расстояние, на которое распространилась пульсовая волна, будет равно разности общего расстояния между датчиками и двойного расстояния между датчиком на сонной артерии и верхним краем дуги аорты (ямка рукоятки грудины). Время запаздывания определяется по началу подъема кривых пульса. При описанной методике ошибка измерений скорости пульсовой волны лежит в пределах 5% (Савицкий Н.Н., 1974).

Появление различного рода сфигмографов породило много работ по исследованию пульсовых кривых у здоровых лиц и при различных патологиях.

Теория отражения волны позволила объяснить изменения контура пульсовой волны с возрастом и при таких патологиях, как гипертоническая болезнь, атеросклероз аорты, сахарный диабет (Kelly R.P., O'Rourke M.F., 1989; O'Rourke M.F., 1995; Olufsen M.S., 1999).

М. Karamanoglu, M.F. O'Rourke et al. (1993) оценивая формы пульсовой волны от центральных и периферических артерий, выявили их связь через «функцию переноса» и показали, что по контуру пульсовой волны давления с лучевой или плечевой артерии можно смоделировать пульсовую волну давления в аорте. Современные компьютерные системы с использованием аппланационной тонометрии позволяют регистрировать волну давления с периферических артерий и автоматически преобразовывать ее в соответствующую форму центральной волны давления. Компьютерный анализ пульсовой волны позволяет вычислить несколько параметров: систолическое, диастолическое, пульсовое и среднее давление в аорте, аортальный индекс прироста давления. (Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Webb D.J., 1998; M.F. O'Rourke, L.A. Pauca, 2001) показали, что форма волны давления в аорте, полученная прямой инвазивной оценкой и синтезированная с помощью функции переноса от лучевой артерии, была хорошо сопоставима. Также, он выявил допустимые различия в систолическом и пульсовом давлении в аорте, полученные инвазивно и компьютерным анализом пульсовой волны. Аортальный индекс прироста давления, наряду со скоростью распространения пульсовой волны, принят как показатель системной жесткости. Он рассчитывается по форме аортальной волны давления, как разница между поздним и ранним пиком, в процентном отношении к пульсовому давлению (Kelly R.P., Millasseau S.C. et al., 2001). Форма периферической пульсовой волны давления в значительной степени определяется интенсивностью отражения, которое зависит от тонуса сосудов, в местах отражения. Для подтверждения этого оценивалось влияние нитроглицерина и ангиотензина II на аортальный индекс приращения давления. Нитроглицерин вызывал дозозависимое снижение, а ангиотензин II – увеличение аортального индекса прироста давления, с небольшим, но статистически значимым изменением скорости пульсовой волны (Kelly R.P., Millasseau S.C. et al., 2001). Таким образом, аортальный индекс прироста давления у здоровых людей определяется тонусом артериол в местах отражения и зависит от скорости распространения пульсовой волны. В условиях увеличения жесткости аорты, высокая скорость распространения пульсовой волны является более важной определяющей аортального индекса. С этим может быть связана выявляемая корреляция аортального индекса прироста давления с массой миокарда левого желудочка (Saba P.S., Roman M.J. et al., 1993; Marchais S.J., Guerin A.P. et al., 1993; Kelly R.P., Millasseau S.C. et al., 2001). Анализ пульсовой волны, с вычислением аортального индекса прироста давления через функцию переноса от лучевой волны, получил широкое распространение. M.J. Brown (1999) оценил скорость пульсовой волны и аортальный индекс прироста давления у 105 здоровых человек в

возрасте от 19 до 71 года. Он показал высокую корреляцию между этими показателями и высокую воспроизводимость данного метода для оценки жесткости артериальной системы.

Аортальный индекс прироста давления увеличивается не только с возрастом, но и при патологических состояниях: сахарном диабете типа 2 (Mullan B.A., Young I.S. et al., 2002; Tamminen M., Westerbacka J. et al. 2002), гипертонической болезни (Vlachopoulos C., Hirata K., O'Rourke M.F., 2001), гиперхолестеринемии (Wilkinson I.B., Hall I.R. et al., 2002). С одной стороны, при всех этих состояниях увеличивается жесткость аорты и крупных эластических артерий, что приведет к раннему возвращению отраженной волны. С другой стороны для них характерно наличие дисфункции эндотелия. I.B. Wilkinson, J.R. Cockcroft, D.J. Webb (1998) высказали предположение, что жесткость сосудов частично находится под функциональным контролем эндотелия, и изменение аортального индекса прироста давления может определять функцию эндотелия. В 2002 году анализ пульсовой волны объединенный с провокационными фармакологическими испытаниями был предложен для оценки вазомоторной функции эндотелия в крупных исследованиях. В качестве эндотелий-зависимого стимула применялся ингаляционный β_2 – агонист альбутерол. Альбутерол вызывал снижение индекса прироста давления и этот эффект количественно и качественно был подобен эффекту нитроглицерина. Введение ингибитора синтеза оксида азота блокировало эффект альбутерола, но не нитроглицерина. Эти данные указывают, что эффект альбутерола, частично, NO и эндотелий-зависимый. То есть, влияние альбутерола и нитроглицерина на изменение аортального индекса прироста давления, связано с воздействием оксида азота на механические свойства артерий (Wilkinson I.B., Hall I.R. et al., 2002). Применение анализа пульсовой волны в оценки функции эндотелия было предложено и другой группой исследователей, которые получили схожие результаты (Hayward C.S., Kraidly M. et al., 2002).

Другим неинвазивным методом анализа пульсовой волны является метод с использованием обработки пальцевой фотоплетизмограммы (ФПГ), которая характеризует объемные характеристики пульсовой волны. Фотоэлектронный датчик обнаруживает изменения в количестве света, поглощенного гемоглобином, которое отражает изменения в объеме крови. С.А. Wiederhelm, J.W. Woodbury et al., (1964) показали пульсирующие изменения давления в сосуде до средне-артериолярного размера, что соответствует месту исследования пульсовой волны методом ФПГ (палец). Современная компьютерная обработка получаемого сигнала, позволяет получить четкий контур объемной пульсовой волны, схожий с контуром периферической волны давления. Он состоит из двух участков: систолического и диастолического, соединенных точкой перехода. Точка перехода

определяется процентным отношением амплитуды диастолического компонента (Takazawa K., Tanaka N. et al., 1998; Millasseau S.C., Kelly R.P. et al., 2000). F. Lund (1986) применил первую производную ФПГ в оценке возрастных изменений сосудов, и влиянии нитроглицерина на гемодинамику. K. Takazawa, N. Tanaka et al. (1998) сравнили изменения объемных показателей ФПГ и параметров центральной гемодинамики, полученных при диагностической катетеризации сердца, под влиянием вазоактивных препаратов и показали однонаправленность изменений параметров аортальной пульсовой волны давления, в особенности изменение давления волны отражения, и объемных характеристик пульсовой волны.

S.C. Millasseau, R.P. Kelly et al. (2000) сравнили параметры контуров периферической объемной волны методом ФПГ и волны давления с лучевой и пальцевой артерий (аппланационная тонометрия). В своем исследовании они показали, что периферическая объемная пульсовая волна содержит схожую информацию с волной давления. Контур фотоплетизмограммы определяется главным образом характеристиками большого круга кровообращения, включая отражение волны давления и скорость распространения пульсовой волны давления в аорте и крупных эластических артериях (Millasseau S.C., Kelly R.P. et al., 2000, 2002). По аналогии с анализом пульсовой волны, индекс отражения был предложен в оценке функции эндотелия. Таким образом, фотоплетизмография представляет собой альтернативный метод оценки эластичности артериальной системы и функции эндотелия.

1.5 Компьютерная фотоплетизмографии

Компьютерный анализ объемной пульсовой волны использует принципы фотоплетизмографии. В классической фотоплетизмографии участок тканей, в котором исследуется кровоток, например палец руки, располагают на пути луча света между источником излучения и фотоприемником. Поскольку поглощение света в тканях пропорционально объему крови, проходящему через освещаемый участок, то, усиливая сигнал с фотоприемника можно зарегистрировать изменения его амплитуды, обусловленные артериальной пульсацией сосуда.

Регистрация объемной пульсовой волны и определение диагностических показателей может производиться с помощью серийно выпускаемого прибора - компьютерного фотоплетизмографа «ЭЛДАР», разработанного в инженерно-медицинском центре «Новые приборы» (г. Самара).

Прибор включает первичный преобразователь пульсовой волны, устройство обработки сигнала и компьютер для определения диагностических показателей, отображения информации и документирования данных.

Первичный преобразователь – фотоэлектрический датчик, состоящий из светоизлучающего диода и широкополосного фотоприемника. Конструктивно датчик выполнен так, что излучатель и фотоприемник располагаются на поверхности тела таким образом, чтобы на фотоприемник поступал свет излучателя, ослабленный участком живой ткани содержащий артериальный сосуд. Зависимость поглощения света от времени имеет пульсирующую компоненту, обусловленную изменением объема артериальной крови в «поле зрения» датчика при каждом сердечном сокращении и «постоянную» составляющую. «Постоянная» составляющая поглощения определяется величиной света, поглощаемой в измеряемом пульсовом цикле во время диастолы, и обусловлена характеристиками венозной и капиллярной крови, костей, кожи и других тканей исследуемого участка. Для регистрации пульсовой волны необходимо исключить влияние изменения «постоянной» составляющей поглощения и выделить систолическую составляющую, обусловленную притоком артериальной крови.

Фотоприемник преобразует интенсивность ослабленного тканями излучения в электрические сигналы, поступающие после усиления и обработки в микропроцессорный вычислитель прибора.

Устройство обработки сигнала – микропроцессор, производит аналого-цифровое преобразование сигнала с частотой дискретизации 100 Hz и реализует помехоустойчивый алгоритм обработки пульсовой волны. Далее сигнал преобразуется для ввода в компьютер.

Устройство отображения – монитор компьютера, где фотоплетизмограмма представляется в виде кривой в реальном времени.

Программное обеспечение прибора позволяет вести регистрацию ФПГ, определение диагностических показателей, сохранять данные в файлах и создавать базу данных.

Запись ФПГ проводится в положении лежа с указательного пальца правой руки, после пятиминутного отдыха, непрерывно в течение 2 минут. Для обработки выбираются пять одинаковых, следующих друг за другом комплексов. Формирование контура объемной пульсовой волны и основные параметры ФПГ представлены на рисунке 1.

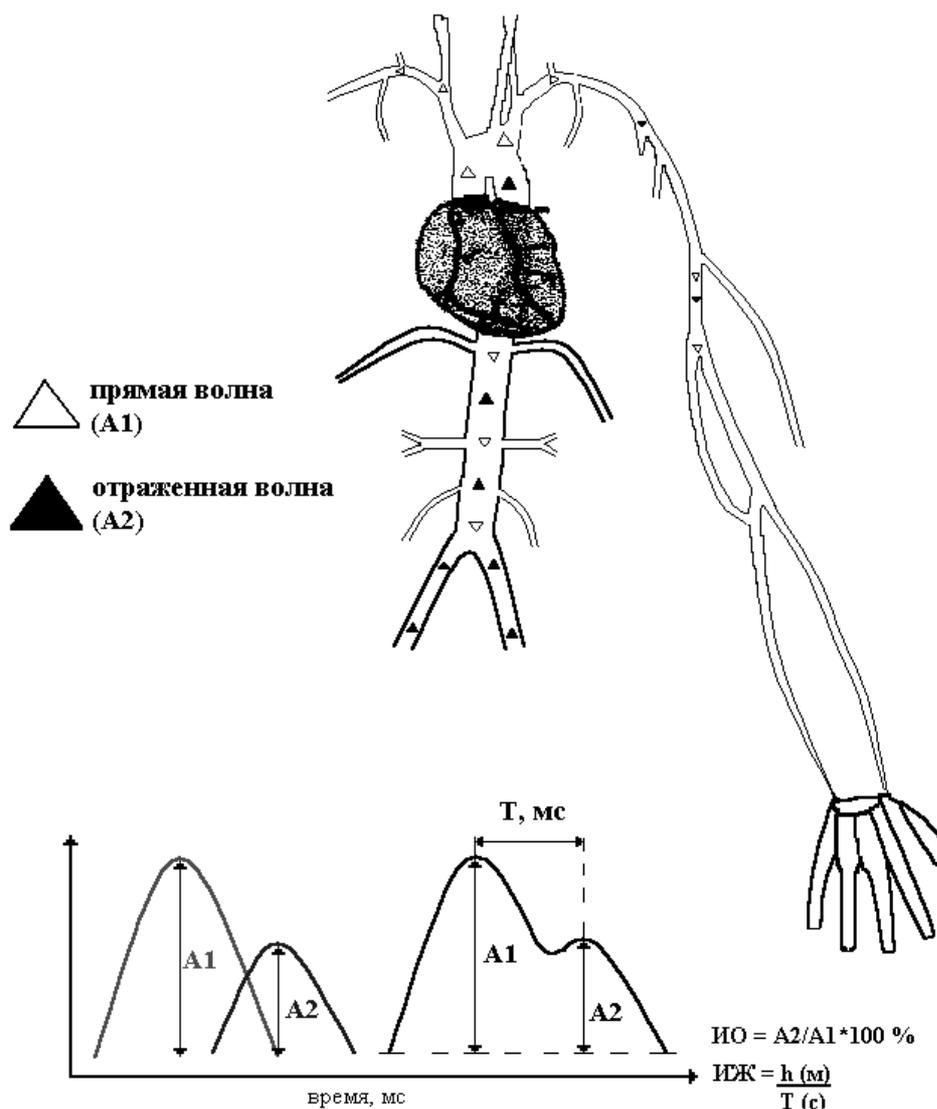


Рисунок 3 – Формирование контура объемной пульсовой волны и основные параметры ФПГ (пояснения в тексте)

Контур ФПГ формируется в результате взаимодействия между левым желудочком и большим кругом кровообращения. Контур ФПГ образуется при слиянии двух объемных пульсовых волн.

Первый пик кривой ФПГ обусловлен систолической (прямой волной), амплитудой A1 (рис. 3), образованной объемом крови в систолу, передающимся напрямую от левого желудочка к пальцам верхних конечностей. Второй пик – отраженной волной, амплитудой A2, которая формируется объемом, передающимся по аорте и крупным магистральным артериям к нижним конечностям, где отражается и направляется обратно в восходящий отдел аорты.

В соответствии с теорией отраженной волны M.F. O'Rourke (1989) интенсивность отражения определяется тонусом мелких мышечных артерий в основных местах отражения (преимущественно дистальнее бедренной артерии). Индекс отражения (ИО) представляет собой относительную амплитуду волны A2, выраженную в процентах. Отраженная волна отстоит от прямой систолической на время (Т, мс), которое необходимо для прохождения пульсовой волны вниз и отражении ее обратно, и зависит от скорости распространения пульсовой волны и расстояния, которое она должна пройти. Расстояние в значительной степени определяется ростом. Поэтому для каждого обследуемого определяется абсолютный показатель – индекс жесткости, как отношение роста (Н, м) ко времени отражения (Т, сек).

Чем больше скорость, тем меньше время отражения и тем раньше возвращается отраженная волна. Скорость распространения пульсовой волны зависит от жесткости артерий, то есть, чем более ригиден сосуд, тем меньше время отражения (рис.3). Таким образом, контур периферической объемной пульсовой волны, полученный компьютерной фотоплетизмографией, определяется главным образом характеристиками большого круга кровообращения, включая отражение волны давления и скоростью волны давления в аорте и крупных эластических артериях.

Нами предпринято исследование параметров компьютеризированной ФПГ как в покое, так и в ходе теста с ишемией верхней конечности. Все обследуемые контрольной группы были практически здоровыми людьми (77 пациентов) и не имели жалоб на состояние здоровья. Всем проведено физикальное обследование, включавшее измерение антропометрических показателей, АД и ЧСС. Средний возраст составил $37,78 \pm 1,38$ лет, индекс массы тела (ИМТ): $24,01 \pm 0,33$ кг/м². Систолическое (САД): $119,61 \pm 1,32$ мм рт.ст., диастолическое (ДАД) $78,70 \pm 0,82$ мм рт.ст. Пульсовое артериальное давление (ПД) : $40,84 \pm 0,95$ мм рт.ст. Среднее артериальное давление (АДср) мм рт.ст.: $92,32 \pm 0,90$. Оценивались параметры фотоплетизмографии: ЧСС (уд. в мин.), ИО (%), Т (мс), ИЖ м/с.

Основные параметры ФПГ – индекс отражения и индекс жесткости имели нормальное распределение (рис. 4, 5).

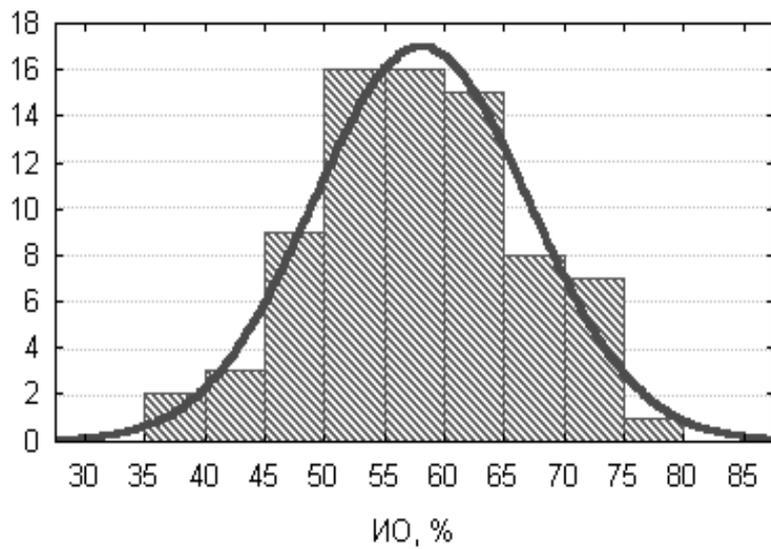


Рисунок 4 – Нормальное распределение индекса отражения в группе здоровых (n = 77).

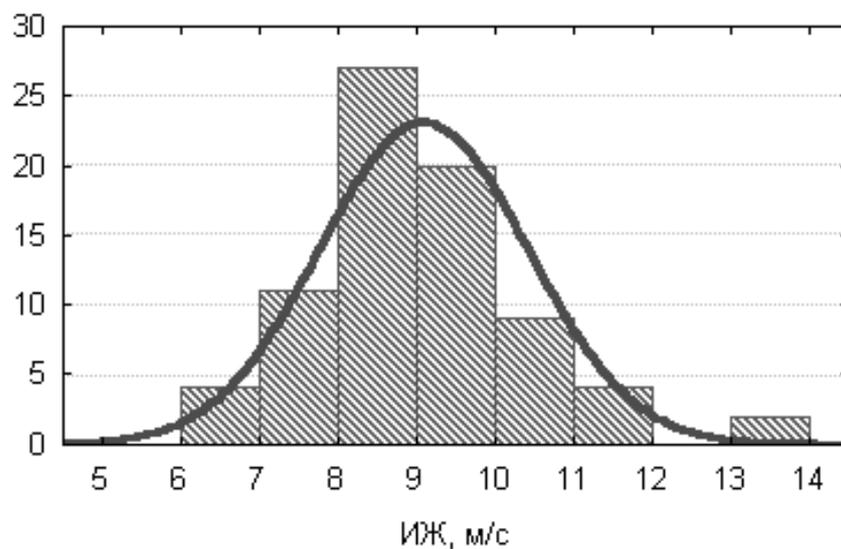


Рисунок 5 – Нормальное распределение индекса жесткости в группе здоровых (n = 77).

Таблица 1

Исходные параметры ФПГ в группе здоровых, (M ± m).

Параметры	Значения (n=77)
ЧСС, уд в мин	72,23 ± 1,49
ИО, %	57,87 ± 1,03
T, мс	191,62 ± 3,47
ИЖ, м/с	9,07 ± 0,15

Для оценки влияния пола на параметры ФПГ мы сравнили сопоставимые по возрасту и индексу массы тела группы мужчин и женщин (таблица 2). Не было найдено статистически достоверных различий параметров ФПГ в этих группах.

Таблица 2

Исходные параметры ФПГ в группах здоровых мужчин и женщин, ($M \pm m$).

Параметры	Мужчины (n = 30)	Женщины (n = 30)
ЧСС, уд в мин	72,55 ± 2,98	75,80 ± 3,53
ИО, %	56,02 ± 1,72	58,25 ± 1,68
T, мс	202,67 ± 4,23	188,83 ± 5,62
ИЖ, м/с	8,84 ± 0,17	8,97 ± 0,23

Нами выявлена положительная корреляционная зависимость индекса жесткости с возрастом ($r = 0,46$, $p < 0,01$) (рис. 6). Известно, что с возрастом жесткость сосудов возрастает, и скорость распространения пульсовой волны по ним увеличивается. Также была выявлена корреляционная зависимость индекса жесткости и индекса отражения ($r = 0,28$, $p < 0,02$).

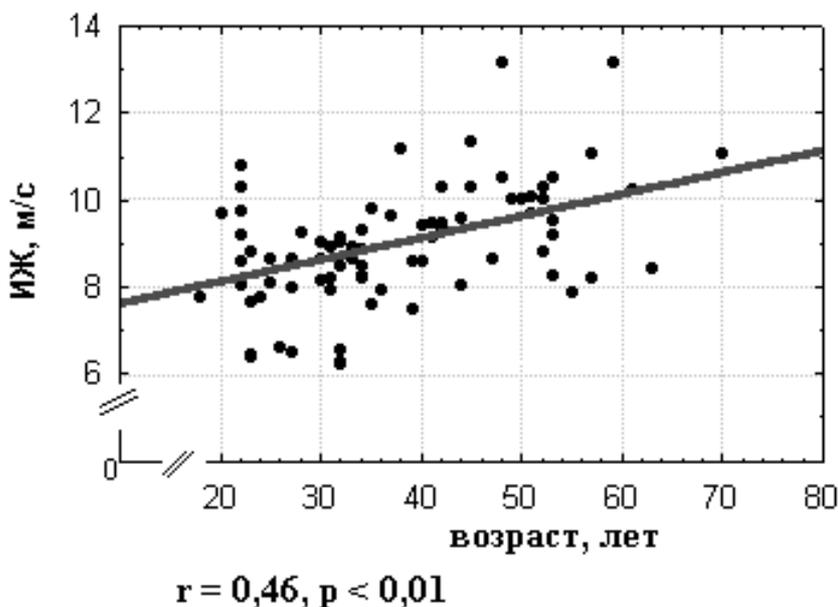


Рисунок 6 – Корреляционная зависимость индекса жесткости и возраста в группе здоровых (n = 77).

В процессе старения происходит уменьшение количества эластических волокон в соединительной ткани пропорционально увеличению отложения коллагена и эластина, изменяется комплайнс гладких мышц, толщина артериальной стенки. Эти изменения

приводят к увеличению скорости пульсовой волны, которая является показателем жесткости артерий. Высокую корреляционную зависимость возраста и ИЖ, ИЖ и скорости пульсовой волны показали в своих исследованиях S.C. Millasseau, R.P. Kelly et al. (2002). В нашем исследовании индекс жесткости и индекс отражения положительно коррелировали между собой ($r = 0,28$, $p < 0,02$), что подтверждает зависимость интенсивности отражения от скорости распространения пульсовой волны. Нормальные показатели индекса жесткости в зависимости от возраста представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели индекса жесткости в группах здоровых в зависимости от возраста ($n = 77$).

Возрастные группы	Индекс жесткости
До 40 лет	6,5 – 10 м/с
41 – 50 лет	8 – 11 м/с
старше 51 года	8 – 11,5 м/с

Таким образом, можно констатировать увеличение жесткости сосудов у лиц старше 40 лет.

Следующим этапом нашего исследования являлась оценка параметров ФПГ в ходе пробы с реактивной гиперемией (эндотелий-зависимый стимул). В исследовании приняло участие 63 человек из контрольной группы в возрасте от 18 до 63 лет, средний возраст $30,00 \pm 1,58$ лет, из них 21 мужчина и 42 женщины.

Реактивная гиперемия создавалась путем окклюзии плечевой артерии. Манжета накладывалась на уровне верхней трети плеча, и в ней создавалось давление выше систолического на 30 мм рт.ст. Давление сохранялось в течение 5 минут и затем быстро стравливалось. Фотоплетизмограмма записывалась исходно, затем на той же конечности (ипсилатерально) проводили пробу с реактивной гиперемией с непрерывной записью постокклюзионного кровотока в течение 3 минут.

Параметры оценивались в первые 30 секунд, на второй и третьей минуте постокклюзионного кровотока. Данные представлены в таблице 4. Так как, ИЖ определяется соотношением роста обследуемого ко времени отражения, мы использовали только изменения показателя T, мс в ходе ишемической пробы.

Таблица 4.

Параметры ФПГ в ходе ишемической пробы в группе здоровых, (n = 63).

Параметры	исходно (M ± m)	30 секунд (M ± m)	2 минута (M ± m)	3 минута (M ± m)
ЧСС, уд в мин	72,71 ± 1,69	73,25 ± 4,79	73,09 ± 3,14	74,29 ± 1,74
ИО, (%)	58,13 ± 1,13	61,04 ± 1,37	48,74 ± 1,81***	46,63 ± 1,10***
T, (мс)	191,16 ± 4,10	166,18 ± 7,71**	218,04 ± 6,01***	236,87 ± 4,64***

** - p < 0,01

*** - p < 0,001

В первые тридцать секунд после ишемии отмечается уменьшение времени отражения. На второй минуте процентное отношение амплитуды отраженной волны к прямой (ИО) снижается и увеличивается время отражения (T). На третьей минуте происходит дальнейшее увеличение T, индекс отражения практически не меняется. Частота сердечных сокращений в ходе пробы не изменялась.

Постокклюзионный кровоток характеризуется пиковым увеличением объемной и линейной скорости кровотока, которое происходит в первые 30 секунд после снятия окклюзии, с постепенным снижением. В ответ на увеличенный кровоток происходит увеличение напряжения сдвига на эндотелии с выработкой им вазодилатирующих веществ: преимущественно оксида азота и простаглицлина (Engelke K.A., Halliwill J.R. et al., 1996).

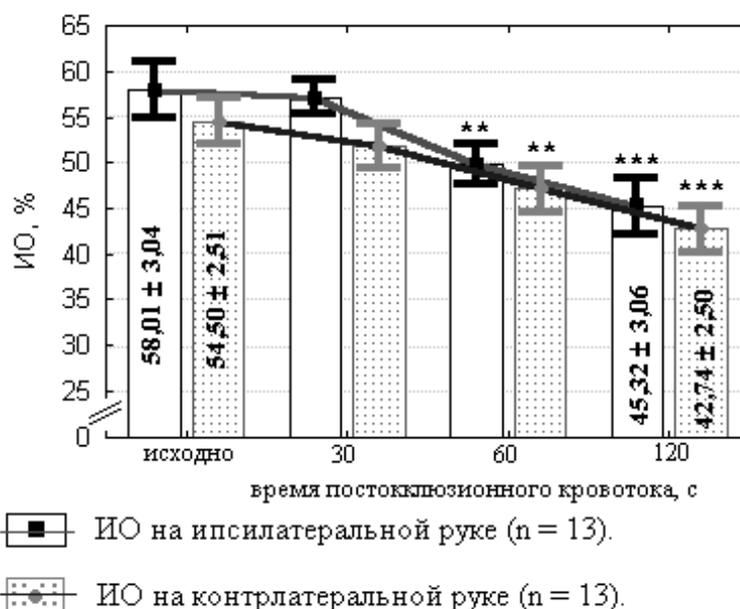
Увеличение скорости кровотока (снижение времени отражения) в первые 30 секунд, соответствует пиковому увеличению потока крови. Так как ИО определяется преимущественно тонусом мелких мышечных артериол, то его снижение на второй минуте говорит об их дилатации и снижении тонуса под действием эндотелий-зависимых релаксирующих факторов. Кроме того, увеличение податливости мышечных и эластических артерий приводит к снижению скорости распространения пульсовой волны.

Однако остается неясным на каком уровне осуществляются эти изменения: на региональном, соответствующем ишемизированной конечности или на системном, вследствие вазодилатации сосудов большого круга кровообращения.

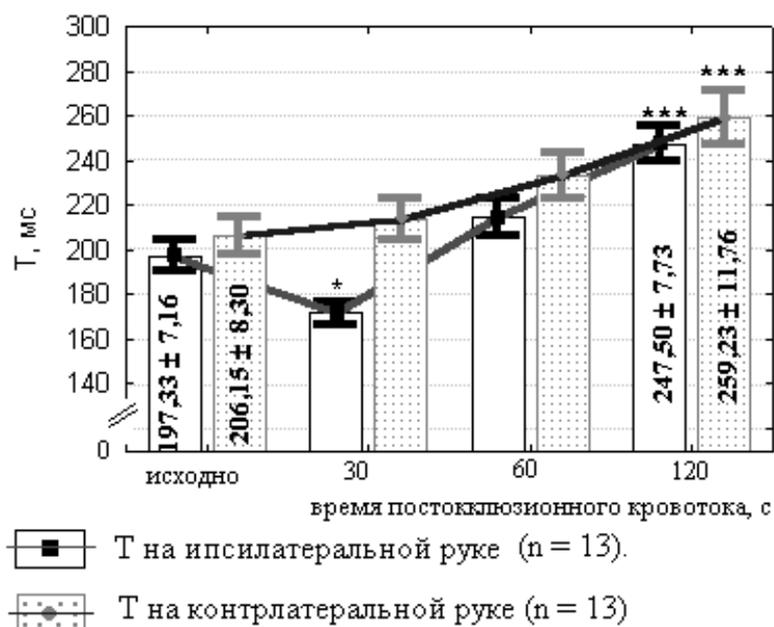
Для выяснения этого аспекта мы сравнили параметры ФПГ в ходе пробы с реактивной гиперемией на ипсилатеральной и контрлатеральной руках. Первую группу (ипсилатеральная рука) составили 13 практически здоровых людей, 5 мужчин и 8 женщин, средний возраст $31,02 \pm 1,32$ года. Вторую группу составили 13 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту, полу и индексу массы тела. Во второй группе (контрлатеральная рука) – ФПГ снималась с пальца правой руки, а ишемическая проба проводилась на левой руке.

Исходные параметры ФПГ не отличались. В фазу пикового увеличения кровотока - первые 30 секунд, происходит уменьшение времени отражения на ипсилатеральной конечности, без каких либо изменений контрлатерально. С другой стороны, в дальнейшем – на второй и третьей минуте после окклюзии на контрлатеральной руке отмечаются те же изменения, что и на ипсилатеральной, а именно: снижение ИО и увеличение времени отражения (рис. 7, 8).

Следовательно, изменения в первые 30 секунд отражают увеличение постокклюзионного потока в ишемизированной конечности; снижение ИО и увеличение Т на 2-й и 3-ей минутах отражают системный эффект вазодилататорных субстанций, вырабатываемых эндотелием. Системное действие вазодилатирующих веществ вырабатываемых эндотелием предполагается для оксида азота и простаглицлина (Maiorana A., O'Driscoll G. et al. 2000, 2001; Linke A., Schoene N., et al. 2001; Green D., Cheetham C. et al., 2002). Оксид азота имеет короткий период полураспада и не может непосредственно оказывать системный дилатирующий эффект за счет распространения по артериальному руслу. В отличие от него, простаглицлин имеет период полураспада около 60 минут, активно вырабатывается при ишемии и изменении метаболических потребностей в резистивных сосудах и венах и оказывает системный вазодилатирующий эффект (Weeks J.R. 1978; Pace-Asciak C.R., Carrara M.C. et al., 1980; Clement M.G., Triulzi M.O. et al., 1980; Chaignon M., Tanniere-Ruffie M.L. et al., 1982; Yoshioka T., Yared A. et al., 1985; Bonner G., 1989; Albertini M., Vanelli G., Clement M.G., 1996).



** p < 0,01 *** p < 0,001 (Примечание: в сравнении с исходными параметрами)
 Рисунок 7 – Изменение индекса отражения в ходе ишемической пробы на ипси- и контрлатеральной руках

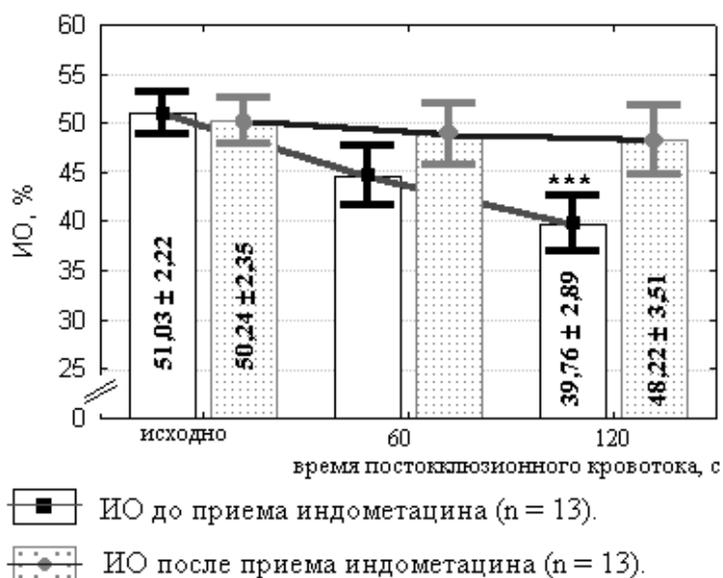


* $p < 0,02$ *** $p < 0,001$ (Примечание: в сравнении с исходными параметрами)
 Рисунок 8 – Изменение времени отражения в ходе ишемической пробы на ипси- и контралатеральной руках.

Простагландины, высвобождаемые сосудистым эндотелием, могут вносить вклад в реактивную гиперемия, что показано в разнообразных экспериментальных моделях. Ингибирование синтеза простагландинов ибупрофеном, уменьшило полный реактивный гиперемический поток после 3-5 минут артериальной окклюзии до 70 %. Это снижение касалось как уменьшения пикового постокклюзионного потока, так и укорачивания продолжительности реактивной гиперемии (Carlsson I., 1983, 1987). Участие простагландинов в ишемической вазодилатации подтверждено и другими исследованиями. Блокирование ЦОГ не влияло на показатели исходного кровотока, но вызывало снижение пикового кровотока и длительности реактивной гиперемии (Engelke K.A., Halliwill J.R. et al., 1996).

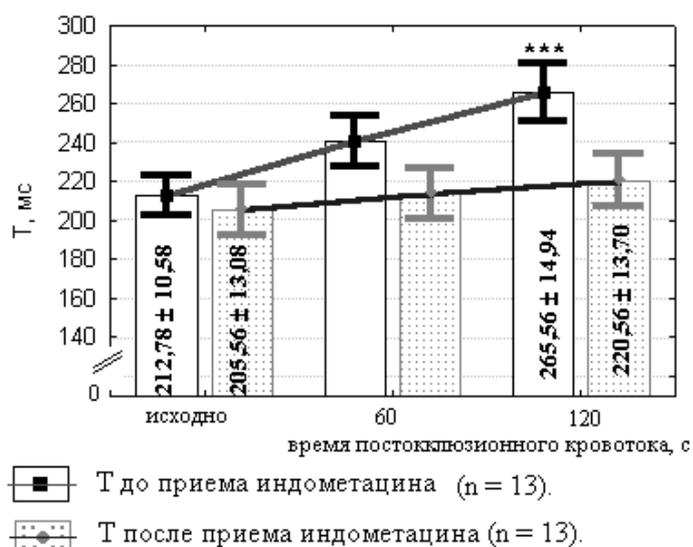
Для подтверждения факта, что изменения на ФПГ при ишемической пробе связаны с действием вазодилатирующих простагландинов, синтезируемых эндотелием, мы провели пробу с индометацином (неселективным ингибитором циклооксигеназы). В исследовании приняло участие 13 практически здоровых людей: 7 женщин и 6 мужчин, средний возраст $29,35 \pm 1,23$ года. Обследование проводилось в два этапа: на первом этапе снималась исходная ФПГ и проводилась ишемическая проба на контралатеральной руке, на втором – исходная ФПГ и ишемическая проба проводилась через 2 часа после приема 50 мг индометацина.

Индометацин не изменял исходные параметры ФПГ, по сравнению с группой контроля. После приема индометацина индекс отражения и время отражения пульсовой волны на первой и второй минуте пробы не изменились, в отличие от группы контроля, что подтверждает участие простагландинов в регуляции системного сосудистого тонуса (рис. 9, 10). Таким образом, в ходе ишемической пробы происходит снижение индекса отражения и увеличение времени отражения, максимальное на 3 минуте.



*** $p < 0,001$

Рисунок 9 – Изменение индекса отражения в ходе ишемической пробы до и после приема индометацина (Примечание: в сравнении с исходными параметрами)



*** $p < 0,001$

Рисунок 10 – Изменение времени отражения в ходе ишемической пробы до и после приема индометацина (Примечание: в сравнении с исходными параметрами)

Как установлено рядом исследований, в фазу ишемии происходит дилатация сосудов микроциркуляторного русла в результате миогенного расслабления и выработки дилатирующих простагландинов (Kilbom A., Wennmalm A., 1976; Carlsson I., Sollevi A., 1987; Engelke K.A., Halliwill J.R. et al., 1996; Omar Farouque H.M., Meredith I.T., 2003). После снятия окклюзии происходит пиковое увеличение кровотока, с увеличением напряжения сдвига на эндотелии и выработкой им релаксирующих веществ. Как уже указывалось, в результате ишемии и последующего пульсирующего изменения напряжения сдвига происходит выработка вазодилатирующих простагландинов эндотелием резистивных сосудов, сосудов микроциркуляторного звена и вен (Kilbom A., Wennmalm A., 1976; Engelke K.A., Halliwill J.R. et al., 1996; Koller A., Durnyei G., 1998). Пиковое увеличение кровотока в среднем длится 15-20 сек, затем следует поток-зависимая вазодилатация проводящих артерий, опосредованная выработкой преимущественно оксида азота. (Engelke K.A., Halliwill J.R. et al., 1996).

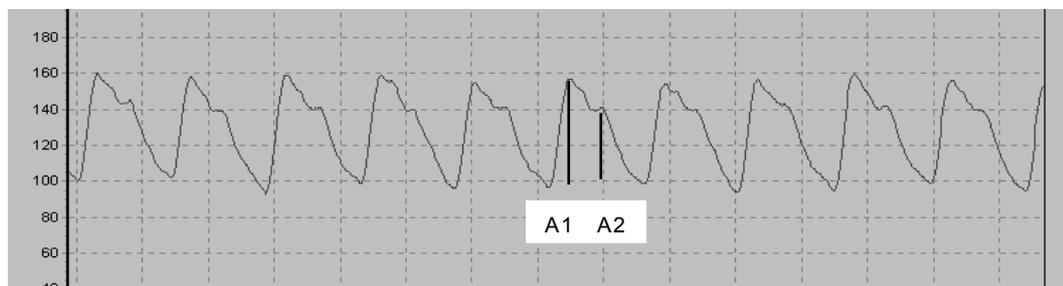
В первые тридцать секунд после ишемии мы отметили уменьшение времени отражения на ипсилатеральной конечности, без каких либо изменений контрлатерально. Следовательно такие изменения являются региональными, и обусловлены ускоренным током крови. С другой стороны, в дальнейшем – на второй и третьей минуте после окклюзии на контрлатеральной руке отмечаются те же изменения, что и на ипсилатеральной, а именно: снижение ИО и увеличение времени отражения. Следовательно, происходит системное снижение сосудистого тонуса. Частота сердечных сокращений в ходе пробы достоверно не изменяется.

Сравнение параметров ФПГ в ходе ишемической пробы на ипси- и контрлатеральной руках подтвердило системный характер уменьшения сосудистого тонуса в наиболее важный период времени – на 3-й минуте. Для подтверждения факта, что изменения на ФПГ при ишемической пробе связаны преимущественно с действием вазодилатирующих простагландинов, синтезируемых эндотелием, мы провели пробу с индометацином (неселективным ингибитором циклооксигеназы). После приема индометацина индекс отражения и время отражения пульсовой волны на контрлатеральной руке на второй и третьей минуте пробы достоверно не изменились, что подтверждает участие простагландинов в регуляции системного сосудистого тонуса.

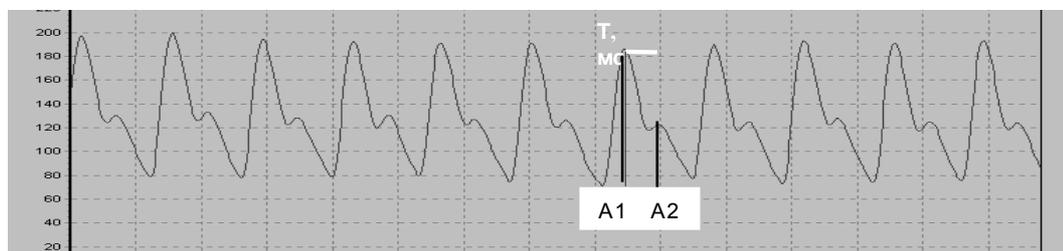
Таким образом, в фазу ишемии происходит накопление в микроциркуляторном русле простагландинов, синтез которых резко повышается в ответ на пиковое увеличение постокклюзионного кровотока. Простагландины с током крови распространяются по артериальной и венозной системе, вызывая системную вазодилатацию и снижение тонуса

резистивных сосудов в областях отражения пульсовой волны, что на ФПГ проявляется снижением ИО на 2-й минуте постокклюзионного потока. Дилатация мышечных артерий приводит к увеличению времени отражения и задержке отраженной волны. Кроме того, простаглицлин активирует синтез оксида азота в крупных проводящих артериях. Оксид азота увеличивает податливость проводящих сосудов, что еще больше замедляет скорость пульсовой волны (максимальное увеличение времени отражения на 3-й минуте). Индометацин блокирует синтез простаглицлинов при ишемии и в ответ на увеличенный кровоток.

Данная проба аналогична тесту, предложенному D.S. Celermayer, в котором определяется увеличение калибра крупной -радиальной артерии через 2 минуты постишемической фазы. То есть фиксируется региональный параметр с помощью ультразвуковой локации. Предлагаемая нами модификация, очевидно, принципиально отличается тем, что мы регистрируем объемную пульсовую волну с пальца, следовательно, в изменении ее контура принимают участие и тонус мелких артерий, артериол. Причем вазодилатация осуществляется системно. Важно, что в той и другой пробе снижение сосудистого тонуса происходит через две минуты, что позволяет считать эту реакцию эндотелий-обусловленной.



ФПГ здорового человека исходно
 $ИО = A2/A1$



ФПГ здорового человека на 3-й минуте ишемической пробы
 $ИО = A2/A1$

Рисунок 11 – Динамика параметров ФПГ в ходе теста с ишемией верхней конечности
 в норме

Степень изменения изучаемых параметров от исходных значений можно принять, как показатели функции эндотелия. Процент снижения ИО, наиболее прост для измерения, что позволило нам предложить его как показатель функции эндотелия (ПФЭ), в группе здоровых составил в среднем $19,82 \pm 1,04 \%$, а увеличени Т ($\Delta T, \%$) - $24,38 \pm 1,01 \%$.

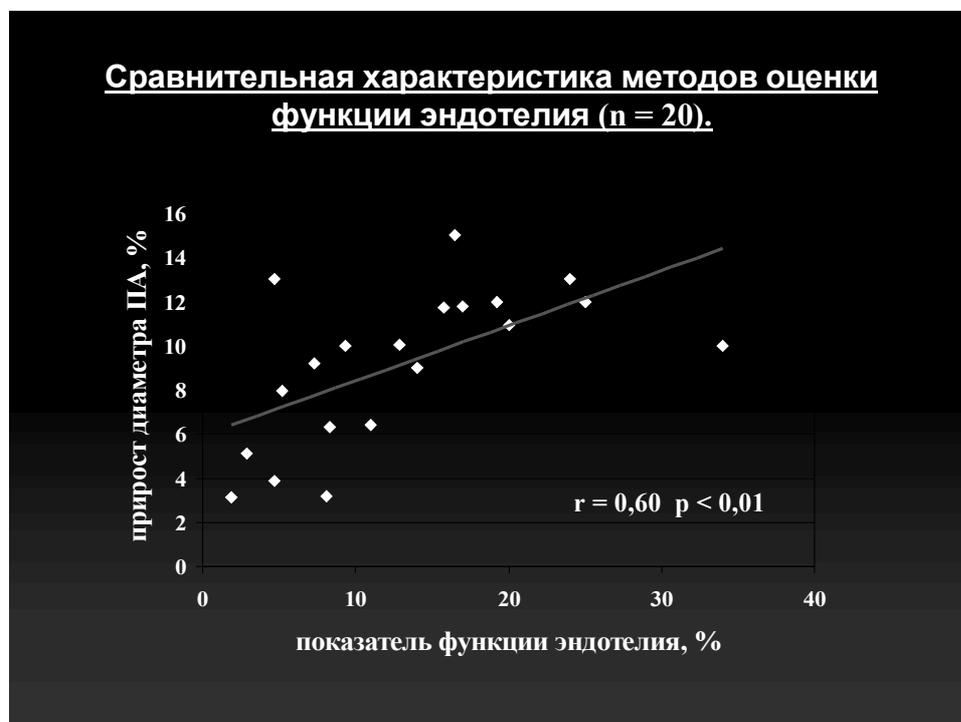


Рисунок 12 – Корреляция поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии в тесте по Celermajer D.S. и показателя функции эндотелия в ишемическом тесте с ФПГ контролем

На рисунке 12 представлена корреляция динамики прироста плечевой артерии в традиционном тесте с ультразвуковым контролем, в сравнении с предлагаемым нами параметром ПФЭ. Действительно, получена корреляция средней силы. Следует отметить, что мы, как и большинство исследователей в нашей стране, не имели возможности использовать специальное оборудование для фиксации конечности и датчика, как этого требует методика (рис. 1), поэтому погрешность теста с ультразвуковым контролем в этой ситуации увеличивается и его результаты сильно зависят от оператора. Тот же тест, проводимый с ФПГ контролем, по своей сути прост, не требует специальных навыков и не требует жесткой фиксации конечности и прецизионного позиционирования датчика.

В группу обследованных нами здоровых, входили люди с факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний – избыточной массой тела и курения. Известно, что при этих состояниях эндотелий-зависимая вазодилатация снижена по сравнению с практически

здоровыми людьми без этих факторов риска (Celermajer D.S., Sorensen K.E. et al., 1993; Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А., 1998).

Мы оценили изменение параметров ФПГ в ходе ишемической пробы в группе курящих практически здоровых людей. Группа состояла из 16 человек (12 мужчин и 4 женщины), средний возраст $36,13 \pm 2,32$ лет. Группа контроля состояла из некурящих людей, сопоставимых по полу, возрасту и индексу массы тела. Исходные параметры ФПГ в группах не отличались. На третьей минуте ишемической пробы в обеих группах произошло достоверное снижение ИО и увеличение Т (таблица 5).

Таблица 5

Изменение параметров ФПГ в ходе ишемической пробы в группах курящих и некурящих практически здоровых людей ($M \pm m$)

Параметры	Группа некурящих (n = 16).	Группа курящих (n = 16).
ИО исходно %	$59,10 \pm 2,40$	$55,58 \pm 2,07$
ИО на 3 минуте, %	$43,61 \pm 2,07$	$45,41 \pm 1,71$
Т исходно, мс	$199,06 \pm 6,36$	$203,63 \pm 9,41$
Т на 3 минуте, мс	$251,25 \pm 7,58$	$246,75 \pm 9,43$
Δ ИО, %	$26,19 \pm 1,88$	$18,08 \pm 1,73^{**}$
Δ Т, %	$26,46 \pm 1,67$	$21,82 \pm 1,45$

Прим. Сравнение между группами.

** $p < 0,01$

Процент увеличения времени отражения (Δ Т, %) в данных группах не отличался, процент снижения ИО (ПФЭ, %) был достоверно ниже в группе курящих практически здоровых людей.

Затем, мы оценили изменение параметров ФПГ в ходе ишемической пробы в группе практически здоровых людей с избыточной массой тела (индекс Кеттле более 25 кг/м^2). В нее вошли 10 мужчин и 11 женщин, средний возраст $40,19 \pm 2,17$ лет. ИМТ составил $26,75 \pm 0,30 \text{ кг/м}^2$. Группа контроля была сопоставима по возрасту и полу, ИМТ составил $22,56 \pm 0,37 \text{ кг/м}^2$. Исходные параметры ФПГ в группах не отличались. На третьей минуте ишемической пробы произошло достоверное снижение ИО и увеличение Т в обеих группах (таблица 6).

Таблица 6

Изменение параметров ФПГ в ходе ишемической пробы в группах с нормальной и избыточной массой тела практически здоровых людей ($M \pm m$)

Параметры	Группа с нормальной массой тела (n = 21).	Группа с избыточной массой тела (n = 21).
ИО исходно %	59,40 ± 1,75	56,29 ± 2,15
ИО на 3 минуте, %	45,40 ± 1,50	46,46 ± 1,90
Т исходно, мс	192,86 ± 5,69	197,52 ± 6,39
Т на 3 минуте, мс	237,95 ± 6,99	240,05 ± 6,44
Δ ИО, %	23,40 ± 1,48	17,44 ± 1,35**
Δ Т, %	23,42 ± 0,91	22,14 ± 1,84

Прим. Сравнение между группами.

** p < 0,01

Процент увеличения времени отражения (Δ Т, %) в данных группах не отличался, процент снижения ИО (Δ ИО, %) был достоверно ниже в группе практически здоровых людей с избыточной массой тела. Таким образом, процент снижения ИО (Δ ИО, %) на 3 минуте ишемической пробы оказался более чувствительным, чем Δ Т, % в оценке изменений вазореактивности периферических артерий.

Следующим этапом нашего исследования была оценка изменений параметров ФПГ под действием эндотелий-независимого стимула, в качестве которого применялся нитроглицерин (НТГ), который является донатором оксида азота и вызывает расслабление гладкомышечных сосудов. Исследование проводилось на 35 добровольцах (17 мужчин и 18 женщин), в возрасте от 23 до 63 лет, средний возраст 34,23 ± 2,24 лет. Мы сравнили исходные параметры ФПГ и после приема НТГ 0,5 мг перорально. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7

Параметры ФПГ в группе здоровых исходно и после приема нитроглицерина (n = 15).

параметры	Исходные (M ± m)	Нитроглицерин (M ± m)
ЧСС, уд в мин	79,64 ± 4,72	85,45 ± 4,00
ИО, %	57,48 ± 2,28	31,24 ± 2,61***
Т, мс	194,36 ± 6,81	300,64 ± 11,75***

*** p < 0,001

Нитроглицерин не вызвал достоверных изменений в частоте сердечных сокращений, значительно снизил ИО и увеличил время отражения пульсовой волны. Дилатация резистивных и мелких мышечных артерий приводит к снижению амплитуды отраженной волны и, следовательно, снижению индекса отражения. Вазодилатирующее влияние на

проводящие мышечные и эластические сосуды приводит к задержке отраженной волны и увеличению времени отражения.

ГЛАВА 2

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ АРТЕРИЙ И ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

2.1 Дисфункция эндотелия в патогенезе гипертонической болезни

Наличие дисфункции эндотелия доказано для атеросклероза, гипертонической болезни, сердечной недостаточности, сахарного диабета и других сосудистых патологий (Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А., 1997; Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А., 1998; Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., 2001). Развитие эндотелиальной дисфункции связывают с факторами риска развития атеросклероза: дислипидемией, гиперхолестеринемией, инсулинорезистентностью, гипергликемией, курением, возрастом, а также с повышенным артериальным давлением, гиперактивацией РААС, окислительным стрессом (Cannon R.O., 1998; Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А., 1998). Под термином эндотелиальная дисфункция понимают патологические состояния, включающие изменения противосвертывающих и противовоспалительных свойств эндотелия, нарушения регуляции сосудистого роста и сосудистое ремоделирование (Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А., 1998; Cai H., Harrison D.G., 2000). Однако, в большинстве исследований, этот термин используется в отношении нарушенной эндотелий-зависимой вазодилатации, вызванной снижением биоактивности оксида азота. Длительное нарушение биодоступности NO может быть вызвано уменьшенной экспрессией в эндотелиальной клетке NO-синтазы (eNOS), недостатком субстрата или кофакторов для eNOS, изменением клеточной передачи сигналов для активации eNOS (Wilcox J.N., Subramanian R.R. et al., 1997), и, наконец, ускоренной деградацией оксида азота реактивными кислородными радикалами (Harrison D.G., 1997). В физиологических условиях реактивные кислородные радикалы играют регулируемую роль в клеточных функциях. Баланс между ними и факторами антиоксидантной защиты обеспечивает постоянство окислительно-восстановительных процессов. При повышении образования кислородных радикалов и снижении факторов антиоксидантной защиты происходит окислительное повреждение клетки – окислительный стресс. Окислительный стресс вовлечен в патогенез многих сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертоническую болезнь, сахарный диабет и сердечную недостаточность (Nedeljkovic Z.S., Gokce N., 2003).

Часть кислородных радикалов обладают несоединенным электроном и поэтому высокоактивны. К ним относятся суперокисный анион, гидроксильный анион, оксид азота и липидные радикалы. Другая реактивная разновидность кислорода, типа водородного пероксида, пероксинитрита – не являются свободными радикалами, но имеют окисляющий эффект, который вносит вклад в окислительный стресс. Клеточная продукция одних радикалов может приводить к активации других радикальных реакций (Guzik T.J., West N.E., 2002). В сосудистой системе имеется несколько источников кислородных радикалов. Первый – связанный с мембраной никотинамиддинуклеотидфосфатоксидазный комплекс (NADH/NADPH) (Cai H., Harrison D.G., 2000; Nedeljkovic Z.S., Gokce N., 2003). Эта система катализирует уменьшение молекулярного кислорода, используя NADPH-оксидазу, как электронный донор, производя суперокисный анион. Данный ферментный комплекс действует в нейтрофилах, но также функционирует в эндотелии, гладкомышечных сосудах клеток и фибробластах. Сосудистая NADPH-оксидаза является конститутивным ферментом, но может регулироваться факторами, типа ангиотензина II, тромбоцитарного фактора роста, тромбином и изменением напряжения сдвига на эндотелии (Zalba G., Josu G.S. et al., 2001). Другой источник сосудистой суперокиси – фермент ксантин-оксиредуктаза, участвующая в пуриновом обмене. Третий потенциальный источник кислородных радикалов – эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), которая в условиях недостатка L-аргинина или кофакторов образует пероксид и супероксидный анион. Это явление названо несцеплением eNOS (Cai H., Harrison D.G., 2000; Nedeljkovic Z.S., Gokce N., 2003). Несцепление eNOS в эндотелии может вести к окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции по крайней мере через 3 механизма. Во-первых, ферментативная продукция NO уменьшена, позволяя кислородным радикалам нападать на другие клеточные цели. Во-вторых, экспрессия фермента увеличивается, и он начинает производить супероксидный анион в больших количествах, способствуя окислительному стрессу (Bouloumie A., Bauersachs J. et al., 1997). Наконец, вероятно, что eNOS может стать частично несцепленной, таким образом, что одновременно будут производиться и супероксидный анион и оксид азота. При этом, eNOS может стать генератором пероксинитрита, ведя к увеличению окислительного стресса (Cai H., Harrison D.G., 2000). В физиологических условиях повреждающее действие кислородных радикалов предотвращается действием факторов антиоксидантной защиты: аскорбиновая кислота, витамин E, супероксиддисмутаза, связывающая супероксидный анион. Повышенная продукция супероксидного аниона приводит к тому, что он связывается с оксидом азота, и эта реакция протекает в 6 раз быстрее, чем его инактивация ферментом дисмутаза. Реакция оксидного аниона и NO приводит к образованию пероксинитрита, мощного оксиданта.

Пероксинитрит стимулирует окисление белков и липидов в сосудистой стенке, оказывает непосредственное цитотоксическое действие на клетку (Zalba G., Josu G.S. et al., 2001; Guzik T.J., West N.E., 2002). Окисленные липиды стимулируют экспрессию провоспалительных сигналов, непосредственно инактивируют азотную окись, являются цитотоксичными к эндотелиальной клетке, стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Пероксинитрит инактивирует фермент простациклин-синтазу, снижая продукцию простациклина, а окисление арахидоновой кислоты активирует образование изопростаноидов, оказывающих вазоконстрикторное действие (Wang H.D., Johns D.G., 2002). Реактивные кислородные радикалы (супероксид, пероксинитрит) стимулируют гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток (Zalba G., Josu G.S. et al., 2001). T.J. Guzik et al. (2002) в своих исследованиях показали, что в человеческих артериях и венах супероксидное высвобождение значительно модулируется взаимодействием с эндотелиальным оксидом азота, которое уменьшает биодоступность обоих радикалов. То есть, окислительный стресс способствует развитию эндотелиальной дисфункции, инактивируя доступность оксида азота, снижая его образование через несцепление eNOS, оказывает непосредственное повреждающее действие на клетку и способствует пролиферации гладкомышечных клеток.

Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия может быть связано с дисбалансом вазоактивных веществ, с увеличением продукции вазоконстрикторов. Гиперактивация РААС приводит к повышенному образованию ангиотензина II, оказывающего мощное вазоконстрикторное действие. Вазоконстрикция, вызванная введением ангиотензина II, была частично уменьшена коинфузией аскорбиновой кислоты, что говорит о том, что ангиотензин II стимулирует вазоконстрикцию частично через активацию NADPH оксидазы и увеличенную продукцию супероксидных анионов (Sowers J.R., 2002). Активация АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальной клетки, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза оксида азота и эндотелиального фактора гиперполяризации. Ангиотензин II способствует увеличению концентрации тканевого эндотелина-1 без увеличения его плазменного уровня (Moreau P. et al., 1997). Повышенная продукция вазоконстрикторных веществ была выявлена при многих сердечно-сосудистых патологиях. С. Cardillo et al. (1999) в своих исследованиях показали, что блокада эндотелиновых рецепторов вызывала сосудорасширяющий эффект у больных гипертонической болезнью, но не у практически здоровых людей. Исследования на животных моделях также подтвердили преобладающую вазопрессорную деятельность

эндотелина при гипертонической болезни, а при физиологических состояниях эндотелин не вызывает вазоконстрикции (Donckier J., Stoleru L. et al., 1995).

Таким образом, дисфункция эндотелия включает в себя нарушение биодоступности оксида азота, повышение активности АПФ на поверхности эндотелиальной клетки, повышение продукции вазоконстрикторных веществ и нарушение целостности эндотелиальной выстилки (деэндотелизация). Это приводит к повышению сосудистого тонуса, развитию процессов сосудистого ремоделирования и активации тромбогенеза.

Хотя этиологию гипертонической болезни нельзя считать окончательно установленной, хорошо изучены многие механизмы развития и прогрессирования заболевания. Установлен ряд факторов риска ее развития. К неустраняемым факторам риска развития ГБ относят наследственную предрасположенность, возраст и пол. К устранимым факторам риска относят ожирение, гиподинамию, высокое содержание поваренной соли, курение и др. В основе повышения артериального давления при ГБ лежит обязательное увеличение сосудистого сопротивления. В механизмах становления гипертонической болезни придают значение нарушению барорефлекторного контроля сердечной деятельности, активации САС и РААС, недостаточности депрессорных почечных механизмов и механизмов регуляции баланса натрия и воды, дисфункции эндотелия и сердечно-сосудистому ремоделированию. Все эти факторы в итоге приводят к нарушениям механизмов регуляции артериального давления и формированию повышенного артериального давления, преимущественно за счет возрастания общего периферического сосудистого сопротивления (Гогин Е.Е., 1997; Крюков Н.Н., Качковский М.А., 2002).

То есть, основным фактором в становлении гипертонической болезни является повышение периферического сосудистого сопротивления. В физиологических условиях часть гидродинамического давления теряется в проводящих артериях и около 80 % в микроциркуляторном русле (Freis E.D. 2001). При гипертонии структура и функция микроциркуляторного русла изменяется в результате как минимум трех механизмов. Во-первых, механизмы, регулирующие вазомоторный тонус могут быть патологическими, ведя к увеличению вазоконстрикции или снижению сосудорасширяющих ответов. Во-вторых, могут иметься анатомические изменения в структуре резистивных сосудов, типа увеличения отношения толщины стенки к внутреннему радиусу. В-третьих, происходит изменение емкости капиллярного русла, вследствие уменьшения плотности артериол или капилляров в пределах данного сосудистого русла (Levy B.I., Ambrosio G. et al., 2001). В физиологических условиях увеличение объема и скорости кровотока вызывает дилатацию артериол со снижением сосудистого сопротивления (сопротивление обратно пропорционально связано с

радиусом, возведенным в 4 степень). Это связано со способностью эндотелия чувствовать и реагировать на изменение напряжения сдвига. Напряжение сдвига на стенке сосуда определяется гидромеханическим уравнением, связывающим объем кровотока и вязкость с внутренним радиусом сосуда. Из этого уравнения следует, что расширение артериол в ответ на увеличение кровотока или увеличение вязкости крови должно быть одинаковым (Хаютин В.М. 1996; Quick C.M., Young W.L. et al. 2000). A. Koller, D. Sun, G. Kaley (1993) в своих исследованиях показали, что увеличение кровотока и увеличение вязкости вызывало дилатацию сосуда, преимущественно за счет выработка дилатирующих простагландинов.

Дисфункция эндотелия в микроциркуляторном русле будет проявляться увеличением выработки вазоконстрикторных веществ, нарушение биодоступности оксида азота, развитием окислительного стресса, повышенным вазоконстрикторным ответом. Повышение системного артериального давления сопровождается увеличением внутрикапиллярного давления (DeLano F.A., Schmid-Schonbein G.W. et al. 1991; Fegan G.P., Tooke J.E. et al., 2003). Повышенное интрамуральное давление стимулирует образование свободных радикалов, в особенности супероксидного аниона, через стимуляцию NADH-оксидазы. Супероксидный анион, связываясь с вырабатываемым эндотелием оксидом азота, снижает его биодоступность и приводит к образованию пероксинитрита. Последний оказывает прямое цитотоксическое действие на эндотелиальную клетку и активирует митогенез гладкомышечных клеток (Huang A., Sun D. et al., 1998; Zalba G., Josu G.S. et al., 2001). Снижение биоактивности оксида азота приводит к ухудшению вазодилататорного ответа на повышение напряжения сдвига с одной стороны, и снижению антипролиферативной деятельности с другой стороны (Paniagua O.A., Bryant M.B., 2001). В результате окислительного стресса снижается синтез и вазодилатирующих простагландинов. Оксид азота и простагландин оказывают подавляющее действие на синтез вазоконстрикторных факторов, что в условиях дисфункции эндотелия приводит к их повышенному образованию, в особенности эндотелина-1, тромбоксана A2 и простагландина H 2 (Luscher T.F., Boulanger C.M. et al., 1992). У больных гипертонической болезнью вазоконстрикция в ответ на эндотелин-1 повышена (Taddei S., Viridis A. et al., 1999; Cardillo C., Kilcone C.M., 1999). Повышенное образование ангиотензина II, само по себе стимулирует вазоконстрикцию, а также стимулирует образование эндотелина-1 (Ghiadoni L., Viridis A. et al., 2000). Оба этих вещества также стимулируют рост гладкомышечных клеток. Таким образом, повышение интраартериального давления приводит к активации процессов окислительного стресса, развитию дисфункции эндотелия, пролиферации гладкомышечных

клеток и закреплению повышенного сосудистого сопротивления и, следовательно, становлению гипертонической болезни.

В исследованиях *in vitro* артерии различных размеров демонстрировали утолщение сосудистой стенки при гипертонии и эти изменения являются адаптационным процессом к повышенному трансмуральному давлению, приводящие к нормализации пристеночного напряжения. Также подразумевалось, что утолщение гладкой мышцы связано с увеличенной способностью сосуда к сокращению (Mulvany M.J., Hansen P.K. et al., 1978). Соотношение толщины стенки резистивных сосудов и внутреннего радиуса таково, что если стенка станет хотя бы незначительно толще, то гладкая мускулатура сосуда, отвечая на констрикторные стимулы той же интенсивности, будет сильнее сжимать его просвет. Так как сопротивление обратно пропорционально внутреннему радиусу сосуда, то даже небольшое изменение в отношении толщины и внутреннего просвета вызовет значительное повышение периферического сопротивления (Boudier S., Le Noble J.L. et al. 1992).

Снижение числа капилляров и артериол, или так называемая микрососудистая rareфикация (разрежение), является известной патологией, которая происходит во многих тканях у пациентов с гипертонией. В экспериментальных моделях гипертонической болезни, и при исследованиях микроциркуляторного русла у больных с ГБ показано, что капиллярная rareфикация вносит вклад в увеличение сосудистого сопротивления и предшествует началу поддержанной гипертонии. Кроме того, уменьшение, капиллярной плотности воздействует на пространственный характер потока в капиллярном русле, вызывая неоднородное распределение кровотока среди обменных сосудов (Serny E.H., Gans R.O. et al., 2001). Rareфикация может происходить в 2 фазы. Первая стадия – стадия функционального разрежения. При длительном воздействии повышенного давления на капиллярную сеть происходит уменьшение просвета резистивных сосудов, а в ряде случаев – полное закрытие их просвета за счет сокращения прекапиллярных сфинктеров. При этом уменьшение плотности поперечного сечения просвета мелких сосудов сопровождается увеличением сосудистой реактивности. Констрикция микрососуда с отсутствием перфузии приводит к исчезновению неперфузируемого сосуда, ведя ко второй стадии: структурного или анатомического разрежения, которое не может быть полностью изменено максимальной вазодилатацией. У пациентов с первичной гипертонией, уменьшение плотности капилляров связано главным образом с анатомическим, чем с функциональным разрежением (Antonios T.F.T., Singer D.R.J. et al. 1999). В.И. Маколкин, В.И. Подзолков и соавт. (2002) подтвердили этот факт. У больных с пограничной гипертонией микроциркуляторное разрежение такое же, как и с установленной гипертонией (Serny E.H., Gans R.O. et al., 2001).

Таким образом, увеличение артериального давления приводит к повышению сопротивления микроциркуляторного русла, что в свою очередь ведет к дальнейшему повышению кровяного давления, функциональным и структурным изменениям резистивных сосудов, приводя к становлению гипертонической болезни (Pries A.R., Secomb T.W. et al., 1999). То есть, гипертоническая болезнь, возможно, является развивающейся патологией микроциркуляторного русла.

Местные изменения в просвете сосуда затрагивают не только местное напряжение сдвига, но и давление, и напряжение сдвига в соседнем сосуде (Quick C.M., Young W.L. et al., 2000). Нарушения функции эндотелия эластических и мышечных артерий было показано во многих исследованиях (Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А., 1997; Громнацкий Н.И., Дюсьмикеева Н.Б., 2002). Причинами дисфункции эндотелия в этих артериях является повреждающее действие высокого интраартериального давления, развитие окислительного стресса, гиперактивация РААС с повышенным образованием вазоконстрикторных факторов.

Повышенное артериальное давление по разному действует на мышечные и эластические артерии. В эластических сосудах давление пассивно растягивает стенку сосуда до определенного предела, в меньшей степени вызывая гипертрофию интимы и меди. Следовательно, податливость эластических сосудов и аорты резко снижается. Мышечные артерии, благодаря хорошо развитому слою гладкомышечных клеток, приспособляются к условиям повышенного давления адаптационной гипертрофией меди, следовательно, податливость их будет больше (Савицкий Н.Н., 1974; Гогин Е.Е. 1997). В эластических артериях в условиях повышенного давления развиваются процессы дегенерации – артериосклероз, с изменением архитектоники сосудистой стенки. Первичной причиной является фрагментация эластической мембраны, с ее истончением. Процессы фиброзного ремоделирования являются вторичными. Эти изменения состоят в фиброэластическом утолщении интимы, кальцификации эластической пластины, повышении содержания кальция и экстрацеллюлярного матрикса, а также в увеличении количества коллагена с относительным уменьшением содержания эластических волокон. Нарушение эластичности волокон связано с эффектами циклического напряжения на них. В физиологических условиях аорта и крупные артерии расширяются приблизительно на 10% с каждым ударом сердца. В мышечных периферических артериях, компоненты эластичности стенки защищены гладкими мышцами и коллагеновыми элементами. Эти артерии не расширяются в той же степени как центральные сосуды: пульсирующее изменение в диаметре составляет около 5%. Следовательно, более низкая степень расширения объясняет меньшую степень повреждения (O'Rourke M.F. 1995).

Дилатация аорты и эластических артерий в условиях повышенного давления приводит к снижению податливости аорты и увеличению скорости распространения пульсовой волны. С одной стороны, повышение жесткости увеличивает систолическое давление в аорте и в левом желудочке. С другой стороны, увеличение скорости распространения пульсовой волны, приводит к раннему возвращению отраженной волны – в систолу, что способствует повышению систолического давления в аорте и увеличивает выходное сопротивление. Повышение общего периферического сопротивления усиливает нагрузку на сердце и увеличивает интенсивность отражения пульсовой волны. Таким образом, левый желудочек работает в условиях повышенной гемодинамической нагрузки: увеличение периферического сопротивления и входного сопротивления в аорте. Это приводит к повышению внутрижелудочкового давления и систолического миокардиального напряжения. По закону Лапласа: внутримyoкардиальное напряжение прямо пропорционально внутрижелудочковому давлению и обратно пропорционально толщине стенки, то есть, для снижения этого давления происходит утолщение миоцита – гипертрофия стенки. Т.о. гипертрофия левого желудочка – это способ снижения внутривентрикулярного давления и является адаптивным процессом, но при этом податливость левого желудочка снижается. Это приводит к нарушению диастолического расслабления и развитию диастолической дисфункции левого желудочка (Фатенков В.Н., 1990). Гипертрофия левого желудочка с диастолической дисфункцией определяют характерные изменения сердца при гипертонической болезни – гипертензивное сердце (Sheridan D.J. 2000; Mancia G., Grassi G., 2002). Таким образом, для гипертонической болезни характерно наличие эндотелиальной дисфункции, повышение периферического сопротивления, снижение податливости аорты и крупных эластических артерий с повышением скорости распространения пульсовой волны и увеличением постнагрузки левого желудочка с развитием процессов сердечно-сосудистого ремоделирования (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. 2002).

С целью оценки эффективности метода компьютеризированной ФПГ в оценке ремоделирования ССС нами обследовано 79 пациентов в возрасте от 31 до 71 года с различными стадиями ГБ. Они составили основную группу, средний возраст: $56,94 \pm 1,20$ лет, из них 33 мужчины и 46 женщин. Диагноз гипертонической болезни поставлен в соответствии с критериями ВОЗ 1999 г. методом исключения вторичных гипертоний. Все обследованные имели легкую или умеренную степень артериальной гипертензии. В соответствии с наличием и выраженностью поражения органов-мишеней, вызванных артериальной гипертензией, все обследованные были разделены на 3 группы в соответствии со стадией гипертонической болезни (ВОЗ 1993 г). Больные, имеющие нефропатию (наличие

макроальбинурии, повышенные уровни креатинина, мочевины) исключались. Также исключались больные с перенесенным в течение года инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью 2Б – 3 стадией, с нарушениями синусового ритма. Больные, имеющие повышение глюкозы капиллярной крови натощак более 6 ммоль/л, также не включались в данную группу.

Гипертоническая болезнь 1 ст. диагностирована у 23 обследованных в возрасте от 31 до 65 лет, средний возраст $48,74 \pm 1,57$ лет, из них 13 мужчин и 10 женщин.

Постоянное антигипертензивное лечение больные до поступления в стационар не использовали. Избыточная масса тела выявлена у 3 больных, ожирение легкой степени - у 5 больных, ожирение средней степени 12 человек. Эхокардиографически у всех больных отмечалась незначительная дилатация левого предсердия и диастолическая дисфункция левого желудочка по гипертрофическому типу.

В группу больных с гипертонической болезнью 2 ст. вошли 41 человек, в возрасте от 41 до 61 года, средний возраст $58,63 \pm 1,63$ года, из них 17 мужчин и 24 женщины.

Длительность гипертонической болезни в данной группе составила до 15 лет. Постоянное антигипертензивное лечение больные до поступления в стационар не использовали. Наиболее частым синдромом в данной группе была хроническая сердечная недостаточность. Без проявления ХСН – 14 больных (8 мужчин и 6 женщин). У всех остальных обследованных диагностирована 1 стадия ХСН.

По ЭКГ критерию Соколова-Лайона гипертрофия левого желудочка диагностирована у 34 больных, гипертрофия левого предсердия – у 14 больных. По данным ЭХОКГ у всех обследованных выявлена гипертрофия межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка, без дилатации его полости и снижения сократительной способности, увеличение массы миокарда, дилатация левого предсердия и диастолическая дисфункция по гипертрофическому типу.

Группу больных с гипертонической болезнью 3 стадии составили 15 человек в возрасте от 45 до 75 лет, средний возраст $65,07 \pm 2,07$ лет, 7 женщин и 8 мужчин. Постинфарктный кардиосклероз документирован у 7 больных (2 мужчин и 5 женщин). Все имели диагноз мелкоочагового инфаркта миокарда («инфаркт без Q»), подтвержденного соответствующими медицинскими документами. Стенокардия напряжения стабильная 1-го функционального класса диагностирована у 5 больных, 2-го функционального класса – 2 больных.

У всех больных диагностирована хроническая сердечная недостаточность 2А стадии. Для подтверждения диагноза и оценки степени дисфункции сердца выполнялась ЭХОКГ.

Диагноз постинфарктного кардиосклероза подтверждался выявлением гипокинезии межжелудочковой перегородки (3 человека) или задней стенки левого желудочка (4 человека). У всех обследованных выявлена гипертрофия межжелудочковой перегородки и/или задней стенки левого желудочка, увеличение массы миокарда, дилатация полости левого желудочка и левого предсердия, снижение сократительной способности левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка по гипертрофическому типу.

Вольтажные признаки гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ определены у 13 больных, гипертрофия левого предсердия – 5 больных, признаки систолической перегрузки левого желудочка – 3 человека. 5 больных не принимали постоянное антигипертензивное лечение. 7 – периодически принимали β - блокаторы и блокаторы кальциевых каналов (нифедипин). Длительнодействующие нитраты на момент исследования никто не принимал. Ингибиторы АПФ принимали 3 человека, но длительность лечения не превышала 4 недель.

Группу контроля составили 77 практически здоровых человек, как описано выше.

Параметры АД в обследованных группах представлены в таблице 8. Больные с АГ характеризовались достоверно более высокими цифрами АД в сравнении с контролем, но между собой по параметрам АД отличий не имели. Это важно, поскольку степень АГ является известным независимым фактором, определяющим скорость распространения пульсовой волны, что могло бы повлиять на временные и амплитудные параметры ФПГ.

Таблица 8

Исходные данные в обследованных группах (M \pm m)

Параметры	Гр контроля	Гр ГБ 1 ст	Гр ГБ 2 ст	ГБ 3 ст
САД, мм рт.ст	124,67 \pm 2,78	140,00 \pm 4,88 **	146,50 \pm 2,96**	144,00 \pm 5,57*
ДАД, мм рт.ст	81,33 \pm 1,58	89,33 \pm 2,23 **	93,88 \pm 1,64***	88,00 \pm 2,92
ПД, мм рт.ст	43,33 \pm 2,16	50,67 \pm 2,80	52,63 \pm 2,21**	56,00 \pm 3,63**
АДср, мм рт.ст.	95,78 \pm 1,79	106,22 \pm 3,08 **	111,42 \pm 1,90**	106,67 \pm 3,62*

** p < 0,01 в сравнении с гр. контроля

Как следует из таблицы 8, параметры ИО и его индексированного показателя ИЖ были значительно увеличены в группах больных с ГБ пропорционально тяжести заболевания. В группе больных ГБ 3 стадии индекс отражения был выше, по сравнению с группой ГБ 2

стадии ($75,35 \pm 1,34$ % и $71,06 \pm 1,32$ %, $p < 0,05$), также как и индекс жесткости ($15,20 \pm 0,58$ % и $12,83 \pm 0,74$ % соответственно, $p < 0,01$).

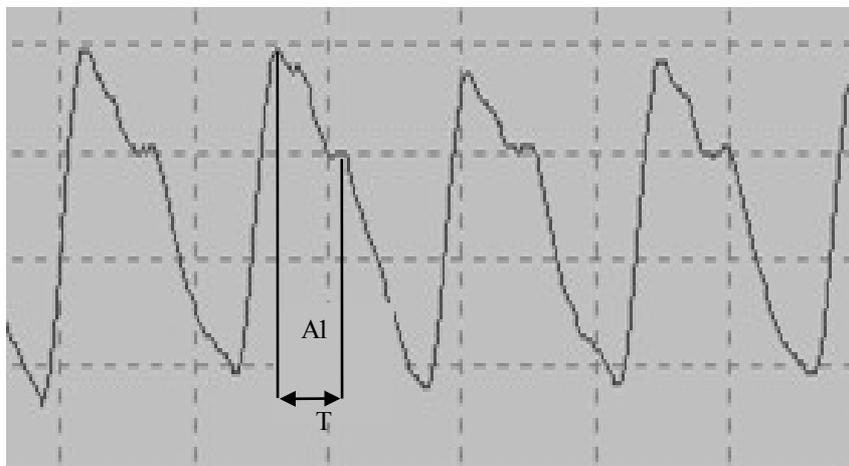


Рисунок 13 – ФПГ с пальца верхней конечности пациента с ГБ 2 ст. ИО= 68%, T= 185 мс

В группах больных с ГБ 1 ст. была выявлена положительная корреляционная зависимость ИЖ с пульсовым АД ($r = 0,44$, $p < 0,01$), которая становилась более выраженной во 2 ст – ($r = 0,72$, $p < 0,01$). Величина ПД, как известно, определяется снижением эластичности аорты и крупных ее ветвей. В свою очередь, пульсовое АД положительно коррелировало с возрастом ($r = 0,37$, $p < 0,02$).

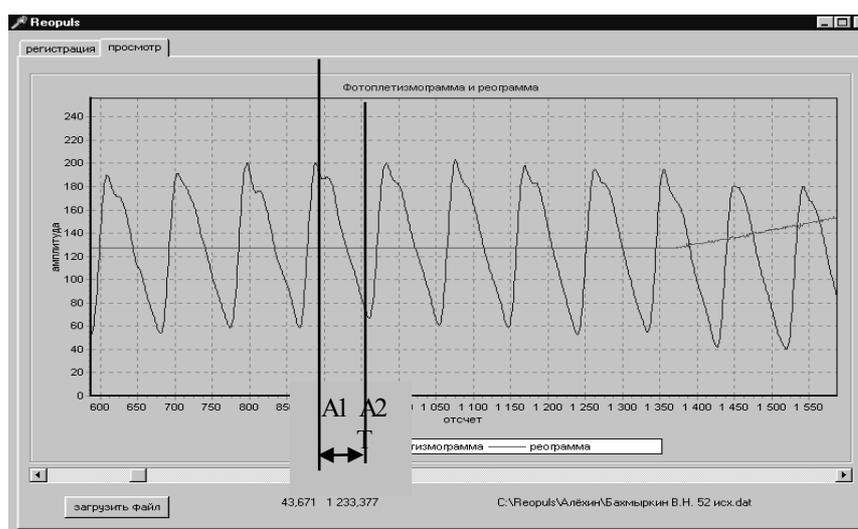


Рисунок 14 – ФПГ с пальца верхней конечности пациента с ГБ 3 ст. ИО= 77%, T= 152 мс

Таблица 9

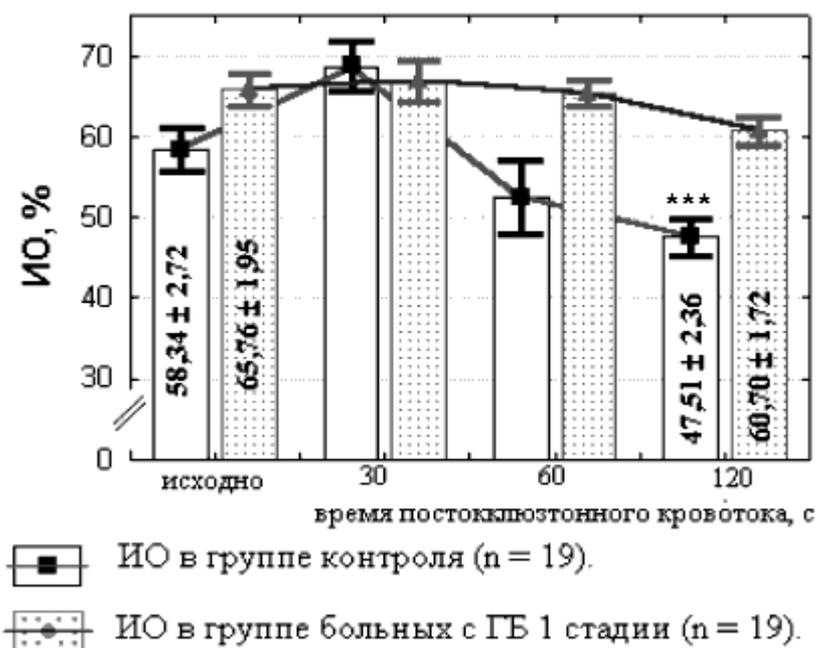
Параметры объемной пульсовой волны в обследованных группах ($M \pm m$)

Группы	ИЖ, м/с	ИО, %	ПФЭ, %	$\Delta T, \%$
Контрольная	$8,83 \pm 0,25$	$55,58 \pm 2,07$	$26,19 \pm 1,88$	$22,80 \pm 2,03$
ГБ 1 стадии	$10,66 \pm 0,33^{***}$	$65,76 \pm 1,95^*$	$7,58 \pm 0,93^{***}$	$8,31 \pm 1,34^{***}$
ГБ 2 стадии	$12,41 \pm 0,36^{***}$	$69,09 \pm 1,42^{**}$	$3,77 \pm 0,87^{***}$	$4,31 \pm 2,47^{***}$
ГБ 3 стадии	$12,83 \pm 0,74^{***}$	$75,35 \pm 1,34^{***}$	$-1,40 \pm 1,20^{***}$	$3,61 \pm 2,25^{***}$

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Прим. Сравнение с группой контроля.

Следующим этапом исследования была оценка изменений параметров ФПГ в ходе ишемической пробы в зависимости от стадии гипертонической болезни. Частота сердечных сокращений в группах не отличалась. В ходе ишемической пробы верхней конечности у пациентов с ГБ 1 ст. достоверного снижения ИО и увеличения времени отражения не выявлено (рис. 15, 16).



*** $p < 0,001$ (Прим. Сравнение с исходными параметрами)

Рисунок 15 – Изменение индекса отражения в ходе ишемической пробы в группе больных гипертонической болезнью 1 стадии и группе контроля

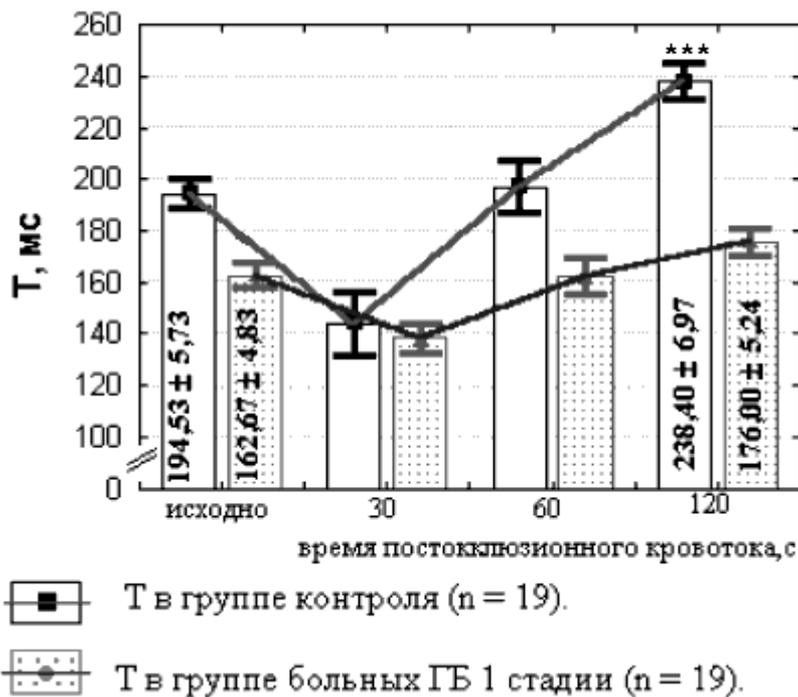


Рисунок 16 – Изменение времени отражения в ходе ишемической пробы в группе больных гипертонической болезнью 1 стадии и группе контроля

Показатель функции эндотелия (ПФЭ, %) или ΔИО, был достоверно меньше в группе больных гипертонической болезнью 1 стадии по сравнению с контрольной группой ($7,58 \pm 0,93\%$ и $18,45 \pm 1,56\%$, $p < 0,001$). ΔT составил $8,31 \pm 1,34\%$, по сравнению с контролем: $22,80 \pm 2,03\%$, $p < 0,001$.

Таким образом, в группе больных гипертонической болезнью исходные индекс отражения и индекс жесткости были выше по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о повышении тонуса периферических сосудов и снижении податливости артериальной системы. В таблице приведены параметры ПФЭ и ИО, измеренные через 120 сек постишемической фазы. Рисунки 15, 16 на примере больных контрольной группы и больных с ГБ 1ст. демонстрируют прирост ИО, уменьшение T на 30 сек пробы при отсутствии различий абсолютных параметров ИО и T в этот момент. Однако в дальнейшем, значимое уменьшение ИО и увеличение T происходят только в группе контроля на 60 сек пост- ишемической фазы и эти различия становятся еще больше выраженными к 120 секунде. В ходе ишемической пробы верхней конечности у больных ГБ 1-3 ст. не отмечалось достоверного снижения ИО к 3 минуте, что свидетельствует об отсутствии эндотелий-зависимой вазодилатации, в ответ на пиковое увеличение потока, соответствующего 30 сек после декомпрессии манжеты (рис. 17)

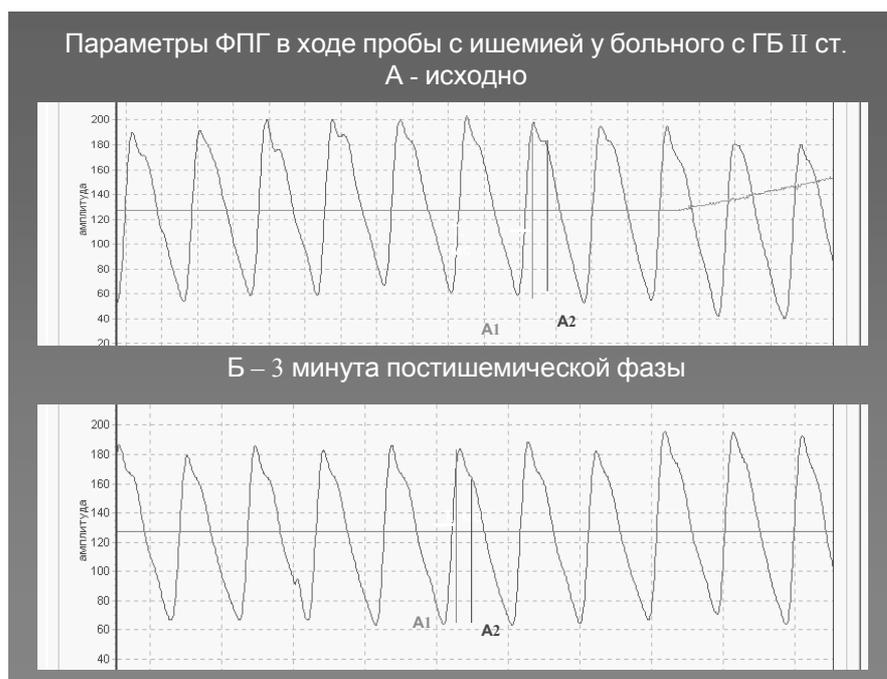


Рисунок 17 – Динамика параметров ФПГ в ходе теста с ишемией верхней конечности

Как следует из таблицы 9 в группе больных гипертонической болезнью 2 стадии достоверного снижения ИО и увеличения Т в ходе ишемической пробы также не выявлено, что свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции. Процент снижения ИО в группе ГБ 3 был достоверно ниже по сравнению с ГБ 2 стадии и имел отрицательное значение ($-1,40 \pm 1,20 \%$ и $3,12 \pm 0,70$, $p < 0,01$) свидетельствуя о вазоспастической реакции у ряда пациентов данной группы. Процент увеличения Т в данных группах не различался ($3,61 \pm 2,25 \%$, и $4,13 \pm 2,47 \%$, соответственно).

В качестве контрольной, была проведена проба с нитроглицерином (НТГ) 0,5 мг перорально. Нитроглицерин выявляет максимальную способность к вазодилатации, метаболизируясь в организме до оксида азота, и вызывая эффект независимый от функции эндотелия. В исследовании приняло участие 17 больных с различной стадией гипертонической болезни (ГБ 1 стадии – 3 человека, ГБ 2 стадии - 11 и ГБ 3 стадии – 3 больных).

НТГ значительно снизил ИО и увеличил Т, без влияния на частоту сердечных сокращений (таблица 10).

Таблица 10.

Параметры ФПГ в группе больных гипертонической болезнью
исходно и после приема нитроглицерина (n = 17).

параметры	Исходные ($M \pm m$)	Нитроглицерин ($M \pm m$)
-----------	---------------------------	--------------------------------

ЧСС, уд в мин	76,65 ± 2,78	80,93 ± 3,18
ИО, %	68,91 ± 1,89	36,37 ± 1,97***
T, мс	156,18 ± 3,63	272,91 ± 10,90***

*** p < 0,001

Подобное действие НТГ на волну отражения отмечено многими исследователями (Kelly R.P., O'Rourke M.F., 1989; Takazawa K., Tanaka N. et al., 1998; Chowienczyk P.J., Kelly R.P. et al., 1999; Kelly R.P., Millasseau S.C. et al., 2001; Millasseau S.C., Kelly R.P. et al., 2000, 2002). Нитроглицерин вызывает дилатацию мелких мышечных артерий и в меньшей степени резистивных артериол в основных местах отражения пульсовой волны. Снижение скорости распространения пульсовой волны под действием нитроглицерина связано с увеличением податливости проводящих артерий, что приводит к задержке отраженной волны (Laskey W.K., Kussmaul W.G., 1987; Latson T.W., Hunter W.C., 1988; Bank A.J., 1998; Soma J., Angelsen B.A. et al., 2000).

В заключение необходимо отметить, что исходные показатели ФПГ: индекс отражения и индекс жесткости у больных гипертонической болезнью выше, чем в группе здоровых. Учитывая отрицательную корреляционную взаимосвязь ИО и ИЖ, очевидно, оба индекса можно использовать для характеристики сосудистого ремоделирования при гипертонической болезни. Возможно, ИЖ более информативен, поскольку при ГБ 3 стадии ИЖ был наиболее высоким по сравнению с группами ГБ 1 и 2 стадий.

В ходе пробы с реактивной гиперемией процент снижения индекса отражения ни у одного здорового пациента не был ниже 10 %, что очевидно, можно принять за ориентир нижней границы нормы. Учитывая отрицательную связь параметров эндотелиальной функции с возрастом, которая общеизвестна, требуются дальнейшие исследования для определения возрастных нормативов этого параметра. Хотя в ходе ишемической пробы всегда наряду с уменьшением ИО можно отметить увеличение времени отраженной волны, мы считаем более точным определение амплитудных, а не временных различий для оценки вазорегулирующей функции эндотелия. К тому же, они более чувствительны. У небольшого процента пожилых людей бывает трудно идентифицировать отраженную волну, поскольку она находится близко к вершине основной волны. В этом случае сублингвальный нитроглицерин в половинной дозе приводит к вазодилатации, увеличению параметра T и пик отраженной волны становится ясно различим при условии синхронной регистрации ФПГ. Действие нитроглицерина кратковременно и исчезает через несколько минут, что сопровождается полным восстановлением исходного контура объемного пульса.

2.2 Дисфункция левого желудочка и параметры фотоплетизмограммы в группе больных гипертонической болезнью

Шестидесяти из обследованных больных ГБ было проведено эхокардиографическое исследование в обычном объеме, как с целью дифференциальной диагностики, так и с целью получения количественной информации о структурных и функциональных параметрах сердца. Все измерения проводились в М-режиме. В-режим использовался в основном для получения качественных характеристик, анализа асинергий, состояния клапанного аппарата. Использование его было незаменимым для точной ориентации ультразвукового луча при получении изображения в М-режиме, что обеспечивало высокую точность и повторяемость результатов. Параметры трансмитрального кровотока оценивались в режиме импульсноволновой доплерографии. Эхокардиографические параметры в зависимости от стадии гипертонической болезни представлены в таблице 11. Группу контроля составили 15 практически здоровых людей.

У всех больных гипертонической болезнью отмечается изменение параметров трансмитрального кровотока, а именно отношение пиковой скорости кровотока в фазу быстрого наполнения (пик Е) к скорости в фазу систолы предсердий (пик А). Наряду с увеличением диаметра левого предсердия и предсердно-желудочкового соотношения (ПЖО), уменьшение соотношения пиков $E/A < 1$ является бесспорным свидетельством диастолической дисфункции по гипертрофическому типу. Как следует из таблицы 11 эти изменения фиксируются во всех группах больных с ГБ, прогрессируя с тяжестью заболевания.

Таблица 11

Эхокардиографические параметры по стадиям гипертонической болезни ($M \pm m$)

Параметры	Группа контроля (n = 15)	ГБ 1 стадии (n = 20)	ГБ 2 стадии (n = 21)	ГБ 3 стадии (n = 19)
-----------	-----------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

КДР, мм	48,23 ± 1,34	49,20 ± 0,89	51,73 ± 0,98	58,89 ± 1,46**
КСР, мм	32,17 ± 0,96	32,80 ± 0,87	33,82 ± 0,76	39,89 ± 1,42**
МЖПд, мм	10,53 ± 0,28	11,30 ± 0,50	13,59 ± 0,39***	14,33 ± 0,62***
ТЗСд, мм	9,93 ± 0,39	10,90 ± 0,23	12,50 ± 0,39***	12,89 ± 0,61***
Диаметр аорты, мм	32,17 ± 0,76	32,50 ± 0,37	36,00 ± 1,14**	37,78 ± 2,03**
Диаметр ЛП, мм	33,20 ± 1,23	40,90 ± 0,71***	43,91 ± 0,55***	46,11 ± 1,64***
Индекс ММЛЖ, г/м ²	105,23 ± 6,32	128,81 ± 7,02*	167,10 ± 6,90***	218,54 ± 13,85***
ИГ	0,42 ± 0,02	0,45 ± 0,01	0,51 ± 0,02**	0,49 ± 0,02*
ПЖО	0,68 ± 0,02	0,83 ± 0,02***	0,85 ± 0,01***	0,81 ± 0,02**
Е/А	1,83 ± 0,06	0,85 ± 0,03***	0,64 ± 0,03***	0,55 ± 0,02***
ФВлж, %	66,26 ± 2,24	63,42 ± 2,43	58,80 ± 2,65	41,76 ± 3,91***
УД, лж %	33,80 ± 1,57	31,45 ± 2,61	30,80 ± 2,45	24,65 ± 2,34**

* p < 0,05 ** p < 0,01 ***p < 0,001

У больных гипертонической болезнью 1 стадии выявлена дилатация левого предсердия (ЛП) и диастолическая дисфункция по гипертрофическому типу, что соответствует гипертензивному сердцу 1 стадии или бессимптомной дисфункции левого желудочка (Беленков Ю.Н., 2000 г.). У больных ГБ 2 стадии помимо диастолической дисфункции, выявлена гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖПд), задней стенки (ЗСлж) и увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), без нарушения сократительной способности, что соответствует гипертензивному сердцу 2 стадии или адаптивному ремоделированию левого желудочка. У больных гипертонической болезнью 3 стадии помимо указанных выше изменений, отмечается умеренное снижение фракции выброса (ФВлж) и укорочения диаметра (УДлж) ЛЖ, что соответствует гипертензивному сердцу 3 стадии и также относится к адаптивному ремоделированию. У одного больного выявлено увеличение конечно-систолического размера (КСРлж) левого желудочка более 46 мм и снижение фракции выброса до 33 %, что свидетельствует о преимущественно систолической дисфункции и является признаком дезадаптивного ремоделирования левого желудочка.

В общей группе больных гипертонической болезнью, которым проводилось эхокардиографическое исследование, были выявлены отрицательные корреляции возраста с параметрами трансмитрального кровотока ($r = - 0,56$, $p < 0,01$), и индекса ММЛЖ с параметрами трансмитрального кровотока ($r = - 0,52$, $p < 0,01$). Также выявлена положительная корреляционная зависимость индекса ММЛЖ с индексом жесткости ($r = 0,55$, $p < 0,01$) (рис. 18). Увеличение жесткости сосудов приводит к увеличению входного сопротивления в аорте с одной стороны, и раннему возвращению отраженной волны с

другой стороны. Оба этих фактора увеличивают постнагрузку левого желудочка, что приводит к компенсаторной гипертрофии его стенок и увеличению массы миокарда ЛЖ.

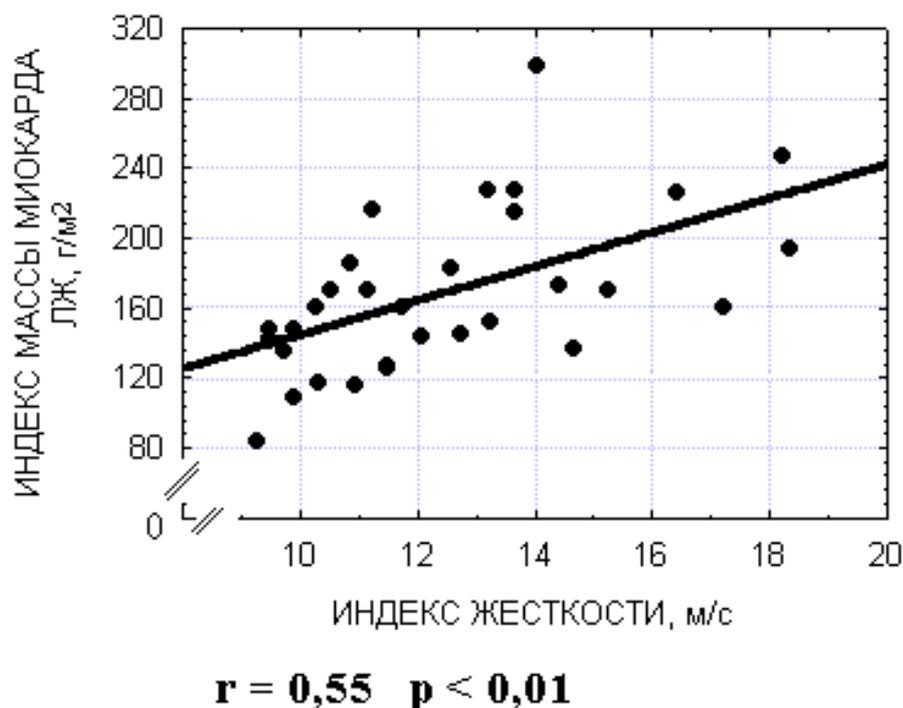


Рисунок 18 – Корреляционная зависимость индекса массы миокарда левого желудочка и индекса жесткости

Интересны выявленные корреляционные зависимости показателя функции эндотелия (ПФЭ,%) с ММЛЖ ($r = -0,56$, $p < 0,01$), и с параметрами трансмитрального кровотока E/A ($r = 0,51$, $p < 0,01$). Периферическое сопротивление сосудов традиционно расценивается как важнейший фактор, определяющий постнагрузку левого желудочка. Изменение тонуса резистивных сосудов определяется в том числе и функцией эндотелия. Чем более выражена дисфункция эндотелия, (т.е. чем меньше ПФЭ,%), тем больше периферическое сосудистое сопротивление и постнагрузка на левый желудочек. С одной стороны, это приводит к компенсаторной гипертрофии левого желудочка с увеличением его массы, с другой стороны препятствует его нормальному расслаблению и кровенаполнению в диастолу, то есть, способствует развитию диастолической дисфункции.

Таким образом, при гипертонической болезни развиваются процессы адаптивного ремоделирования сердца, связанные с повышенной нагрузкой сопротивлением. Увеличение постнагрузки левого желудочка определяется снижением податливости эластических сосудов и повышением периферического сопротивления. Параметры фотоплетизмографии

отражают сложные процессы взаимодействия между левым желудочком, жесткостью аорты и крупных эластических артерий и изменением тонуса резистивных сосудов, т.е. процессы сердечно-сосудистого ремоделирования.

2.3 Сахарный диабет типа 2 как фактор сосудистого ремоделирования у больных с гипертонической болезнью

По классификации ВОЗ (1999) к сахарному диабету типа 2 относятся нарушения углеводного обмена, сопровождающиеся выраженной инсулинрезистентностью с дефектом секреции инсулина или с преимущественным нарушением секреции инсулина и умеренной инсулинрезистентностью (Балаболкин М.И. и соавт, 2005). В настоящее время ключевыми звеньями патогенеза сахарного диабета типа 2 считают инсулинрезистентность, нарушение секреции инсулина, повышение продукции глюкозы печенью (гипергликемия), а также наследственную предрасположенность и особенности образа жизни и питания, ведущие к ожирению (Демидова И.Ю., Глинкина И.В., 2000).

Инсулинорезистентность представляет собой состояние, характеризующееся недостаточным биологическим ответом клеток на инсулин при его достаточной концентрации в крови (Дедов И.И., Демидова И.Ю., 1999; Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., 2001).

Гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются специфическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у больных СД типа 2. Риск сосудистых осложнений у больных СД тесно связан с уровнем общего холестерина и триглицеридов (Turner R.C. et al., 1998). Кроме того, риск микро- и макроангиопатий у больных СД типа 2 прямо зависит от уровня гликемии (Stratton I.M. et al., 2000).

Гиперинсулинемия, развивающаяся в ответ на инсулинрезистентность и гипергликемия оказывают повреждающее действие на эндотелий сосудов, что приводит к снижению выработки вазодилатирующих веществ, повышенной чувствительности к констрикторным стимулам, гипертрофии гладкомышечных клеток и повышению периферического сопротивления, и следовательно, становлению артериальной гипертензии (Valabhji J., Robinson S. et al., 2000; MacFarlane I., 2001; Mogensen C.E., 2003).

Большинство исследований функции эндотелия при сахарном диабете 2 типа, неосложненном другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, показывают, что дисфункция эндотелия развивается в крупных проводящих сосудах. Причиной ее

является окислительный стресс, возникающий в результате гипергликемии и гиперинсулинемии (Arcaro G., Cretti A. et al., 2002). Высокие уровни глюкозы активируют протеинкиназу C, которая с одной стороны фосфорилирует эндотелиальную NO-синтазу, а с другой стороны активирует фосфолипазу A2, с увеличением продукции вазоконстрикторных простаноидов – метаболитов арахидоновой кислоты. Фосфорилирование NO-синтазы снижает ее активность (несцепление e-NOS), с увеличением продукции супероксидного аниона, а не с образованием оксида азота. Гипергликемия повышает экспрессию NO-синтазы почти в 3 раза и активирует систему NADPH в 2 раза. Все это приводит к увеличению супероксидных продуктов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Супероксидный анион связывает оксид азота с образованием пероксинитрита, который оказывает цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки, окисляет кофактор e-NOS, с активацией пути продукции окисей, и вызывает окисление липидов в подэндотелиальном слое, стимулируя развитие атеросклероза (Hink U., Li H., et al. 2001).

В увеличении жесткости сосудов при СД типа 2 важная роль также принадлежит гипергликемии, гиперинсулинемии и окислительному стрессу. Высокие уровни инсулина стимулируют реакции, запускающие митоз, и повышают синтез ДНК в эндотелиоцитах и в гладкомышечных клетках сосудов. Инсулин стимулирует образование инсулиноподобного фактора роста-1 в эндотелии и гладкомышечных клетках, которые имеют общие рецепторы. Увеличение экспрессии и синтеза инсулиноподобного фактора роста приводит к гиперплазии мезангия и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Гипергликемия вызывает неферментативное гликозилирование белков, включая коллаген и эластин сосудистой стенки. Количество гликозилированного коллагена напрямую связано с увеличением жесткости сосудистой стенки. Причем увеличение жесткости не зависит от увеличения толщины стенки (Salomaa V., Riley W. et al. 1995).

Таким образом, развитие сердечно-сосудистых осложнений при СД типа 2 связано с развитием дисфункции эндотелия, гипертрофией мышечных сосудов и увеличением жесткости аорты и крупных эластических сосудов. С целью определения диагностических возможностей предлагаемых методик ,нами изучены параметры ФПГ у пациентов с СД типа 2.

Клиническая характеристика группы больных гипертонической болезнью на фоне сахарного диабета 2 типа представлена ниже. В нее вошли 27 человек в возрасте от 35 до 70 лет, средний возраст $57,46 \pm 1,67$ лет, из них 9 мужчин и 18 женщин. Гипертоническая болезнь 1 стадии диагностирована у 4 человек, 2 стадии – 17 и 3 стадии – 6 больных. По степени гипертензии – легкая (15 больных), средняя – 12 человек.

Диагноз СД типа 2 ставился в соответствии с критериями ВОЗ 1999 г. (уровень глюкозы натощак в капиллярной крови более 6,1 ммоль/л и через 2 часа после нагрузки глюкозой более 11,1 ммоль/л). Прямым подтверждением диагноза также являлось наличие диабетической ретинопатии. Больные с диабетической нефропатией (по уровню креатинина, мочевины в крови, данным УЗИ почек), поражением сосудов мозга (нарушения мозгового кровообращения), с ишемической болезнью сердца, с поражением периферических артерий нижних конечностей (диабетическая стопа, трофические язвы) исключались из исследования. Легкая степень тяжести СД2 определена у 15 больных, средней степени – 7, тяжелое течение – у 5 больных. Производные сульфонилмочевины (глипизид или глибенкламид) принимали 7 человек, комбинированная терапия производных сульфонилмочевины и инсулина (инсулин короткого действия под контролем гликемии и пролонгированный инсулин на ночь) применялась 5 больными. Исследование больных, получающих инсулин, проводилось не менее чем через 3 часа после введения инсулина короткого действия. Компенсированным СД был у 18 больных, декомпенсированным – у 9 (Критерии компенсации СД 2 типа, 1999 г.). Длительность СД 2 типа составляла от 2 до 23 лет.

Хроническая сердечная недостаточность 1 стадии диагностирована у 10 обследованных, 2А стадии – 6 человек, без признаков ХСН – 11 человек. По данным ЭКГ синусовая тахикардия определялась у 3 пациентов, синусовая брадикардия – 3 человек. Признаки гипертрофии левого желудочка по ЭКГ выявлены у 16 человек. Уровень глюкозы крови на момент исследования составил от 5 до 17 ммоль/л, в среднем $9,98 \pm 0,61$ ммоль/л. Уровень холестерина по данным биохимического анализа крови составил от 5,2 до 9,1 ммоль/л, в среднем $6,86 \pm 0,64$ ммоль/л. АДс в группе было незначительно повышено и составило $143,08 \pm 5,08$, АДд = $87,12 \pm 2,78$ мм рт.ст., однако сравнительно высокий показатель АДп ($56,35 \pm 3,23$ мм рт. ст.) позволял предполагать увеличение жесткости аорты и ее крупных ветвей.

Для выявления влияния СД типа 2 на параметры ФПГ при гипертонической болезни, мы сравнили данную группу с сопоставимой по полу, возрасту, ИМТ группой больных с соответствующими стадиями гипертонической болезни: ГБ 1 стадии – 4 человека, ГБ 2 стадии – 17 человек, ГБ 3 стадии – 6 больных.

Параметры ФПГ: ИО, ИЖ и Т имели нормальное распределение и представлены в таблице 12.

Параметры ФПГ исходно и в ходе ишемической пробы в группах больных гипертонической болезнью и гипертонической болезнью на фоне СД типа 2 (М ± m)

Параметры	Группа ГБ (n = 27)	Группа СД с ГБ (n = 27)
ИО исходно, %	69,29 ± 1,76	66,47 ± 1,67
ИО на 2 мин., %	67,65 ± 1,93	68,42 ± 1,70
Т исходно, мс	135,96 ± 5,74	138,85 ± 4,99
Т на 2 мин., мс	143,27 ± 6,04	137,69 ± 5,21
ИЖ исходно, м/с	12,80 ± 0,53	12,24 ± 0,41
ПФЭ, %	3,92 ± 0,83	-3,12 ± 1,20***
Δ Т, %	5,63 ± 0,51	-0,20 ± 1,35**

** p < 0,01

*** p < 0,001

Примечание: сравнение параметров между группами.

Была выявлена высокая корреляционная зависимость между индексом отражения и индексом жесткости ($r = 0,74$, $p < 0,001$). Индекс жесткости положительно коррелировал с уровнем холестерина ($r = 0,42$, $p < 0,05$), и значительно с глюкозой крови ($r = 0,80$, $p < 0,001$) (рис. 19, 20).

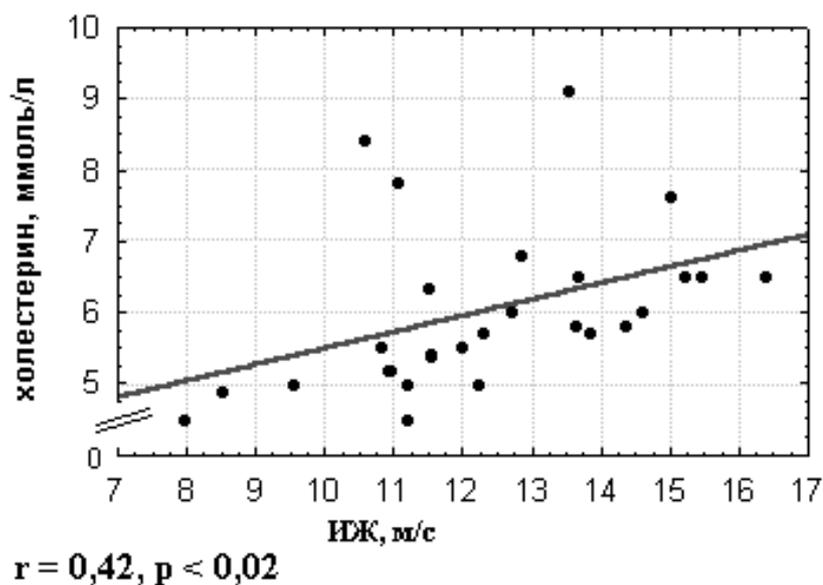
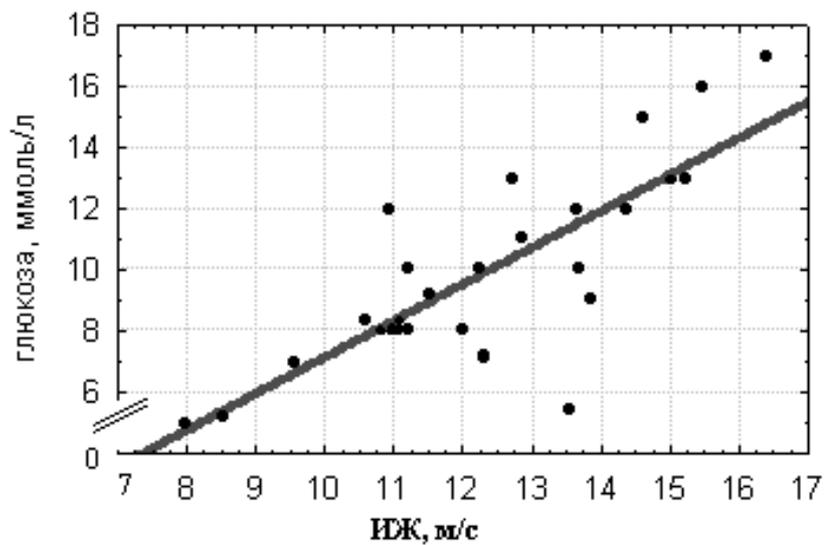


Рисунок 19 – Корреляционная зависимость индекса жесткости и уровня холестерина в группе больных гипертонической болезнью на фоне сахарного диабета 2 типа



$r = 0,80, p < 0,001$

Рисунок 20 – Корреляционная зависимость индекса жесткости и уровня глюкозы в группе больных гипертонической болезнью на фоне сахарного диабета 2 типа.

Для оценки функции эндотелия всем больным гипертонической болезнью на фоне сахарного диабета 2 типа проводилась проба с реактивной гиперемией по описанной методике. В ходе ишемической пробы параметры ФПГ достоверно не изменились, что свидетельствует о дисфункции эндотелия.

ПФЭ в группе больных ГБ на фоне СД типа 2 был ниже, также как и процент увеличения T, по сравнению с группой гипертонической болезни. Следовательно, гипертоническая болезнь на фоне сахарного диабета 2 типа приводит к более выраженной дисфункции эндотелия. Отрицательные значения ПФЭ, свидетельствующие о вазоспастической реакции, в данной группе отмечались у 17 больных из 27 (63%), гораздо чаще, чем в группе больных ГБ – 5 человек (18,5%).

В качестве эндотелий-независимого стимула нами проведена проба с нитроглицерином (таблица 13). НТГ вызвал снижение индекса отражения и увеличение времени отражения, без значимого изменения частоты сердечных сокращений.

Таблица 13

Параметры ФПГ в группе больных гипертонической болезнью на фоне СД типа 2 исходно и после приема нитроглицерина ($M \pm m$)

Параметры	Исходные (n = 15)	Нитроглицерин (n = 15)
ЧСС, уд в мин	75,96 ± 2,53	80,57 ± 3,90
ИО, %	66,47 ± 1,67	39,84 ± 4,77***
T, мс	138,85 ± 4,99	227,00 ± 17,13***

*** $p < 0,001$

При сравнении абсолютных значений индекса отражения и времени отражения после приема нитроглицерина в группах контроля, гипертонической болезни и гипертонической болезни на фоне СД типа 2 было выявлено, что ИО во всех группах не отличался, но время отражения при ГБ на фоне сахарного диабета 2 типа было достоверно меньше, по сравнению с другими группами (таблица 14).

Таблица 14

Абсолютные значения ИО и T после приема нитроглицерина в группах обследованных ($M \pm m$)

Параметры	Группа контроля (n = 15)	Группа ГБ (n = 27)	Группа ГБ и СД (n = 27)
ИО, %	31,24 ± 2,61	36,37 ± 1,97	39,84 ± 4,77
T, мс	300,64 ± 11,74	272,91 ± 10,90	227,00 ± 17,13 **

** $p < 0,01$

Нами была выявлена отрицательная корреляционная зависимость индекса жесткости и времени отражения после приема нитроглицерина в группе больных гипертонической болезнью на фоне сахарного диабета 2 типа ($r = -0,61$, $p < 0,01$).

Следовательно, в группе больных гипертонической болезнью на фоне СД типа 2 процессы сосудистого ремоделирования связаны с увеличением жесткости артерий, что подтверждается результатами пробы с нитроглицерином. Снижение ответа на нитроглицерин в группе больных гипертонической болезнью на фоне сахарного диабета 2 типа было показано в различных исследованиях (Huvers F.C., Schaper N.C. et al., 1997; Preik M., Kelm M. et al., 2000). При этом в сосудах развиваются два независимых процесса: увеличение жесткости (склеротические процессы) и снижение податливости, в результате утолщения стенки артерии (Salomaa V., Riley W. et al., 1995; Shoji T., Emoto M. et al., 2001).

Наши данные совпадают с результатами других исследователей. L. Ma, S. Zhao et al., (2001) при оценке эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии в группах больных

СД, гипертонической болезнью и в сочетании ее с СД, показали максимальное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации и ответа на нитроглицерин в последней группе.

Таким образом, сахарный диабет 2 типа является независимым фактором, увеличивающим жесткость артерий и усиливающим дисфункцию эндотелия.

Следует резюмировать, что основным итогом нашей работы явилась разработка и апробация метода, который сочетает в себе объективную оценку параметров эластичности артерий и функции эндотелия. Мы приводим итоговую таблицу, в которой представлены параметры, характеризующие параметры ФПГ в обследованных группах. Действительно, наблюдались статистические различия между пациентами основной группы и контрольной, как по ИЖ, так и ПФЭ. Но только ПФЭ обладает достаточной диагностической ценностью, позволяя разделить эти группы. Обращает внимание прогрессивное падение реактивности периферических артерий, заметное уже в группе здоровых с факторами риска ССЗ, вплоть до вазоспастической реакции у больных с СД типа 2. Именно в предложенном показателе мы видим научное и клиническое значение нашей работы и последующее изложение представляет доказательства этому.

Основные параметры объемной пульсовой волны у здоровых и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями представлены в таблице 15.

Таблица 15

Параметры объемной пульсовой волны у здоровых и больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями ($M \pm m$)

группы	ИЖ, м/с	ИО, %	ПФЭ, %
Здоровые (1)	8,83±0,25	55,58±2,07	26,19±1,88
Здоровые с факторами риска ССЗ (2)	8,94±0,35	59,10±2,40	18,08±1,73**
ГБ 1 стадии	10,66±0,33***	65,76±1,95*	7,58±0,93***
ГБ 2 стадии	12,41±0,36***	69,09±1,42**	3,77±0,87***
ГБ 3 стадии	12,83±0,74***	75,35±1,34***	-1,40±1,20***
ГБ на фоне СД типа 2	12,24±0,41***	66,47±1,67*	-3,12±1,20***

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

Прим. Сравнение с группой здоровых (1).

Несмотря на то, что компьютерный анализ объемной пульсовой волны отражает изменения в основном системного уровня гемодинамики, предложенный метод имеет несомненную клиническую ценность, так как дешев, прост, не требует специальной квалификации исследователя. Учитывая значительную потребность практической медицины в методах ранней диагностики состояния артериальной системы с целью первичной

профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, контроля за лечебными мероприятиями, авторы надеются на широкое его использование.

Выводы.

1. Контур объемной пульсовой волны определяется взаимодействием левого желудочка, крупных эластических и резистивных артерий. Индекс жесткости оценивает возрастные изменения эластических артерий у здоровых.
2. Индекс жесткости является критерием ранней диагностики ремоделирования артерий, изменяясь у 67 % больных гипертонической болезнью 1 стадии, у всех больных гипертонической болезнью 2 и 3 стадии, и прямо связан с массой миокарда левого желудочка.
3. В ходе пробы с реактивной гиперемией, изменения параметров объемной пульсовой волны отражают изменения как регионарного, так и системного уровня гемодинамики, и связаны с системным действием синтезируемых в ишемизированной конечности биологически активных веществ, в том числе простагландинов, что подтверждается блокирующим эффектом индометацина.
4. Снижение индекса отражения объемной пульсовой волны, выраженное в процентах, в ходе пробы с реактивной гиперемией, является показателем функции эндотелия. У здоровых без наличия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний он составляет более 20 %. При наличии хотя бы одного фактора риска (курение, избыточная масса тела), показатель функции эндотелия составляет более 10, но менее 20 %, что свидетельствует о снижении вазодилатирующей функции эндотелия.
5. Реактивность артерий у больных гипертонической болезнью снижена по результатам ишемической пробы. Процент снижения индекса отражения менее 10 % свидетельствует о дисфункции эндотелия.
6. Частота и тяжесть дисфункции эндотелия по результатам пробы с реактивной гиперемией определяется тяжестью гипертонической болезни. При гипертонической болезни 1 стадии дисфункция эндотелия выявляется у 75 %, а при гипертонической болезни 2 и 3 стадии у 100 % обследованных.
7. Показатель функции эндотелия отрицательно связан с индексом массы миокарда левого желудочка и положительно с параметрами трансмитрального кровотока, что отражает процессы сердечно-сосудистого ремоделирования при гипертонической болезни.

8. Сахарный диабет типа 2 является независимым фактором, увеличивающим жесткость артерий. Индекс жесткости у таких больных напрямую связан с уровнем глюкозы и в меньшей степени холестерина. Гипертоническая болезнь на фоне сахарного диабета 2 типа приводит к более выраженной дисфункции эндотелия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВАМ 1, 2

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2. // Сахарный диабет. -2001. № 1.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Новая классификация, критерии диагностики и компенсации сахарного диабета. // Consilium medicum. -2000. -Т. 2, № 5. -с. 204-209.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. //Сердечная недостаточность. -2002. Т. 3, №1. -с. 7.
4. Бранько В.В., Вахляев В.Д. и соавт. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии. // Росс. Мед. Журнал. -1998. -Т. 3. -с. 34-38.
5. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. // Международный Мед. Журнал. -2001. -Т.3.
6. Гинзбург М.М., Козупица Г.С., Крюков Н.Н. Ожирение и метаболический синдром. Влияние на состояние здоровья, профилактика и лечение. -Самара: Парус, -2000.
7. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. -М.: Медицина, -1997.
8. Громнацкий Н.И., Дюсьмикеева Н.Б. Влияние небивалола на ремоделирование сердца и сосудов и состояние гемодинамики у больных артериальной гипертензией. //Кардиология. -2002. № 10. -с. 27-30.
9. Дедов И.И., Демидова И.Ю. Применение сиофора в лечении больных сахарным диабетом. // Сахарный диабет. -1999. № 2.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: состояние проблемы. // Сахарный диабет. -2002.
11. Демидова И.Ю., Глинкина И.В. Сахарный диабет типа 2. // Consilium medicum. -2000. -Т. 2. № 5. -с. 211-215.
12. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. // Кардиология. -1998. -№ 9. -с. 68-78.
13. Ивановский Б.Д. Определение систолического объема по методу Бремзера и Ранке. -Л.: Труды ВМА им. С.М. Кирова, -1935. -Т.4. -с. 134.
14. Карпов Ю.А. Ренин-агитензиновая система сосудистой стенки как мишень для терапевтических воздействий. // Кардиология. -2003. № 5. -с. 82-86.
15. Крюков Н.Н., Качковский М.А. Диагностика и лечение артериальных гипертензий. -Самара: СамГМУ, -2002. -160с.
16. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. -М., -1950.
17. Лукьянов В.Ф. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике. -М., -1996.
18. Маколкин В.И., Подзолков В.И. и соавт. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. // Кардиология. -2002. № 7. -с. 36-40.
19. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. // Кардиология. 2001. № 5. -с. 100-104.
20. Мартынов А.И., Остроумова О.Д. и соавт. Растяжимость аорты при артериальной гипертензии. // Кардиология. -2001. -№2. -с. 59-64.

21. Мартынов А.И., Терновой С.К., Остроумова О.Д. и соавт. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии). // Кардиология. -200. -№5. -с. 19-22.
22. Марцинкевич Г.И., Ковалев И.А. и соавт. Сравнительная характеристика результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия. // Сибирский медицинский журнал. -2001. № 1. -с. 27-29.
23. Машковский М.Д. Лекарственные средства. -Харьков: "Торсинг", -1997.
24. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Чазова И.Е. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа. // Кардиология. -2002. № 4. -с. 73-77.
25. Ольбинская Л.И. Общность патогенеза АГ и ХСН. // Ж. Сердечная недостаточность. -2002. Т. 3, № 1. -с.17.
26. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические меоды изучения гемодинамики. -Л.: "Медицина", -1974.
27. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Балахонова Т.В. и соавт. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. // Кардиология. -1997. -№ 7. -с. 41-46.
28. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А. Состояние эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска развития атеросклероза. // Тер. Архив. -1997. -№ 9. -с. 80-83.
29. Фатенков В.Н. Биомеханика сердца. -М.: "Медицина", -1990.
30. Хаяутин В.М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни. // Кардиология. -1996. -№ 7. -с. 27-35
31. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. -М., -1993.
32. ACC/AHA/ASE. A report of the ACC/AHA guideline update for the clinical application of Echocardiography.- ACC, - 2003.
33. Albertini M., Vanelli G., Clement M.G. PGI2 and nitric oxide involvement in the regulation of systemic and pulmonary basal vascular tone in the pig.// Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. -1996.- Vol.54,№4.-p. 273-278.
34. Alexander J., Burkhoff D. Influence of mean pressure on aortic impedance and reflections in the systemic arterial system.//Am J Physiol Heart Circ Physiol.//-1989.-Vol.257.-p.969-978.
35. Altman J.D. et al. Effect of aspirin on coronary collateral blood flow.// Circulation.-1993.- Vol.87.-p.583-589.
36. Anderson T.J., Uehata A. et al.. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations.// J Am Coll Cardiol. -1995.-Vol.26.-p.1235-1241.
37. Antonios T.F.T., Singer D.R.J. et al.. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension.// Hypertension.-1999.-Vol.-33.-p.998-1001.
38. Arcaro G., Cretti A. et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans. // Circulation.- 2002.-Vol.105.-p.576.
39. Arner M., Uski T., Hogestatt E.D. Endothelium dependence of prostanoid-induced relaxation in human hand veins.// Acta Physiol Scand. -1994.-Vol.150,№3.-p.267-272.

40. Asmar R., Rudnichi A. et al. Pulse pressure and aortic pulse wave velocity are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. // *Am. J. Hypertens.*-2001.-Vol.14.-p.91–97.
41. Bank A.J. Smooth muscle relaxation. Effects on arterial compliance, distensibility, elastic modulus, and pulse wave velocity. // *Hypertension.*-1998.-Vol.32.-p.356-359.
42. Bauersachs J., Hecker M. et al. Display of the characteristics of endothelium-derived hyperpolarizing factor by a cytochrome P-450-derived arachidonic acid metabolite in the coronary microcirculation. // *Br J Pharmacol.*-1994.-Vol.113.-p.1548-1553.
43. Beaty O.Z., Donald D.E. Contribution of prostaglandins to muscle blood flow in anesthetized dogs at rest, during exercise, and following inflow occlusion. // *Circulation Research.*-1979.-Vol 44.-p.67-75.
44. Blacher J., Asmar R. et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. // *Hypertension.* - 1999. -Vol.33. -p. 1111–1117.
45. Bonner G. Role of kinins and prostacyclin in blood pressure regulation. // *Arch Mal Coeur Vaiss.* -1989. -Vol.82, № 4. -p.15-19.
46. Boudier S., Le Noble J.L. et al. The microcirculation and hypertension. // *J Hypertens.* -1992. -Vol.10, № 7. -p.147–156.
47. Bouloumie A., Bauersachs J. et al. Endothelial dysfunction coincides with an enhanced nitric oxide synthase expression and superoxide anion production. // *Hypertension.* -1997. -Vol.30. -p. 934-941.
48. Brown M.J. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. // *J Med.* -1999. -Vol.92. -p.595-600.
49. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. // *Circulation Research.* -2000. -p. 837:840.
50. Cannon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. // *Clinical Chemistry.* -1998. -Vol.44. -p.1809-1819.
51. Cardillo C., Kilcone C.M. et al. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. // *Hypertension.* -1999. -Vol.33. -p.753–758.
52. Carlsson I., Sollevi A. The role of myogenic relaxation, adenosine and prostaglandins in human forearm reactive hyperaemia. // *The Journal of Physiology.* -1987. -Vol.389. -p.147-161.
53. Carlsson I., Wennmalm A. Effect of different prostaglandin synthesis inhibitors on post-occlusive blood flow in human forearm. // *Prostaglandins.* -1983. -Vol. 26, № 2. -p.241-252.
54. Celermajer D.S. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. // *Lancet.* -1992. -Vol.340, № 8828. -p.1111-1115.
55. Celermajer D.S., Sorensen K.E. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. // *Circulation.* -1993. -Vol.88, -p.2149-2155.
56. Chaignon M., Taniere-Ruffie M.L. et al. Acute hemodynamic effects of prostacyclin in severe or malignant hypertension. // *Arch Mal Coeur Vaiss.* -1982. -Vol.75. -p. 147-150.
57. Chen-Huan Chen; Chih-Tai Ting et al. Different effects of fasinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients. // *Hypertension.* -1995. -Vol. 25. -p. 1034-1041.
58. Cheung F., Godfrey C.F. Arterial stiffness and endothelial function in patients Wwith β -thalassemia major. // *Circulation.* -2002. -Vol. 106. -p.2561.

59. Chowienczyk P.J., Brett S.E. et al. Oral treatment with an antioxidant (raxofelast) reduces oxidative stress and improves endothelial function in men with type II diabetes. // *Diabetologia*. -2000. -Vol. 43, № 8. -p. 974-977.
60. Chowienczyk P.J., Kelly R.P. et al. Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. // *J Am Coll Cardiol*. -1999. -Vol. 34, № 7. -p. 2007-2014.
61. Clement M.G., Triulzi M.O. et al. Analysis of hemodynamic and respiratory effects of PGI₂ in the pig. // *Prostaglandins Med*. -1980. -Vol. 5, № 5. -p. 323-335.
62. Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. // *Lancet*. -1989. -Vol. 2. -p. 997-1000.
63. Corretti M.C., Anderson T.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. // *J. of the American College of Cardiology*. -2002. -Vol. 39, № 2. -p. 257-265.
64. Davidge S.T. Prostaglandin H synthase and vascular function. // *Circulation Research*. -2001. -Vol. 89. -p. 650.
65. DeLano F.A., Schmid-Schonbein G.W. et al. Penetration of the systemic blood pressure into the microvasculature of rat skeletal muscle. // *Microvasc. Res*. -1991. -Vol. 41. -p. 92-110.
66. Donckier J., Stoleru L. et al. Role of endogenous endothelin-1 in experimental renal hypertension in dogs. // *Circulation*. -1995. -Vol. 92. -p. 106-113.
67. Duff S.J. et al. Continuous release of vasodilator prostanoids contributes to regulation of resting forearm blood flow in humans. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. -1998. -Vol. 274. -p. 1174-1183.
68. Duff, F., Shepherd J.T. The circulation in the chronically denervated forearm. // *Clin. Sci. (Lond.)*. -1953. -Vol. 12. -p. 407-416.
69. Duffy S.J, Castle S.F. et al. Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation. // *Circulation*. -1999. -Vol. 100. -p. 1951-1957.
70. Engelke K.A., Halliwill J.R. et al. Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperemia in the human forearm. // *J. Appl. Physiol*. -1996. -Vol. 81. -p. 1807-1814.
71. Fegan G.P., Tooke J.E. et al. Capillary pressure in subjects with type 2 diabetes and hypertension and the effect of antihypertensive therapy. // *Hypertension*. -2003. -Vol. 41. -p. 1111.
72. Fisslthaler B., Popp R. et al. Cytochrome P-450 2C is an EDHF synthase in coronary arteries. // *Nature*. -1999. -Vol. 401. -p. 493-497.
73. Freis E.D. Studies in hemodynamics and hypertension. // *Hypertension*. -2001. -Vol. 38. -p. 1.
74. Frohlich E.D., Apstein C. The heart in hypertension. // *N. Engl. J. Med*. -1992. -Vol. 327. -p. 998-1008.
75. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. // *Nature*. -1980. -Vol. 288. -p. 373-376.
76. Ghiadoni L., Virdis A. et al. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in patients with essential hypertension. // *Hypertension*. -2000. -Vol. 35. -p. 501.

77. Green D., Cheetham C. et al. Effect of lower limb exercise on forearm vascular function: contribution of nitric oxide. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* -2002. -Vol. 283. -p. 899-907.
78. Guzik T.J., West N.E. Nitric oxide modulates superoxide release and peroxynitrite formation in human blood vessels. // *Hypertension.* -2002. -Vol. 39. -p. 1088.
79. Halcox J.P., Narayanan S. et al. Characterization of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the human forearm microcirculation. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* -2001. -Vol. 280. -p. 2470-2477.
80. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress. // *Clin. Cardiol.* -1997. -Vol. 20. -p. 11-17.
81. Hayoz D., Weber R. et al. Postischemic blood flow response in hypercholesterolemic patients. // *Hypertension.* -1995. -Vol. 26. -p. 497-502.
82. Hayward C.S., Kraidly M. et al. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. // *J. Am. Coll. Cardiol.* -2002. -Vol. 7, № 40(3). -p. 521-528.
83. Hink U., Li H., et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. // *Circulation Research.* -2001. -Vol. 88. -p. 14.
84. Huang A., Sun D. et al. Superoxide released to high intra-arteriolar pressure reduces nitric oxide-mediated shear stress- and agonist-induced dilations. // *Circulation Research.* -1998. -Vol. 83. -p. 960-965.
85. Huvers F.C., Schaper N.C. et al. Impaired arterial but not venous responsiveness to nitroglycerin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. // *Eur. J. Clin. Invest.* -1997. -Vol. 27, № 5. -p. 360-365.
86. Joannides R. et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. // *Circulation.* -1995. -Vol. 91. -p. 1314-1319.
87. Joannides R., Haefeli W.E. et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. // *Circulation.* -1995. -Vol. 91. -p. 1314-1319.
88. Joyner M.J., Dietz N.M. Nitric oxide and vasodilation in human limbs. // *J. Appl. Physiol.* -1997. -Vol. 83. -p. 1785-1796.
89. Joyner M.J., Dietz N.M. Nitric oxide and vasodilation in human limbs. // *J. Appl. Physiol.* -1997. -Vol. 83. -p. 1785-1796.
90. Karamanoglu M., Feneley M.P. Late systolic pressure augmentation: role of left ventricular outflow patterns. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* -1999. -Vol. 277. -p. 481-487.
91. Karamanoglu M., O'Rourke M.F. Functional origin of reflected pressure waves in a multibranched model of the human arterial system. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* -1994. -Vol. 267. -p. 1681-1688.
92. Karamanoglu M., O'Rourke M.F. et al/ An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. // *Eur. Heart J.* -1993. -Vol. 14. -p. 160-167.
93. Kelly R., Daley J. et al. Arterial dilation and reduced wave reflection: benefit of diltiazem in hypertension. // *Hypertension.* -1989. -Vol. 14. -p. 14-21.
94. Kelly R.P., Millasseau S.C. et al. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. // *Hypertension.* -2001. -Vol. 37. -p. 1429.

95. Kelly R.P., O'Rourke M.F. Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. // *Circulation*. -1989. -Vol. 80. -p. 1652-1659.
96. Kelly R.P., O'Rourke M.F. Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of diltiazem in hypertension. // *Hypertension*. - 1989. -Vol. 14. -p. 14-21.
97. Kilbom A., Wennmalm A. Endogenous prostaglandins as local regulators of blood flow in man: effect of indomethacin on reactive and functional hyperaemia. // *The Journal of Physiology*. -1976. -Vol. 257. -p. 109-121.
98. Kinlay S., Creager M.A. et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity. // *Hypertension*. -2001. -Vol. 38. -p. 1049.
99. Koller A., Durney G. Flow-induced responses in skeletal muscle venules: modulation by nitric oxide and prostaglandins. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* -1998. -Vol. 275. -p. 831-836.
100. Koller A., Sun D. Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow- and viscosity-induced dilation of arterioles in vitro. // *Circulation Research*. -1993. -Vol. 72. -p. 1276-1284.
101. Laskey W.K., Kussmaul W.G. Arterial wave reflection in heart failure. // *Circulation*. -1987. -Vol. 75. -p. 711-722.
102. Latson T.W., Hunter W.C. Effect of nitroglycerin on aortic impedance, diameter, and pulse-wave velocity. // *Circulation Research*. -1988. -Vol. 62. -p. 884-890.
103. Laurent S., Boutouyrie P. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. // *Hypertension*. -2001. Vol. 37. -p. 1236-124.
104. Levy B.I., Ambrosio G. et al. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? // *Circulation*. -2001. -Vol. 104. -p. 735.
105. Linke A., Schoene N., 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.
106. Lowenstein C.J., Dinerman J.L. Nitric Oxide a physiologic messenger. // *Ann. Intern. Med.* -1994. -Vol. 120, № 3. -p. 227-237.
107. Lund F. Digital pulse plethysmography (DPG) in studies of the hemodynamic response to nitrates--a survey of recording methods and principles of analysis. // *Acta Pharmacol. Toxicol.* -1986. -Vol. 59, № 6. -p. 79-96.
108. Luscher T.F., Boulanger C.M. et al. Endothelium-derived contracting factors. // *Hypertension*. -1992. -Vol. 19. -p. 117-130.
109. Ma L., Zhao S. et al. Interaction of hypertension and diabetes on impairment of endothelial function. // *Chin. Med. J. (Engl)*. -2001. -Vol. 114, № 6. -p. 563-567.
110. MacFarlane I. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом. -Servier, -2001.
111. Maiorana A., O'Driscoll G. et al. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. // *J. Am. Coll. Cardiol.* -2001. -Vol. 38. -p. 860-866.
112. Maiorana A., O'Driscoll G. et al. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* -2000. -Vol. 279. -p. 1999-2005.
113. Mancia G., Grassi G. Механические и гуморальные факторы развития гипертрофии миокарда. // *Медикография*. -2000. -Vol. 22, № 4. -p. 21-30.

114. Marchais S.J., Guerin A.P. et al. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia: influence of body size. // *Hypertension*. -1993. -Vol. 22. -p. 876–883.
115. Millasseau S.C., Kelly R.P. et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. // *Hypertension*. -2000. -Vol.36. -p. 952.
116. Millasseau S.C., Kelly R.P. et al. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. // *Clinical Science*. -2002. -Vol. 103. -p. 371–377
117. Miura H., Gutterman D.D. Human coronary arteriolar dilation to arachidonic acid depends on cytochrome P-450 monooxygenase and Ca²⁺-activated K⁺ channels. // *Circ. Res*. -1998. -Vol. 83. -p. 501-507.
118. Miura H., Gutterman D.D. Human coronary arteriolar dilation to bradykinin depends on membrane hyperpolarization: contribution of nitric oxide and Ca²⁺-activated K⁺ channels. // *Circulation*. -1999. -Vol. 99. -p. 3132-3138.
119. Mogensen C.E. *Hypertension and diabetes*. -Lippincott W&W, -2003
120. Moncada S., Palmer R.M. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. // *Hypertension*. -1988. -Vol. 12. -p. 365-372.
121. Moncada S., Vane J.R. et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. // *Nature*. -1976. -Vol.263. -p. 663-665.
122. Moreau P. et al. Angiotensin II increases tissue endothelin and induces vascular hypertrophy. // *Circulation*. -1997. -Vol. 96. -p. 1593-1597.
123. Mullan B.A., Young I.S. et al. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. // *Hypertension*. -2002. -Vol. 40. -p. 804.
124. Mullen M.J., Kharbanda R.K. et al. Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo. // *Circulation Research*. -2001. -Vol. 88. - p. 145.
125. Mulvany M.J., Hansen P.K. Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is associated with a narrowed lumen, a thickened media, and an increased number of smooth muscle cell layers. // *Circ. Res*. -1978. -Vol. 43. -p. 854.
126. Nedeljkovic Z.S., Gokce N. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. // *Postgraduate Medical Journal*. -2003. -Vol. 79. -p. 195-200.
127. Olufsen M.S. Structured tree outflow condition for blood flow in larger systemic arteries. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. -1999. -Vol. 276. -p. 257-268.
128. Omar Farouque H.M., Meredith I.T. Relative contribution of vasodilator prostanoids, NO, and KATP channels to human forearm metabolic vasodilation. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. -2003. -Vol. 284. -p. 2405-2411.
129. O'Rourke M.F., Taylor M.G. Input impedance of the systemic circulation. // *Circ. Res*. -1967. -Vol. 20. -p. 365-380.
130. O'Rourke MF, Kelly RP. Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. // *J. Hypertens*. -1993. -Vol. 11. -p. 327-337.
131. O'Rourke M.F. Mechanical principles in arterial disease. // *Hypertension*. -1995. -Vol. 26. -p. 2-9.
132. O'Rourke M.F. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. // *Hypertension*. -1990. -Vol. 15. -p. 339-347.

133. O'Rourke M.F. Pauca L.A. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. // *Hypertension*. -2001. -Vol. 38. -p. 932.
134. Pace-Asciak C.R., Carrara M.C. et al. PGI₂-specific antibodies administered in vivo suggest against a role for endogenous PGI₂ as a circulating vasodepressor hormone in the normotensive and spontaneously hypertensive rat. // *Prostaglandins*. -1980. -Vol. 20, № 6. -p. 1053-1060.
135. Paniagua O.A., Bryant M.B. et al. Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilation of human microvasculature. Diminished activity in hypertensive and hypercholesterolemic patients. // *Circulation*. -2001. -Vol. 103. -p. 1752.
136. Patterson G.C., Whelan R.F. Reactive hyperaemia in the human forearm. // *Clin. Sci.* -1955. -Vol. 14. -p. 197-211.
137. Preik M., Kelm M. et al. Additive effect of coexistent type 2 diabetes and arterial hypertension on endothelial dysfunction in resistance arteries of human forearm vasculature. // *Angiology*. -2000. -Vol. 51, № 7. -p. 545-554.
138. Pries A.R., Secomb T.W. et al. Structural autoregulation of terminal vascular beds: vascular adaptation and development of hypertension. // *Hypertension*. -1999. -Vol. 33. -p. 153-161.
139. Quick C.M., Young W.L. et al. Model of structural and functional adaptation of small conductance vessels to arterial hypotension. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* -2000. -Vol. 279. -p. 1645-1653.
140. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. -1988. -Vol. 37, № 12. -p. 1595-1607
141. Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M. Nature of endothelium-derived relaxing factor: are there two relaxing mediators? // *Circ Res.* -1987. -Vol. 61. -p. II61-II6
142. Saba P.S., Roman M.J. et al. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. // *J. Am. Coll. Cardiol.* -1993. -Vol. 22. -p. 1873-1880.
143. Sachinidis A., Flesch M. et al. Thromboxane A₂ and vascular smooth muscle cell proliferation. // *Hypertension*. -1995. -Vol. 26. -p. 771.
144. Salomaa V., Riley W. et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. // *Circulation*. -1995. -Vol. 91. -p. 1432-1443.
145. Seo B., Oemar B.S. et al. Both ETA and ETB receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. // *Circulation*. -1994. -Vol. 89. -p. 1203-1208.
146. Serny E.H., Gans R.O. et al. Impaired Skin Capillary Recruitment in Essential Hypertension Is Caused by Both Functional and Structural Capillary Rarefaction. // *Hypertension*. -2001. -Vol. 38. -p. 238.
147. Shaw S., Barton M. et al. Losartan but not verapamil inhibits angiotensin II-induced tissue endothelin-1 increase. // *Hypertension*. -1998. -Vol. 31. -p. 1305-1310.
148. Sheridan D.J. Патология гипертрофии левого желудочка. // *Медикография*. -2000. -Vol. 22, № 4. -p. 10-20.
149. Shoji T., Emoto M. et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. // *J. Am. Soc. Nephrol.* -2001. -Vol. 12. -p. 2117-2124.

150. Silberbauer K., Sinzinger H. Thrombocyte function and systemic effect of prostaglandin I₂ inhalation. // *Acta Med. Austriaca Suppl.* -1979. -Vol. 6. -p. 401-403.
151. Soma J., Angelsen B.A. et al. Sublingual nitroglycerin delays arterial wave reflections despite increased aortic "stiffness" in patients with hypertension: a Doppler echocardiography study. // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* -2000. -Vol. 13, № 12. -p. 1100-1108.
152. Sorensen K.E., Celermajer D.S. et al. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level. // *J. Clin. Invest.* -1994. -Vol. 93. -p. 50-55.
153. Sowers J.R. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. // *N. Engl. J. Med.* -2002. -Vol. 36. -p. 1999-2001.
154. Stamler J. S., Loh E. et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. // *Circulation.* -1994. -Vol. 89. -p. 2035-2040.
155. Stratton I.M., Kenny S. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study. // *Brit. Medical J.* -2000. -Vol. 321. -p. 405-412.
156. Sutton-Tyrrell K., Newman A. et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. // *Hypertension.* -2001. -Vol. 38. -p. 429.
157. Taddei S., Virdis A. et al. Vasoconstriction to endogenous endothelin-1 is increased in the peripheral circulation of patients with essential hypertension. // *Circulation.* -1999. -Vol. 100. -p. 1680-1683.
158. Takami T., Shigemasa M. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients. // *Hypertens. Res.* -2003. -Vol. 26, № 8. -p. 609-614.
159. Takazawa K., Tanaka N. et al. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. // *Hypertension.* -1998. -Vol. 32. -p. 365-370.
160. Tamminen M., Westerbacka J. et al. Insulin-induced decreases in aortic wave reflection and central systolic pressure are impaired in type 2 diabetes. // *Diabetes Care.* -2002. -Vol. 5, № 12. -p. 2314-2319.
161. Turner R.C. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. // *Brit. Medical J.* -1998. -Vol. 316. -p.823-828.
162. Urakami-Harasawa L., Shimokawa H. et al. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. // *J. Clin. Invest.* -1997. -Vol. 100. -p. 2793-2799.
163. Valabhji J., Robinson S. et al. Prevalence of renal artery stenosis in subjects with type 2 diabetes and coexistent hypertension. // *Diabetes Care.* -2000. -Vol. 23. -p. 539-543.
164. Van der Heijden-Spek J.J., Staessen J.A. Effect of age on brachial artery wall properties. Differs from the aorta and is gender dependent. // *Hypertension.* -2000. -Vol. 35. -p. 637.
165. Vanhoutte, P. M. Endothelium and control of vascular function. State of the art lecture. // *Hypertension.* -1989. -Vol. 13. -p. 658-667.
166. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. // *Circulation.* -2002. -Vol. 105. -p. 546.

167. Vlachopoulos C., Hirata K., O'Rourke M.F. Pressure-altering agents affect central aortic pressures more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients. // *Hypertension*. -2001. -Vol. 38. -p. 1456.
168. Wang H., Hu D. et al. Effect of long-acting isosorbide-5-mononitrate administration on large artery distensibility in patients with essential hypertension. // *Hypertens Res*. -2001. -Vol. 24, № 3. -p. 311-314.
169. Weeks J.R. The general pharmacology of prostacyclin PGI₂, (PGX): a new prostaglandin especially active on the cardiovascular system. // *Acta Biol. Med. Ger*. -1978. -Vol. 37, № 5-6. -p. 707-14.
170. Wiederhelm C.A., Woodbury J.W. et al. Pulsatile pressure on the microcirculation of frog's mesentery. // *Am. J. Physiol*. -1964. -Vol. 207. -p. 173–176.
171. Wilcox J.N., Subramanian R.R. et al. Expression of multiple isoforms of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. -1997. -Vol. 17. -p. 2479–2488.
172. Wilkinson I.B., Qasem A. et al. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. // *Circulation*. -2002. -Vol. 105. -p. 213.
173. Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Webb D.J. Pulse wave analysis and arterial stiffness. // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. -1998/ -Vol. 32, № 3. -p. 33-37.
174. Wilkinson I.B., Hall I.R. et al. Pulse-wave analysis. Clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. -2002. -Vol. 22. -p. 147.
175. Wong B.J., Wilkins B.W. et al. Nitric oxide synthase inhibition does not alter the reactive hyperemic response in the cutaneous circulation. // *J. Appl. Physiol*. -2003. -Vol. 95. -p. 504-510.
176. Yanagisawa M., Kurihawa H. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. // *Nature*. -1988. -Vol. 332. -p. 411–415.
177. Yasmin, Brown M.J. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. // *J. Med*. -1999. -Vol. 92. -p. 595-600.
178. Yoshioka T., Yared A. et al. In vivo influence of prostaglandin I₂ on systemic and renal circulation in the rat. // *Hypertension*. -1985. -Vol. 7, № 6 Pt. 1. -p. 867-872.
179. Zalba G., Josu G.S. et al. Oxidative stress in arterial hypertension. // *Hypertension*. -2001. -Vol. 38. -p. 1395.

ГЛАВА 3

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

3.1 Методы оценки функционального состояния мозгового кровообращения

В настоящее время известно, что формирование АГ не только связано с утратой адекватного контроля за состоянием сосудистого тонуса, но и ассоциируется с нарушением релаксационных свойств эндотелия (Clozel M., Kuhn H., Helti F., Baumgartner H.R., 1991). Высокий риск возникновения церебральных осложнений у больных с АГ исследователи связывают именно с формированием дисфункции эндотелия, препятствующей адекватной регуляции мозгового кровотока. Нарушение ауторегуляции церебральной перфузии является предиктором развития энцефалопатии и транзиторных ишемических атак. Доказано, что эндотелиальная дисфункция не только является непременным участником АГ, но и определяет ее поддержание и прогрессирование. Считается, что характерное для АГ повышение риска развития ИБС и мозговых инсультов во многом реализуется именно через дисфункцию эндотелия.

Головной мозг - один из главных органов-мишеней при ГБ. Головной мозг получает такое количество крови, какое необходимо для нормального функционирования независимо от состояния кровообращения в других частях тела, величины сердечного выброса и т. д. Почти 15% минутного объема крови в покое приходится на долю органа, масса которого составляет 2 % массы тела. Головной мозг потребляет 3-3,5 л кислорода в 1 мин. на 100г вещества, т.е. почти 20% всего кислорода, потребляемого организмом. Череп взрослого человека ригиден и головной мозг практически несжимаем, суммарный объем ткани головного мозга, спинномозговой жидкости и крови, находящейся во внутричерепных сосудах, почти постоянен. Тем не менее, кровоток в черепе может увеличиваться в результате расширения мозговых артерий. Небольшое увеличение объема головного мозга, вызываемое увеличением кровотока в результате расширения внутримозговых артерий, легко компенсируется незначительным сужением вен, в которых объем крови гораздо больше, чем в артериях. Одним из основных показателей перфузии головного мозга служит скорость мозгового кровотока, которая рассчитывается в миллилитрах в минуту на 100г вещества мозга. Скорость МК в разных участках головного мозга неодинакова. Прежде всего, это касается различий между серым и белым веществом больших полушарий головного мозга: скорости мозгового кровотока в этих

областях соотносятся как 3,0-3,5:1. Межполушарная асимметрия мозгового кровотока в покое в норме не выявляется. С возрастом скорость мозгового кровотока уменьшается, что объясняется атеросклеротическими изменениями артерий, снабжающих кровью головной мозг, а так же снижением метаболических потребностей головного мозга в процессе старения. С помощью различных методов были определены основные параметры мозгового кровообращения у человека. По данным литературы, общий мозговой кровоток колебался в среднем от 614 до 1236 мл/мин. Для головного мозга, весящего в среднем 1400 г, общий мозговой кровоток составляет в среднем 756 ± 98 мл/мин. В расчете на 100 г вещества скорость мозгового кровотока в покое, по данным разных исследователей, колеблется от 40 до 60 мл/мин. Скорость МК находится в прямой зависимости от величины перфузионного давления и обратно пропорциональна сопротивлению мозговых сосудов. При снижении регионарного МК до некоторого критического уровня возникает ишемия головного мозга с исходом в некроз. Этот критический уровень неодинаков для различных участков головного мозга. У человека критическая скорость МК, при которой появляется неврологическая симптоматика, составляет для серого вещества 15-29 мл/мин., т.е. примерно 30-40% от нормы. Величина АД непрерывно меняется на протяжении суток под влиянием разнообразных факторов окружающей обстановки по ходу нормальной жизнедеятельности. Несмотря на колебания системного АД в течение суток, скорость МК остается почти постоянной. В норме постоянство МК в условиях непрерывных изменений системного АД поддерживается благодаря механизму ауторегуляции. Под ауторегуляцией МК понимают внутренние механизмы, которые позволяют поддерживать скорость МК и обеспечение его кислородом на почти постоянном уровне независимо от изменений системной гемодинамики. В норме постоянная скорость МК сохраняется благодаря тому, что при снижении системного АД, а значит, и перфузионного давления, происходит расширение резистивных мозговых артерий. При повышении системного АД и перфузионного давления резистивные артерии головного мозга сужаются. У здорового человека значения среднего гемодинамического АД, в пределах которых действуют механизмы ауторегуляции МК, составляют 50-70 и 150-170 мм. рт. ст. соответственно.

Нижний предел ауторегуляции МК определяется как уровень среднего системного АД, ниже которого скорость МК начинает снижаться ниже оптимального уровня. Верхний предел ауторегуляции МК определяется как уровень среднего гемодинамического АД, при повышении которого скорость МК начинает возрастать. У лиц с нормальным АД при повышении среднего АД выше 130-170 мм рт.ст. высокое перфузионное давление может преодолеть сопротивление резистивных мозговых артерий. Возникает «силовая»

дилатация мозговых артерий, которая сопровождается резким возрастанием МК, отеком головного мозга и нарушением гематоэнцефалического барьера. В результате отека мозга МК может уменьшаться. У больных с нелеченной или плохо леченной ГБ нижний предел ауторегуляции составляет 113 ± 17 мм рт.ст., что достоверно выше, чем у больных без АГ. У больных, как с АГ, так и без нее нижний предел ауторегуляции примерно на 25% ниже среднего системного АД. Смещение нижнего предела ауторегуляции вправо означает, что у больных ГБ острая ишемия головного мозга возникает при более высоких значениях среднего системного АД. Клинически это проявляется тем, что у больных ГБ симптомы и признаки гипоперфузии головного мозга возникают при быстром снижении системного АД до такого уровня, который легко переносится больным без АГ. При хронической АГ повышается также верхний предел ауторегуляции МК. Это проявляется, в частности, тем, что больные ГБ гораздо легче, чем больные без артериальной гипертензии, переносят резкое повышение АД.

В качестве интегрального показателя адаптационных возможностей системы мозгового кровообращения рассматривается сосудисто-мозговая реактивность – способность сосудов мозга реагировать на изменяющиеся условия функционирования и оптимизировать кровоток соответственно этим условиям.

Суть понятия "реактивность сосудов мозга" заключается в возможности объективизации деятельности регуляторных механизмов, лежащих в основе управления мозговым кровообращением и обеспечивающих его функциональную устойчивость, что достигается применением специальных воздействий. Они должны быть дозируемыми по интенсивности и продолжительности, быстро предъявляемыми и снимаемыми, имитирующими естественные возмущения, испытываемые системой мозгового кровообращения в физиологических условиях, не обладать кумулятивным влиянием.

В поддержании мозгового гомеостаза на должном уровне важнейшее значение отводится реактивности сосудистой системы мозга, изучение которой является одним из основных путей выяснения степени его адаптивности. Наибольший интерес представляет определение ЦВР с помощью метода транскраниальной доплерографии (ТКДГ), так как показатели, полученные с помощью однотипных разнонаправленных тестов, применяемых в УЗДГ, являются самостоятельными объективными критериями выявления дисфункции мозгового кровообращения и характеризуют его резервно-адаптационные возможности в имеющихся условиях. Объективная оценка ЦВР производится с применением функциональных нагрузок, которые реализуются через различные контуры ауторегуляции (метаболический, миогенный и нейрогенный) и вычислением

коэффициентов реактивности, характеризующих степень согласованности параметров с условиями функционирования.

В клинической практике при проведении ТКДГ используют функциональные нагрузки двух типов:

1. Тесты химической природы (исследования метаболического контура ауторегуляции, обеспечивающего поддержание стабильности содержания газов (кислорода и углекислоты) в мозговой ткани при изменении газового состава крови), отражающие диапазон «подвижности» системы в ответ на изменение химизма крови, притекающей к головному мозгу, такие как: 1) гиперкапническая (ингаляция 4-8% карбогена, произвольная задержка дыхания, внутривенное введение 1 г диамокса); 2) гипокапнически-гипероксические (спонтанная гипервентиляция, ингаляция кислорода).

Гиперкапнические тесты приводят к реализации вазодилаторного резерва резистивных сосудов, вследствие чего в сосудистом бассейне снижается циркуляторное сопротивление, возрастает объемный кровоток, линейная скорость кровотока. Снижение напряжения углекислого газа в крови приводит к вазоконстрикции капиллярной сосудистой сети, повышению циркуляторного сопротивления, снижению объемного кровотока.

Для создания гиперкапнии используются разные методики. Ингаляция 4-8% CO_2 до последнего времени считалась "золотым стандартом" для оценки реактивности. В качестве альтернативы ингаляционной нагрузке применяют методику «дыхания в замкнутом контуре» с постоянным введением кислорода со скоростью 1 л/мин. Основным преимуществом этих нагрузок является то, что CO_2 – естественный информационный переносчик в сосудистой системе мозга, тест кратковременный, насыщение крови газом наступает быстро, реакция сосудов детерминирована. Недостатки состоят в том, что по достижении состояния гиперкапнии обследуемый начинает испытывать неприятные ощущения нехватки воздуха, прилива крови к голове; возникают неспецифические реакции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, что может маскировать реакцию.

В связи с необходимостью технического обеспечения ингаляционной нагрузки в последнее время для оценки реакции резистивных сосудов на гиперкапнию используют пробу с произвольной задержкой дыхания (на обычном вдохе, на глубоком вдохе, на выдохе, после интенсивного вдоха-выдоха) или гиповентиляцией. Сосудистая реакция наступает в течение 20–30 секунд апноэ за счет накопления эндогенного углекислого газа в условиях временного прекращения вентиляции.

При оценке реактивности первоначально проводят регистрацию ЛСК в покое в интересующих артериях (в положении обследуемого лежа). На последних этапах нагрузки

проводят повторную регистрацию максимальных значений ЛСК. В том случае, когда для расчета индекса реактивности необходима информация о конкретном уровне насыщения CO_2 , используют капнографы для оценки pCO_2 в выдыхаемом воздухе, которое коррелирует с pCO_2 в крови.

Простым в исполнении, позволяющим получить сопоставимые данные является проба с внутривенным введением 1г ацетазоламида. Действие ацетазоламида не уступает по эффективности углекислому газу и вызывает повышение ЛСК в артериях мозга на 35–42%. Основными недостатками теста являются необходимость внутривенной инъекции и отсроченный на 15–20 минут пик реакции.

Приведенные функциональные нагрузочные стимулы хорошо воспроизводимы и сопоставимы между собой, что позволяет каждому исследователю выбрать оптимальный тип нагрузки, исходя из потребностей.

Гипокапния, достигаемая путем спонтанной или индуцированной гипервентиляции, приводит к сужению резистивных сосудов, повышению сосудистого сопротивления, снижению мозгового кровотока и ЛСК в базальных артериях на 40–55%. Зависимость ЛСК от pCO_2 , также как и при гиперкапнии, имеет экспоненциальную зависимость и для расчета индекса реактивности необходимо использовать минимальное стационарное значение ЛСК. Средняя продолжительность гипервентиляции, достаточная для выявления реакции составляет 25–30 сек. По результатам функциональных проб рассчитывают индексы реактивности - количественные характеристики состояния системы регуляции мозгового кровообращения:

- коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку (рассчитывается по результатам любых тестов с ингаляцией CO_2 , задержкой дыхания, введением ацетазоламида) :
- индекс реактивности на гиперкапническую нагрузку
- индекс реактивности на гипокапническую нагрузку
- индекс вазомоторной реактивности (Ringelstein E.V.et al., 1988).

2. Тесты физической природы (исследование миогенного и нейрогенного контура ауторегуляции, обеспечивающих восстановление исходного уровня показателей мозгового кровотока в ответ на физические стимулы), такие как: ортостатическая, антиортостатическая нагрузки, проба Вальсальвы, тест компрессии общей сонной артерии тест индуцированной нефармакологической гипотензии. Функциональные тесты физической природы вызывают реакцию системы регуляции мозгового кровообращения (первоначально преимущественно по миогенному контуру и, вероятно, по нейрогенному за счет барорецепторного аппарата), которая направлена на восстановление исходного

уровня показателей мозгового кровотока. Проба Вальсальвы, орто- и антиортостатические нагрузки не лишены целого ряда недостатков (трудности дозирования, ярко выраженный индивидуальный уровень чувствительности, определяющейся степенью тренированности и др.), обуславливающих их ограниченное применение. В связи с этим для оценки функционирования миогенного механизма регуляции мозгового кровотока в последнее время используют компрессионный тест и тест с применением нитроглицерина.

По результатам реакций на функциональные нагрузочные тесты выделяют следующие типы:

- 1) однонаправленная положительная реакция - симметричный адекватный ответ на нагрузку;
- 2) разнонаправленная - положительная реакция на одной, сниженная или парадоксальная на противоположной стороне;
- 3) однонаправленная отрицательная реакция - двусторонний сниженный или инвертированный ответ.

Широко используются вазодилататорные гиперкапнические пробы в ангионеврологии, нейрохирургии, для оценки церебральной гемодинамики, так как при острой и хронической ишемии мозга происходит снижение реактивности именно на гиперкапническую нагрузку, что отражает ограничение функционального резерва. Снижение показателей в два и более раза, как правило, свидетельствует об органическом поражении мозга или его сосудистой системы (Семенютин В.Б, Свистов Д.В.,2005). Гиперкапническая нагрузка, влияя преимущественно на метаболический механизм ауторегуляции, приводит в норме к дилатации в основном мелких артерий мозга, к падению периферического сопротивления и, следовательно, к увеличению ЛСК. Маркерами выраженного снижения вазодилататорного резерва являются: наличие клинических признаков экстрапиримидного и/или псевдобульбарного синдрома, окклюзирующего поражения экстра- и интракраниальных артерий, а также деформаций магистральных артерий головы, очаговых (лакунарных) и диффузных (лейкоареоз) изменений вещества головного мозга, гипертрофии левого желудочка, ИБС. Пациенты с цереброваскулярной патологией на фоне АГ, у которых имеются перечисленные маркеры нарушения цереброваскулярной реактивности, составляют группу высокого риска церебральных гипоперфузионных осложнений вследствие избыточного снижения АД при антигипертензивной терапии. При стенозе внутренней сонной артерии (ВСА), реактивность на эту пробу на стороне стеноза достоверно ниже, чем на контралатеральной стороне. Однако при увеличении степени стеноза >50% реактивность становится парадоксальной, сосуды на стороне закупорки реагируют лучше. Физиологический смысл

этой пробы состоит в том, что хорошая реактивность сосудов в отношении гиперкапнии свидетельствует о больших потенциальных возможностях церебрального русла (стабильный тип реакции). Нестабильный тип реакции – это низкая реактивность сосудов в отношении гиперкапнии и декомпенсированный тип – при значительной асимметрии реактивность значения не имеет. Т.е. цереброваскулярная реакция на гиперкапнию может определить гемодинамическую значимость поражения и коллатеральную резервную емкость мозговых сосудов, что важно при необходимости уточнения показаний к хирургическому лечению окклюзионных поражений сонных артерий и выработки тактики. Таким образом, оценка вазодилаторного резерва при атеросклеротическом поражении ВСА играет большое значение для оценки риска развития НМК и уточнения показаний к оперативному лечению (Д.Ю. Бархатов, Д.Н. Джибладзе, Ю.М.Никитин,1994). Кроме того, показатели ЦВР по метаболическому контуру использовали Фарахутдинов Р.Х., Хасанова Д.Р., 2005, для ранней диагностики синдрома вегетативной дисфункции.

Д.Д.Молоков, Е.М. Бурцев, 1996, провели исследование констриктивных реакций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией с применением функциональных нагрузочных проб, направленных на различные механизмы регуляции мозгового кровообращения – миогенного, метаболического, нейрогенного. Они доказали зависимость выраженности гиперконстрикторных реакций и степени развития атеросклероза у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, у которых мозговой кровоток изначально снижен. У здоровых людей цереброваскулярные гиперконстрикторные реакции являются вариантом вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения их деятельности. При отсутствии органических изменений сосудов и высоких исходных параметрах интенсивности мозгового кровообращения, а также значительных возможностях его компенсации, эти реакции не вызывают ишемических поражений головного мозга. У больных ДЭ эти реакции, возникающие в различных жизненных ситуациях, приводят к его дополнительному уменьшению и ишемии мозга (Д.Д.Молоков, Е.М. Бурцев,1996). Снижение реакции на гипокапническую нагрузку отмечается при патологическом артериовенозном шунтировании, характерном для артериовенозных мальформаций головного мозга, (Семенютин В.Б, Свистов Д.В.,2005). Сидорко М.В., Смирнов К.В., 2000г., была предложена проба с физической нагрузкой у больных с гипертонической болезнью и выявлено снижение реактивности мозговых артерий у больных ГБ на эту нагрузку. Физическая нагрузка не оказывала влияния на индексы церебрального сосудистого сопротивления у больных ГБ II-III ст., тогда как у здоровых и больных ГБ Iст отмечалось их существенное повышение.

Отсутствие прироста индексов сосудистого сопротивления церебральных артерий в ответ на физическую нагрузку у больных ГБ II-III ст. свидетельствует о нарушении их констрикторной реакции и поломке механизма ауторегуляции мозгового кровообращения, что снижает толерантность церебральных сосудов к повышению перфузионного давления.

При исследовании скоростных характеристик по экстра- и интракраниальным артериям у больных при хроническом цереброваскулярном заболевании с неуклонно прогрессирующим атеросклеротическим процессом выявлена депрессия кровотока изначально по артериям вертебробазилярного бассейна, что предшествовало нарастанию симптомов органического поражения нервной системы, и в подавляющем большинстве прослеживалось соответствие локализации неврологической симптоматики бассейну сниженных скоростных параметров. Эта закономерность была более выраженной во II ст. ДЭ. В III ст. ДЭ ЛСК снижалась практически во всех интракраниальных сосудах (А.Г. Назиян, Т.Е. Шмидт, 2001, Иванов Ю.С., Семин Г.Ф., 1996). Евстигнеев В.В., Юршевич Е.А., 2002г, у больных с ДЭ, перенесших ИМ, также отмечали снижение скоростей кровотока в вертебробазилярном бассейне и возрастание асимметрии кровотока по средней мозговой артерии (СМА) и при прогрессировании хронической ишемии мозга.

При комплексной оценке состояния сонных артерий у пациентов с АГ в зависимости от степени риска церебральных осложнений была выявлена тенденция к снижению скоростных параметров кровотока общих и внутренних сонных артерий (гиперэластоз средней оболочки в сочетании с гибелью миоцитов и выраженным склерозом, определяющих снижение эластичности стенки и расширение просвета сосуда). Рост числа стенозов объясняется, вероятно, очаговой мышечной или циркуляторной мышечно-эластической гиперплазией интимы сосудов с последующим развитием фиброза и нарушением целостности внутренней оболочки при длительном и тяжелом течении АГ. Весь комплекс структурных изменений внутренней эластической мембраны и эластического каркаса средней оболочки с ее склерозом приводят к удлинению и развитию извитости сонных артерий на экстракраниальном уровне, как компенсаторной реакции сосудов на повышение внутрисосудистого давления. Увеличение доли сочетанных поражений сонных артерий (стеноз и извитость) по мере прогрессирования АГ чаще сопровождается неврологической симптоматикой различной степени выраженности со значительным увеличением риска развития острых нарушений церебральной гемодинамики (Тюрина О.В., Волкова И.И. Кривошапкин А.Л., 2005). Волкова И.И., Головина О.В., 2005г. при исследовании больных ИБС и ГБ, отмечают, что у больных ИБС снижение скоростных характеристик больше чем у больных ГБ I-II ст.

невысокого риска, преобладание констрикторных реакций отмечено у больных ИБС, более выраженное снижение цереброваскулярной реактивности у больных ГБ.

Также отмечено выраженное снижение реактивности СМА и функционального перфузионного резерва мозгового кровообращения уже на ранних стадиях ГБ, наличие нехарактерной для здоровых корреляции между величиной АД и скоростью кровотока в СМА. Коллатеральный резерв мозгового кровообращения страдает в меньшей степени.

Основными факторами, определяющими прогрессирующее снижение цереброваскулярной реактивности с указанными морфологическими изменениями мелких сосудов, является тяжесть и длительность заболевания, нарушение суточного ритма АД. При нормальной (10-20%) или умеренно сниженной (0-10%) ночной редукции АД реактивность церебральных сосудов существенно не нарушалась, в то время как у больных с избыточным снижением (более 20%) или повышением АД в ночные часы церебральные сосуды в значительной степени более гипореактивны. К дополнительным отягощающим факторам, усугубляющим гипореактивность сосудов мозга, относятся возраст старше 60-ти лет, наличие окклюзирующего поражения экстра – и/или интракраниальных артерий. Цереброваскулярная реактивность зависит от наличия и особенностей предшествующей антигипертензивной терапии. Показатели цереброваскулярной реактивности у ранее нелеченных больных достоверно ниже, чем у пациентов, получавших лечение. Более того, показатели реактивности сосудов мозга у пациентов, принимавших пролонгированные гипертензивные препараты, сопоставимы с таковыми у здоровых лиц. Напротив, нерегулярное лечение короткодействующими препаратами ассоциируется с особенно выраженными нарушениями реактивности церебральных сосудов, так как данные средства вызывают дополнительное увеличение вариабельности АД (Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фоякин А.В, 2001).

У здоровых людей имеет место возрастное снижение цереброваскулярной реактивности с $81,4 \pm 12,9\%$ у лиц моложе 40 лет до $58,2 \pm 11,7\%$ у лиц старше 60 лет. При этом показатели асимметрии ЛСК и пульсового кровенаполнения мозга могут колебаться в пределах возрастной нормы (10-15%). Степень атеросклеротического поражения мозговых сосудов и сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции прогрессивно возрастает после 50 лет, однако кровоток при этом остается практически стабильным на уровне, который обеспечивает нормальную функцию головного мозга. Это свидетельствует о существовании механизмов, обеспечивающих циркуляторный гомеостаз мозга, т.е. функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения.

Цереброваскулярные осложнения во многом определяют судьбу больных ГБ, являясь важнейшей причиной стойкой утраты трудоспособности и летального исхода.

Сосудисто-мозговая реактивность рассматривается в качестве интегрального показателя адаптационных возможностей системы мозгового кровообращения, способности сосудов мозга реагировать на изменяющиеся условия функционирования и оптимизировать кровотоки соответственно этим условиям. Остается неясным вопрос о взаимосвязи функциональных и структурных изменений, а также степени выраженности эндотелиальной дисфункции внутримозговых и периферических артерий у больных гипертонической болезнью.

Метод УЗДГ позволяет оценить тонус и реактивность артерий мозга. Под тонусом сосуда понимают непрерывно поддерживаемую определенную степень сократительной активности стенки сосуда, противостоящую давлению крови, растягивающему сосуд. Тонус сосуда не является самостоятельной величиной и зависит от многих факторов. Способность артерий к изменению тонуса в ответ на определенный стимул, т.е. способность сосуда менять свой диаметр в ответ на изменение внешней среды, называется цереброваскулярной реактивностью. Для периорбитальной доплерографии использовали датчики 4 МГц в постоянном режиме. Локация глазничной артерии осуществлялась через орбитальное окно. Непосредственно после выхода из кавернозного синуса внутренняя сонная артерия отдает первую глазничную ветвь, переднюю и среднюю мозговую артерии. Интерес к глазничной артерии связан с ее анатомическими особенностями, так как она является единственной конечной ветвью внутренней сонной артерии, которую можно использовать для холодовой пробы и также как и для других функциональных проб. Исследование параметров УЗДГ глазничных артерий было проведено на аппарате ACUSON исходно и в ходе выполнения функциональных проб. При сканировании через орбитальное окно датчик помещали на закрытое веко, предварительно нанеся обильное количество геля (чтобы получить хороший контакт). При локации глазничной артерии на глубине 25-45мм в норме регистрируется антеградный кровоток, имеющий характерную импульсную волновую форму, типичную для внутричерепных сосудов.

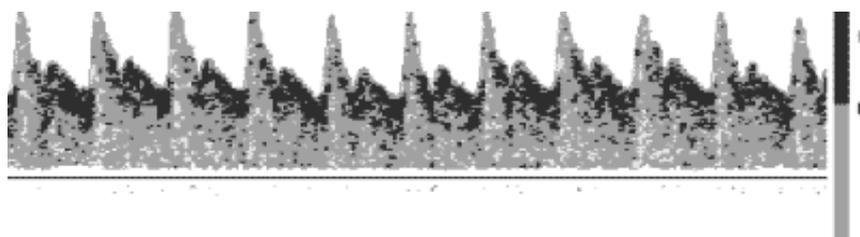


Рисунок 21 – Допплерограмма глазничной артерии

Математическая обработка доплерограммы дает целый ряд диагностических критериев. К ним относятся:

Mmax (м/с) - максимальная систолическая амплитуда, отражающая наибольшую систолическую скорость кровотока в точке локации. Это жестко регулируемый показатель, который остается стабильным даже при значительном изменении АД.

Mmin (м/с) - максимальный диастолический пик, отражающий максимальную диастолическую скорость в данной точке.

Tамх - средняя скорость кровотока в точке локации.

IR - индекс циркуляторного сопротивления (индекс Пруселло), рассчитывается по формуле:

$$IR = (M_{max} - M_{min}) / M_{max}$$

Увеличение этого индекса указывает на повышение циркуляторного сопротивления, а снижение его на снижение периферического сопротивления в бассейне лоцируемой артерии.

PI - индекс пульсации, характеризующий циркуляторное сопротивление в бассейне лоцируемой артерии, рассчитывается по формуле:

$$PI = (M_{max} - M_{min}) / T_{амх}$$

Этот индекс характеризует упруго-эластические свойства артерий. Уменьшение максимальной диастолической скорости кровотока или интегральной скорости приводит к увеличению этого показателя, указывая на увеличение циркуляторного сопротивления.

Для оценки ауторегуляции мозгового кровообращения вычислялся коэффициент Пирсона для оценки корреляции показателей ЛСК в глазничной артерии и артериального давления в состоянии покоя: САД/*Tамх*, САД/*Mmax* САД/*Mmin*.

В ходе проведения холодовой пробы оценивались показатели *Mmax*, *Mmin*, *Tамх*, *IR*, *PI* исходно и через 3 мин. после аппликации льда в течение 2 мин. на область орбиты и периорбитального пространства. В основе проведения холодовой пробы лежит реакция реактивной гиперемии, тестирующим ишемическим стимулом является холодовое воздействие. Эта проба исследует дилатационный цереброваскулярный потенциал в фазу эндотелий-зависимой дилатации, вызванной поток-зависимым высвобождением из эндотелия вазорелаксирующих субстанций. По результатам пробы рассчитывался индекс реактивности:

$$ЭЗВД = (T_{амх\ холодовая} - T_{амх\ исходная}) / T_{амх\ исходная} \times 100\%$$

2) Оценка эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНВД) глазничной артерии.

Данная методика практически применяется для оценки дилатационного потенциала глазничной артерии. Тест-нагрузка с нитроглицерином обладает двунаправленным действием на систему регуляции мозгового кровообращения. С одной стороны, за счет влияния на церебральную гемодинамику (уменьшение венозного возврата к сердцу,

уменьшение сердечного выброса), а с другой, за счет прямого эндотелий-независимого действия на артерии среднего калибра. Использование нитроглицерина приводит к максимальному расширению глазничной артерии, и достигнутая дилатация может быть расценена как эталонная, т.е. максимально возможная для данного пациента.

После получения исходных данных: M_{max} , M_{min} , $T_{амх}$, IR , PI , больной принимал нитроглицерин в дозе 0,25 мг сублингвально, через 3 - 5 мин. оценивалась динамика этих показателей, и рассчитывался индекс реактивности:

$$ЭНВД = (T_{амх}_{нитрогл.} - T_{амх}_{исходная}) / T_{амх}_{исходная} \times 100\%.$$

3) Оценка метаболического контура цереброваскулярной реактивности.

Для оценки функционального резерва мозгового кровообращения были использованы разнонаправленные тесты химической природы, исследующие метаболический контур ауторегуляции, отражающие диапазон «подвижности» системы в ответ на изменение химизма крови, притекающей к головному мозгу: гиперкапнический и гипервентиляционный тесты. Исходно оценивались M_{max} , M_{min} , $T_{амх}$, IR , PI . Затем оценивались динамика этих показателей в ходе функциональных проб. Гиперкапническая проба проводилась с задержкой дыхания на 30 сек., с оценкой указанных показателей через 3 мин. (в период максимальной дилатации). Гипервентиляционная проба осуществлялась путем форсированного дыхания в течение 30 сек. и оценкой данных показателей сразу после прекращения пробы, в период снижения напряжения углекислого газа в крови и максимальной вазоконстрикции сосудистой сети.

По результатам проб оценивались следующие индексы: $Kp + CO_2$ - индекс реактивности гиперкапнический:

$$Kp + CO_2 = (T_{амх} + CO_2 - T_{амх}_{исходная}) / T_{амх}_{исходная} \times 100\%;$$

$Kp - CO_2$ индекс реактивности гипервентиляционный:

$$Kp - CO_2 = (T_{амх} - CO_2 - T_{амх}_{исходная}) / T_{амх}_{исходная} \times 100\%;$$

ИЦВР (индекс цереброваскулярного резерва), позволяющий судить о выраженности адаптационных реакций и степени компенсаторных возможностей гемодинамики сосудов мозга, рассчитывался по формуле:

$$ИЦВР = (T_{амх} + CO_2 - T_{амх} - CO_2) / T_{амх} * 100.$$

3.2 Цереброваскулярная дисфункция при гипертонической болезни

В исследование включено 122 человека в возрасте 35 – 69 лет, 68 мужчин и 54 женщин. Из них 21 человек имели гипертоническую болезнь I стадии (группа 1), средний возраст $42,56 \pm 1,41$ лет. Длительность АГ составила в среднем $4,82 \pm 0,68$ лет. Средние

значения систолического и диастолического артериального давления были соответственно $140,00 \pm 5,50$ и $84,00 \pm 2,14$ мм рт.ст. ИМТ составил в этой группе $30,82 \pm 1,58$. Группа 2 состояла из 32 больных гипертонической болезнью II стадии, средний возраст $54,71 \pm 1,90$. Длительность АГ составила в среднем $10,82 \pm 1,14$ лет. Средние значения систолического и диастолического артериального давления были соответственно $144,33 \pm 3,86$ и $95,71 \pm 1,80$ мм рт.ст. ИМТ составил в этой группе $28,69 \pm 1,16$. Группа 3 состояла из 49 больных гипертонической болезнью III стадии, средний возраст $57,88 \pm 1,53$. Длительность АГ составила в среднем $20,86 \pm 1,55$ лет. Средние значения систолического и диастолического артериального давления были соответственно $148,26 \pm 3,46$ и $98,29 \pm 1,39$ мм рт.ст. ИМТ составил в этой группе $28,15 \pm 0,73$. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц в возрасте от 35 до 60 лет (средний возраст $54,74 \pm 1,90$ лет), из них 11 мужчин и 9 женщин. Средние значения систолического и диастолического артериального давления были соответственно $120,30 \pm 3,48$ и $75,50 \pm 2,73$ мм рт.ст. ИМТ составил в этой группе $26,05 \pm 0,53$.

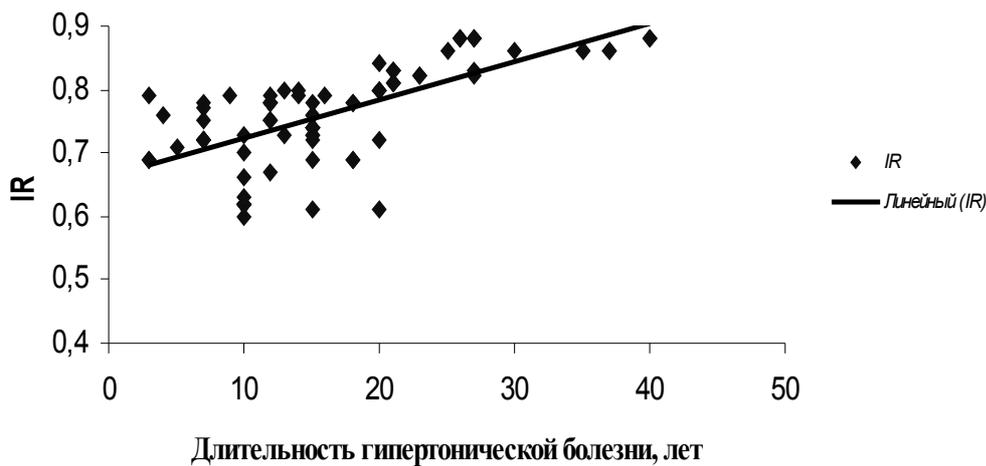
Фоновые показатели УЗДГ глазничной артерии у здоровых и больных ГБ I ст. достоверно не отличались (таб.№1). При ГБ I стадии M_{max} , M_{min} , $T_{амх}$ достоверно не отличались от группы здоровых. В группе больных ГБ II ст. скорости кровотока глазничной артерии были ниже, чем в группе ГБ I ст.: M_{max} на 13% ($p < 0,05$), M_{min} на 29% ($p < 0,01$), $T_{амх}$ на 13% ($p < 0,05$). В группе больных ГБ III ст. скорости кровотока глазничной артерии были ниже, чем в группе ГБ II ст.: M_{min} на 30% ($p < 0,02$), $T_{амх}$ на 25% ($p < 0,001$). В большей степени снижалась диастолическая скорость по мере прогрессирования ГБ, что связано с развитием вазоконстрикторных процессов и структурным изменением глазничных артерий в II - III стадиях ГБ. Так при вазоконстрикции возрастает периферическое сосудистое сопротивление, что затрудняет отток крови в диастолу и диастолическая скорость падает. Таким образом, на ранних стадиях ГБ скорости кровотока сохранены, прогрессивное снижение линейных скоростей кровотока по глазничным артериям наблюдалось у больных ГБ II - III ст., что связано с развитием вазоконстрикторных процессов и ремоделированием артерий. IR , PI достоверно не изменялись при I стадии гипертонической болезни, достоверное увеличение резистивных индексов наблюдалось по мере прогрессирования ГБ в зависимости от стадии заболевания, что свидетельствует о сохранении нормального тонуса глазничной артерии на ранних стадиях ГБ и прогрессивном увеличении тонуса, увеличении периферического сопротивления по мере утяжеления заболевания. В группе больных ГБ II ст. IR был выше, чем в группе ГБ I ст. на 7% ($p < 0,05$). В группе больных ГБ III ст. IR был выше на 13% ($p < 0,001$), а PI на 41% ($p < 0,001$) чем в группе ГБ II ст.

Исходные параметры УЗДГ глазничной артерии в группе здоровых и больных гипертонической болезнью (M±m)

	M max, м/с	M min, м/с	IR	Tamx, м/с	PI
Контроль (n=20)	0,44±0,01	0,14±0,01	0,67±0,02	0,23±0,01	1,29±0,05
ГБ I ст. (n=21)	0,43±0,01	0,14±0,01	0,69±0,01	0,23±0,01	1,34±0,07
ГБ II ст. (n=32)	0,38±0,02*	0,10±0,01***	0,73±0,02*	0,20±0,01*	1,44±0,06*
ГБ III ст. (n=49)	0,36±0,02****	0,07±0,01****	0,82±0,01****	0,15±0,01****	2,02±0,07****

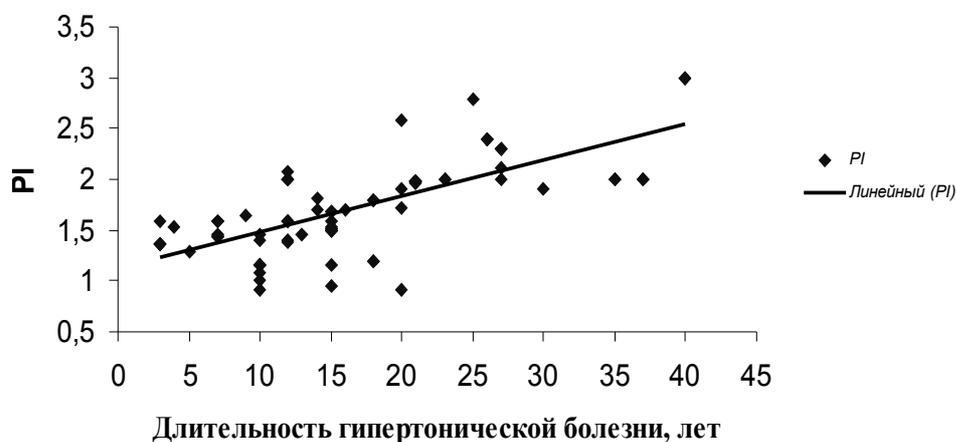
Достоверность: отличие от группы контроля- p< *0,05 ** 0,02 ***0,01 ****0,001.

Фоновые параметры УЗДГ глазничной артерии зависели от возраста: M min ($r = -0,46$, $p < 0,01$), Tamx ($r = -0,34$, $p < 0,02$), IR ($r = 0,32$, $p < 0,02$), PI ($r = 0,27$, $p < 0,02$), от длительности ГБ: IR, ($r = 0,41$, $p < 0,01$), PI ($r = 0,45$, $p < 0,01$), что свидетельствует о вкладе этих параметров в процесс ремоделирования глазничных артерий. Зависимость исходных параметров от пола не выявлена. О сохранении механизма ауторегуляции мозгового кровотока в группах контроля и больных ГБ I – II ст. свидетельствовало отсутствие значимой коррелятивной связи линейных скоростей кровотока в глазничной артерии и систолического артериального давления в состоянии покоя. В группе больных ГБ III стадией САД коррелировала с Mmax ($r = 0,42$, $p < 0,01$), Tamx ($r = 0,59$, $p < 0,01$), Mmin ($r = 0,61$, $p < 0,01$), что свидетельствует о нарушении механизма мозгового кровотока и согласуется с данными литературы. Отсутствие значимых коррелятивных связей между показателями церебрального и центрального кровообращения при исследовании магистральных артерий головного мозга у здоровых и больных гипертонической болезнью невысокого риска было отмечено Novak V. et al 1998, Куликовым В.П., Дорониным Н.Л., 1999. Сидорко М.В., 2005 г., выявил связь между параметрами мозговой и церебральной гемодинамикой у больных гипертонической болезнью высокого риска, что указывает на нарушение автономности регуляции мозгового кровообращения.



$$r = 0,41, \quad p < 0,01$$

Рис.4. Корреляционная зависимость PI от
 Рисунок 21 – Корреляционная зависимость IR от длительности ГБ
 длительности гипертонической болезни (n=102)



$$r = 0,45, \quad p < 0,01$$

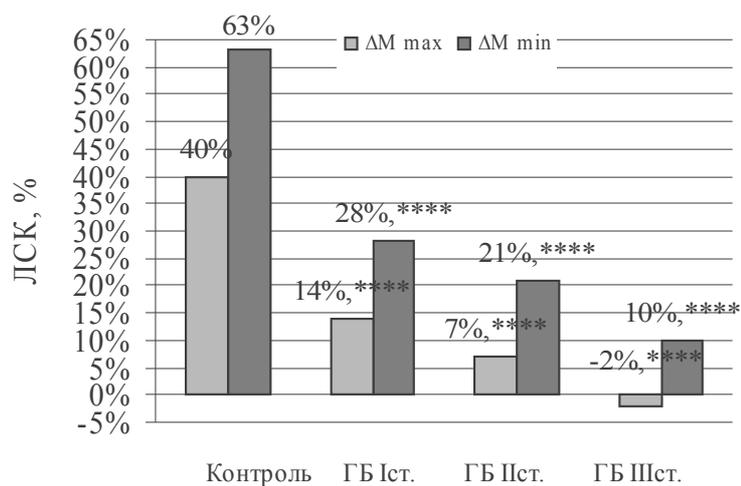
Рисунок 22 – Корреляционная зависимость PI от длительности ГБ

Таким образом, при исследовании фоновых характеристик кровотока глазничной артерии методом УЗДГ, можно сделать вывод, что у больных гипертонической болезнью на ранних стадиях (ГБ I стадия) сохранен нормальный тонус артерий и эластические свойства. По мере прогрессирования гипертонической болезни, во II – III стадии, снижаются упруго-эластические свойства артерий, повышается их тонус и возрастает региональное сопротивление, усиливаются вазоконстрикторные процессы, что сопровождается прогрессирующими структурными изменениями (ремоделированием). Ремоделирование артерий зависит от длительности АГ и наличия осложнений - ИМ и ОНМК. На поздних стадиях ГБ возникает коррелятивная связь между величиной систолического артериального давления и скоростью кровотока в глазничной артерии, что свидетельствует о «срыве» механизма ауторегуляции.

Следующим этапом нашего исследования была оценка эндотелий-зависимой дилатации глазничной артерии. ЭЗВД изучалась в ходе проведения холодовой пробы. Данное исследование представляет интерес в связи с возможностью проведения пробы на одной из конечных ветвей внутренней сонной артерии - глазничной артерии, так как, в связи с анатомическими особенностями, она является единственной ветвью, которую можно использовать для данного теста. В основе проведения холодовой пробы лежит реакция реактивной гиперемии, тестирующим ишемическим стимулом является холодовое воздействие. При холодовом воздействии происходит выброс катехоламинов в синапсах, что приводит к увеличению ЧСС на 10-30%. Катехоламины увеличивают скорость кровотока у здоровых людей, стимулируя β_1 -рецепторы. Параллельная стимуляция β_2 -рецепторов и в последующем α_2 -рецепторов приводит к высвобождению NO, что ведет к смене вазоконстрикции на вазодилатацию (Nabel E., 1988). При прекращении воздействия холода происходит смена вазоконстрикции на вазодилатацию всех типов сосудов, в том числе и микрососудов, с постишемическим увеличением скоростей кровотока (около 4 минут) до восстановления к исходному уровню. Увеличение напряжения сдвига в ответ на увеличенный кровоток, является универсальным стимулом для всех типов кровеносных сосудов. В ответ на увеличенный кровоток происходит увеличение напряжения сдвига на эндотелии с выработкой им вазодилатирующих веществ: преимущественно оксида азота и простаглицлина (Kilbom A., Wennmalm A., Engelke K.A., Halliwill J.R. et al., Farouque H.M., 2003). Однако измененный эндотелий не может ответить адекватным выбросом NO.

Параметры УЗДГ глазничной артерии измерялись исходно и через 3 мин. после аппликации льда в течение 2 мин. на область орбиты и периорбитального пространства. По результатам пробы рассчитывался индекс реактивности, ЭЗВД и оценивалась динамика показателей через 3 мин. после холодового воздействия: M_{max} , M_{min} , T_{max} ,

В группе контроля наблюдалось увеличение линейных скоростей кровотока: ΔM_{max} 40 %, ΔM_{min} 63 % ($p < 0,001$). В большей степени увеличивалась максимальная диастолическая скорость кровотока M_{min} , что является следствием хорошего резерва цереброваскулярной дилатации (чем меньше сопротивление кровотоку дистальнее места измерения, тем больше диастолическая скорость). Увеличивалась средняя скорость кровотока (ΔT_{max}) в группе контроля на 60% (ЭЗВД), ($p < 0,001$). IR в группе контроля снизился на 10%, ($p < 0,05$), PI на 15%, ($p < 0,05$), свидетельствуя о небольшом снижении регионального сопротивления и тонуса артерий (рис. 23, 24).



Достоверность в сравнении с группой контроля: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; **** $p < 0,001$

Рисунок 23 – Динамика ЛСК глазничной артерии в ходе холодной пробы

У больных гипертонической болезнью I стадии ЛСК увеличивались в меньшей степени по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$): ΔM_{\max} 14 % ($p < 0,02$), ΔM_{\min} 28 % ($p < 0,05$), (рис.23). ЭЗВД (ΔT_{\max} , %) была достоверно ниже и составила 25%, ($p < 0,001$), что более чем в 2,5 раза меньше чем в группе контроля. IR, PI, IR_{хол.}, PI_{хол.} достоверно не отличались от группы здоровых людей. То есть, на фоне нормального исходного тонуса сосудов и отсутствия структурных изменений сосудистой стенки, сохранении упруго-эластических свойств артерий, наблюдается выраженная дисфункция эндотелия церебральных артерий на ранних стадиях ГБ.

У больных ГБ II, III ст. IR, PI в ходе холодной пробы достоверно не изменялись, т.е. отсутствовало снижение регионального сопротивления и снижение тонуса артерий, в отличие от группы здоровых и больных ГБ I стадии, что свидетельствует о снижении упруго-эластических свойств и ремоделировании артерий.

У больных гипертонической болезнью II стадии в ходе обсуждаемой пробы в существенно меньшей степени увеличивались скорости кровотока: M_{\max} , M_{\min} . ЭЗВД была существенно ниже - 13 % ($p < 0,05$), что в 2 раза меньше чем в группе больных ГБ I стадии ($p < 0,001$). Таким образом, у больных ГБ II стадии по сравнению с больными ГБ I стадии, в ходе холодной пробы наблюдался меньший прирост скоростей кровотока по глазничной артерии и более выраженное снижение ЭЗВД, что свидетельствует о прогрессивном снижении вазодилаторной функции эндотелия и снижении эластичности артерий.

В группе больных ГБ III ст. в фазе гиперемии холодной пробы, в отличие от здоровых и больных ГБ I и II ст., практически отсутствовало увеличение скоростей кровотока по глазничной артерии. ЭЗВД составила всего 3%, т.е. практически

отсутствовала, в 4 раза меньше чем у больных ГБ II стадии, ($p < 0,001$). Кроме того у 20%, наблюдалась патологическая вазоконстрикция.



Достоверность в сравнении с группой контроля: * $p < 0,05$; ** 0,02; ***0,01; ****0,001

Рисунок 24 – ЭЗВД глазничной артерии. Динамика ΔT_{amx} , (%) в ходе холодовой пробы

ЭЗВД коррелировала с длительностью ГБ ($r = -0,49$, $p < 0,01$) (рис.24), со степенью ремоделирования артерий: IR, ($r = -0,56$, $p < 0,01$) PI, ($r = -0,50$, $p < 0,01$); со степенью ремоделирования сонных артерий – КИМ ($r = 0,30$, $p < 0,02$), с наличием факторов риска в анамнезе ОНМК ($r = -0,49$, $p < 0,01$). ЭЗВД была ниже у нелеченных больных.

Таким образом, у больных гипертонической болезнью на ранних стадиях заболевания, еще при отсутствии структурных изменений и сохранении упруго-эластических свойств артерий, возникает снижение эндотелий – зависимой вазодилатации церебральных артерий, что приводит к снижению вазодилаторного цереброваскулярного потенциала.

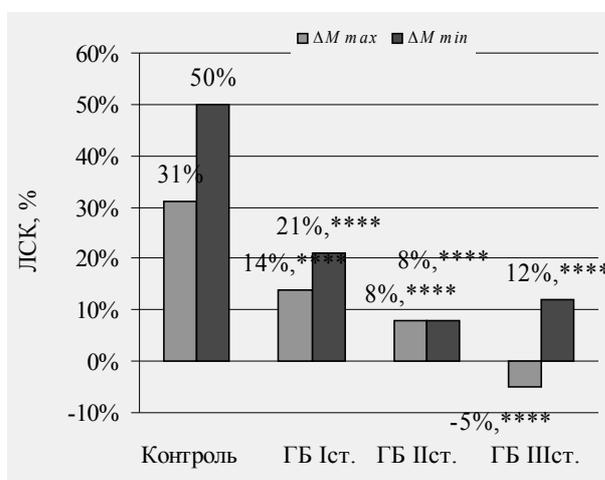
Следующим этапом нашего исследования была оценка функционального резерва мозгового кровообращения с помощью разнонаправленных тестов химической природы, исследующие метаболический контур ауторегуляции, отражающие диапазон «подвижности» системы в ответ на изменение химизма крови, притекающей к головному мозгу: гиперкапнический и гипервентиляционный тесты. Их использование для характеристики нарушений мозговой гемодинамики достаточно широко отражено в литературе (Rengelstein E.B. et al., 1988, Schregel W. et al., 1989, De Witt I. et al., 1993, Кунцевич Г.И., 1996, Куликов В.П., Доронина Н.Л., 1999, Poulin M.J. et al., 1999)

Гиперкапническая нагрузка, влияя преимущественно на метаболический механизм ауторегуляции, приводит в норме к дилатации в основном мелких артерий мозга, к падению периферического сопротивления и, следовательно, к увеличению ЛСК (Lindgaard K.-F. et al., 1986, Е.И. Гусев, Л.И. Пышкина, 1994). Физиологический смысл

этой пробы состоит в том, что хорошая реактивность сосудов в отношении гиперкапнии свидетельствует о больших потенциальных возможностях церебрального русла (Bullock, Faccenda F., Aaslid R., Furst H.,1990, Ю.Л. Грозовский, Е.Б. Куперберг, М.С. Мучник,1991).

В группе контроля наблюдалось увеличение линейных скоростей кровотока (ЛСК), Кр + CO₂ (ΔTамх) составил 45%, (p< 0,001), происходило снижение циркуляторных индексов: (IR) на 7%, (p< 0,05), снижены (PI) на 15%, (p< 0,05), что свидетельствует о достаточной вазодилатации артерий для данной возрастной группы (рис. 25-27).

При исследовании реактивности глазничных артерий на гиперкапническую нагрузку у больных с артериальной гипертонией было выявлено существенное снижение реактивности .



Достоверность в сравнении с группой контроля: * p< 0,05; ** 0,02; ****0,01; *****0,001

Рисунок 25 – Динамика Mmax, Mmin в ходе гиперкапнической пробы

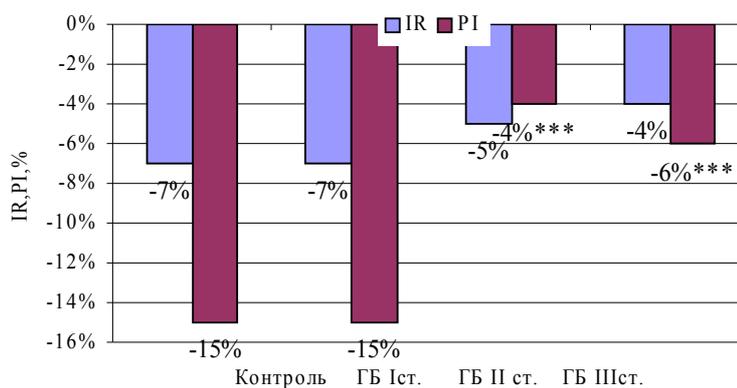


Рис.2 Динамика IR, PI в ходе гиперкапнической

Достоверность в сравнении с группой контроля: * p< 0,05; ** 0,02; ****0,01; *****0,001

Рисунок 26 – Динамика IR, PI в ходе гиперкапнической пробы

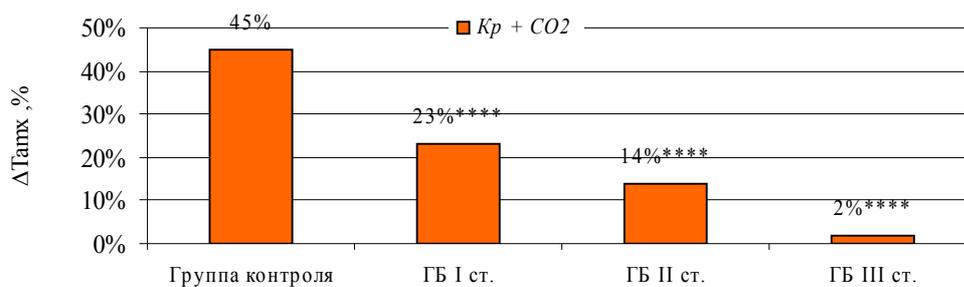


Рис. 3 Кр + CO₂ глазничной артерии
Динамика (ΔTамх, %) в ходе гиперкапнической пробы

Достоверность: отличие от группы контроля - p< *0,05 ** 0,02 ***0,01 ****0,001

Рисунок 27 – Кр + CO₂ глазничной артерии. Динамика ΔTамх, (%) в ходе гиперкапнической пробы

В группе больных ГБ I ст. реактивность на гиперкапническую нагрузку была в 2 раза меньше чем в группе контроля, Кр + CO₂ составил всего 23±2% (p< 0,001), за счет меньшего прироста Mтах и Mmin несмотря на то, что динамика циркуляторных индексов не отличалась от группы контроля (рис. 25,26).

У больных ГБ II-III ст. дальнейшее снижение реактивности происходило в зависимости от стадии ГБ, Кр + CO₂ в группе больных ГБ II ст. составил 14±1%, ГБ III ст. 2±1% (p<0,01), на фоне отсутствия снижения индексов, характеризующих резистивность, в ходе пробы, что свидетельствует о значительном снижении вазодилаторного резерва, и ремоделировании артерий (рис. 28).

Рис. 8 Зависимость Кр + CO₂ глазничной артерии у больных ГБ от стадии и сопутствующей патологии

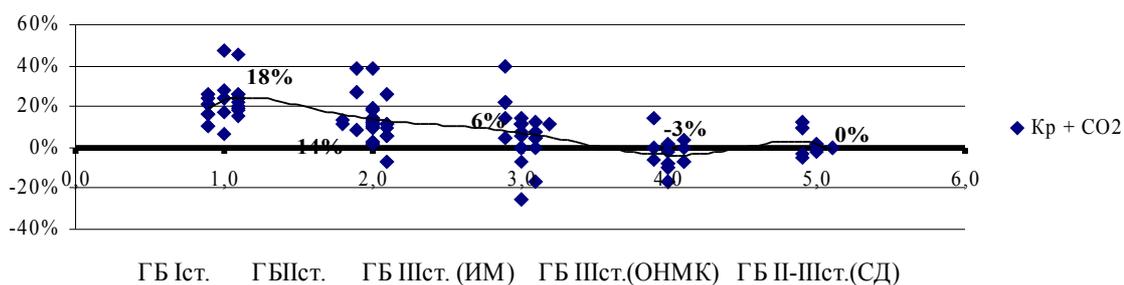


Рисунок 28 – Зависимость Кр + CO₂ глазничной артерии у больных ГБ от стадии и сопутствующей патологии

Несомненный интерес представляло сравнительное исследование вазореактивности средней мозговой и глазничной артерии в ходе гиперкапнической пробы.

Таблица 17.

Оценка реактивности средней мозговой и глазничной артерий в ходе гиперкапнической пробы в группе контроля и больных ГБ II ст.

	средняя мозговая артерия		глазничная артерия	
	Tамх, м/с	Кр +CO2 (ΔТамх, %)	Tамх, м/с	Кр +CO2 (ΔТамх, %)
Контроль (n=10)	0,61±0,02	46±2%	0,23±0,01	45±3%
ГБ II ст. (n=10)	0,47±0,03****	24±5%****	0,19±0,01***	21±2%****

**** p< 0,001;*** p< 0,01;**p< 0,02;*p< 0,05

При сравнении реактивности средней мозговой и глазничной артерии у 10 человек практически здоровых и 10 пациентов больных ГБ II ст., выявлено, что при отсутствии значимой асимметрии (более 15%) и окклюзирующих поражений магистральных артерий головы, реакции интрацеребральных артерий в ходе гиперкапнической пробы однонаправлены и сопоставимы. Хотя фоновая средняя скорость кровотока при локации глазничной артерии была существенно ниже, вазодилатация, оцениваемая по приведенным в таблице 17 параметрам происходила в одинаковой степени в соответствующих группах. У больных ГБ II ст. наблюдается снижение реактивности на гиперкапническую нагрузку по сравнению с группой контроля. Корреляционная зависимость Кр + CO2 средней мозговой артерии и глазничной артерии ($r = 0,81$, $p < 0,01$) в объединенной группе, также свидетельствует об однонаправленности и сопоставимости реактивности на гиперкапническую нагрузку.

Вазоконстрикторный потенциал был изучен в ходе гипокапнической (гипервентиляционной пробы). Гипокапния, достигаемая путем спонтанной или индуцированной гипервентиляции, приводит к сужению резистивных сосудов, повышению сосудистого сопротивления, снижению мозгового кровотока и ЛСК в базальных артериях на 40–55%. Проба с гипервентиляцией сопровождалась значительным уменьшением линейных скоростей потока в группе контроля и ГБ I ст. с ростом регионального сосудистого сопротивления. Реактивность в группах ГБ 2 и 3 ст. была достоверно значительно более низкой, свидетельствуя об уменьшении вазоконстрикторного потенциала глазничной артерии (рис. 29-31).

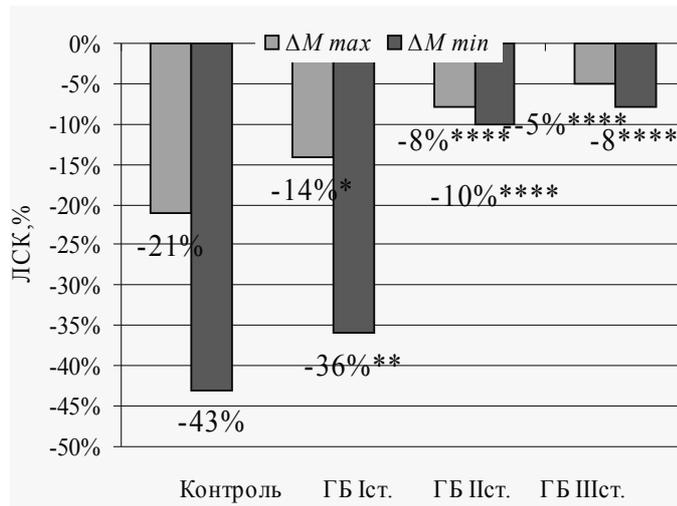


Рисунок 29 – Динамика M_{max} , M_{min} в ходе гипервентиляционной пробы

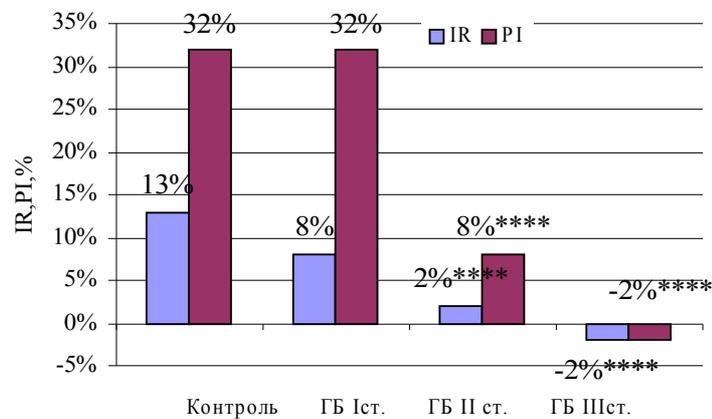


Рис. 5 Динамика IR, PI в ходе гипервентиляционной пробы

Рисунок 30 – Динамика IR, PI в ходе гипервентиляционной пробы

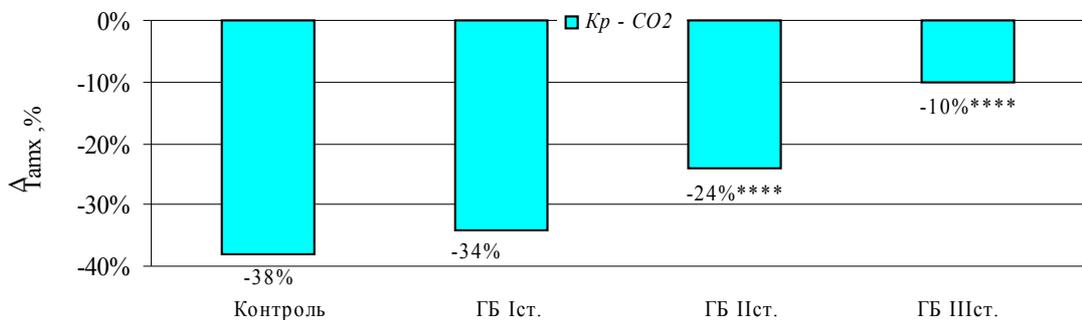


Рис. 6 $Kp - CO_2$ глазничной артерии

Контроль ГБ I ст. ГБ II ст. ГБ III ст.

Рисунок 31 – $Kp - CO_2$ глазничной артерии. Динамика $\Delta T_{амx}$, (%) в ходе гиперкапнической пробы

Вазоконстрикторный потенциал ($Kp - CO_2$) зависел от возраста ($r = 0,53, p < 0,01$); высоко коррелировал со всеми параметрами ремоделирования глазничных артерий: M_{min} ($r = -0,53, p < 0,01$), T_{amx} ($r = -0,47, p < 0,01$), IR ($r = 0,52, p < 0,01$), PI ($r = 0,42, p < 0,01$); от степени атеросклеротического изменения сонных артерий - КИМ ОСА ($r = 0,36, p < 0,02$); и обнаруживал зависимость от ИМ в анамнезе, сахарного диабета (рис.32).

Рис. 9 Зависимость $Kp - CO_2$ глазничной артерии у больных ГБ от стадии и сопутствующей патологии

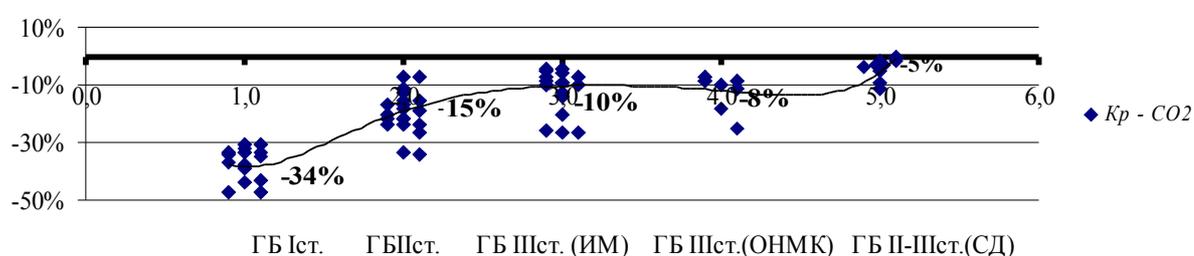


Рисунок 32 – Зависимость $Kp - CO_2$ глазничной артерии у больных ГБ от стадии и сопутствующей патологии

Наряду с приведенными выше показателями реактивности определялся ИЦВР (индекс цереброваскулярного резерва). Он оценивает сосудистую реактивность, суммируя результаты, полученные в пробе с гипер- и гипокapнией. В группе контроля индекс реактивности составил $72,43 \pm 5,13\%$. Он коррелировал с возрастом, ($r = -0,56, p < 0,01$). В группе больных гипертонической болезнью ИЦВР глазничной артерии снижался в зависимости от стадии гипертонической болезни: ГБ I ст. $43,61 \pm 2,94\%$, ($p < 0,001$), ГБ II ст. $29,15 \pm 3,11\%$, ($p < 0,01$), ГБ III ст. $13,87 \pm 1,28\%$, ($p < 0,001$).

Следовательно, снижение ИЦВР в зависимости от стадии ГБ, демонстрирует снижение адаптационных реакций и степени компенсаторных возможностей гемодинамики сосудов мозга уже у больных ГБ I ст. Постепенно, в зависимости от стадии ГБ, снижается способность сосудов реагировать на изменяющиеся условия функционирования и оптимизировать кровоток соответственно этим условиям.

ИЦВР зависел от тех же параметров, что и $Kp + CO_2$, $Kp - CO_2$. Оценка показателей метаболического контура ауторегуляции показала, что у больных гипертонической

болезнью ИЦВР снижается уже на первой стадии заболевания за счет снижения вазодилаторного резерва, у больных ГБ II-III ст. в результате преимущественно снижения реактивности на гиперкапническую нагрузку ($Kp + CO_2$) и в меньшей степени на гипокапническую ($Kp - CO_2$). Вазодилаторный и вазоконстрикторный резерв зависят от степени ремоделирования артерий. Снижение вазодилаторного потенциала глазничной артерии связано с длительностью ГБ, наличием ОНМК и ТИА в анамнезе, отсутствием постоянного приема гипотензивных препаратов у больных ГБ от стадии

Рис. 10 Зависимость ИЦВР глазничной артерии у больных ГБ от стадии и сопутствующей патологии

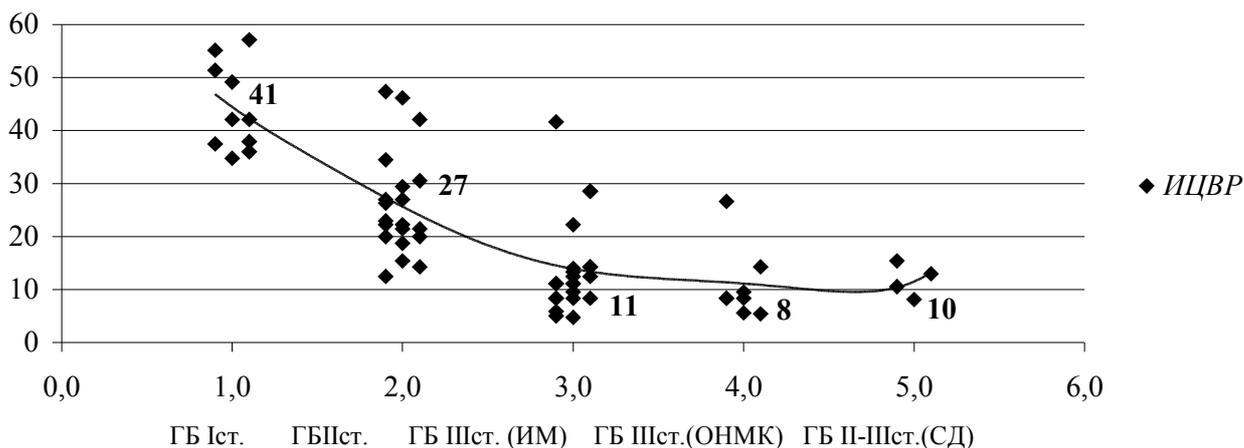


Рисунок 33 – Зависимость ИЦВР глазничной артерии у больных ГБ от стадии и сопутствующей патологии

Снижение дилатационного цереброваскулярного потенциала отражает неспособность к адекватному расширению сосудов при возможном изменении перфузионного давления, так как механизм дополнительного расширения сосудов мозга имеет ведущее значение для обеспечения стабилизации мозгового кровотока (Gueyffier F., Boissel J.P., 1997). Дисфункция эндотелия усугубляется, эндотелий - зависимая вазодилатация прогрессивно снижается по мере утяжеления гипертонической болезни и по мере прогрессирования структурных изменений артерий до практически полного отсутствия или патологической вазоконстрикции у больных ГБ III стадии, что вызывает высокий риск развития цереброваскулярных осложнений. Основными факторами, определяющими снижение ЭЗВД, являются возраст больных, длительность АГ, степень ремоделирования мозговых артерий, перенесенное ОНМК в анамнезе, отсутствие постоянного приема гипотензивных препаратов.

При измерении реакций сосудистого тонуса, необходимо проводить контрольные пробы с т.н. эндотелий-независимыми вазодилаторами, к которым относятся экзогенные нитраты (нитроглицерин, нитросорбид, нитропруссид натрия), которые способны

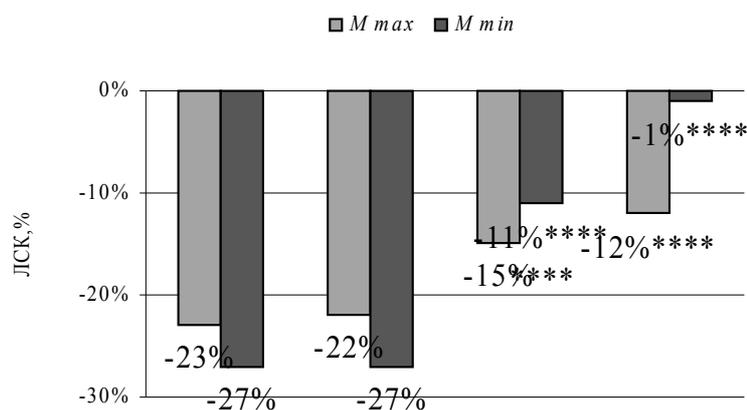
высвободить из своей молекулы активное вещество – оксид азота, являющийся естественным эндотелиальным релаксирующим фактором, что, в конечном счете, приводит к расслаблению гладкомышечных клеток. В большей степени расширяются крупные и средние артерии и вены, артериолы и прекапиллярные сфинктеры расширяются в меньшей степени. Действуя непосредственно на гладкие мышцы сосудов, они во всех случаях вызывают расширение артерий, что позволяет использовать этот тест с целью оценки максимально возможной дилатации как эталонной.

Нитроглицериновый тест используется для оценки функционирования миогенного механизма регуляции мозгового кровотока. Нами впервые проанализировано влияние нитроглицерина на гемодинамику глазничной артерии с целью исследования эндотелий-независимого дилатационного потенциала.

Нитроглицериновый тест был проведен у той же контрольной группы и группы больных гипертонической болезнью в зависимости от стадии. После получения исходных данных: M_{max} , M_{min} , $T_{амх}$, IR , PI , пациент принимал нитроглицерин в дозе 0,25 мг сублингвально, через 3 - 5 мин. оценивалась динамика этих показателей, и рассчитывался индекс реактивности - ЭНВД.

В группе контроля в ходе нитроглицеринового теста наблюдалось снижение скоростей кровотока: M_{max} на 19 % ($p < 0,02$), M_{min} на 23 % ($p < 0,05$), (рис.34), $T_{амх}$ (ЭНВД) на 20%, ($p < 0,001$), (рис.35). IR и PI в ходе нитроглицериновой пробы достоверно не изменялись в группе контроля и больных ГБ.

Разнонаправленную динамику показателей УЗДГ: снижение скоростей кровотока при неизменных индексах пульсации и периферического сопротивления (IR, PI), в отличие от холодной пробы, можно объяснить системным действием нитроглицерина, механизм которого заключается в расширении в первую очередь венозного русла, что приводит к депонированию крови в венах и снижению преднагрузки на сердце и уменьшению сердечного выброса, с уменьшением ОПСС. В большей степени расширяются крупные и средние артерии и вены (в том числе и крупные и средние сосуды мозга), и очевидно, артерия в зоне локации В результате, при расширении глазничной артерии под действием нитроглицерина, скорость кровотока падает, но объем его сохраняется неизменным.

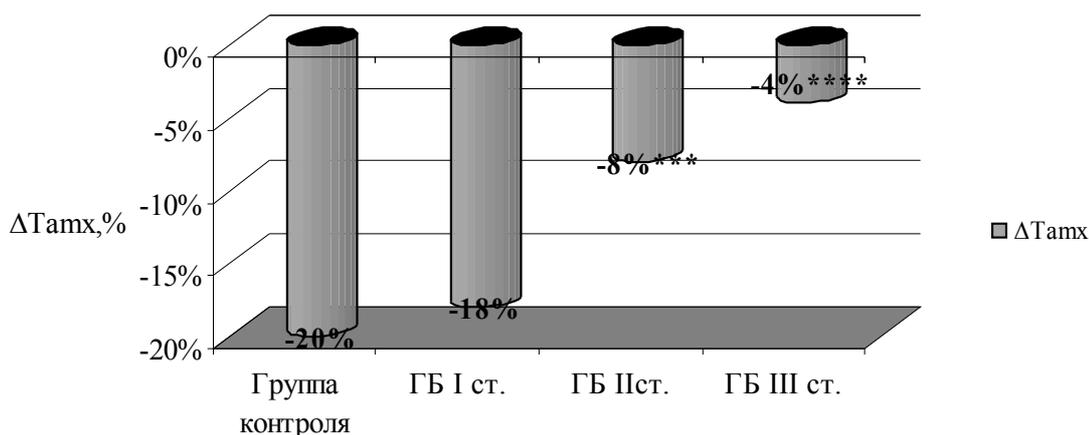


Группа контроля ГБ I ст. ГБ II ст. ГБ III ст.

Достоверность: отличие от здоровых - $p < *0,05$ ** $0,02$ *** $0,01$ **** $0,001$

Рисунок 34 – Динамика ЛСК в ходе нитроглицериновой пробы

В группе больных ГБ I ст. наблюдалась та же динамика линейных и средней скорости потока, что и в контрольной группе (рис.35).



Достоверность: отличие от группы контроля - $p < *0,05$ ** $0,02$ *** $0,01$ **** $0,001$

Рисунок 35 – ЭНВД глазничной артерии. Динамика $\Delta Tamx$, (%) в ходе нитроглицеринового теста

В группе больных ГБ II и ГБ III стадии не наблюдалось достоверного снижения $M_{max, \text{нигр.}}$ и $M_{min, \text{нигр.}}$. Изменение средней скорости потока было существенно меньше, чем в контроле и составила - 8 % ($p < 0,01$), - 4%, ($p < 0,001$) соответственно (рис. 35). Таким образом, у больных ГБ III стадии прием нитроглицерина фактически не влияет на скоростные параметры кровотока глазничной артерии. ЭНВД коррелировала с возрастом ($r = -0,40$, $p < 0,01$), со степенью ремоделирования артерий: IR, ($r = -0,41$, $p < 0,01$) PI, ($r = -0,30$, $p < 0,02$); с уровнем холестерина ($r = -0,36$, $p < 0,02$), со степенью ремоделирования сонных артерий КИМ ОСА ($r = -0,35$, $p < 0,02$), (рис.36).

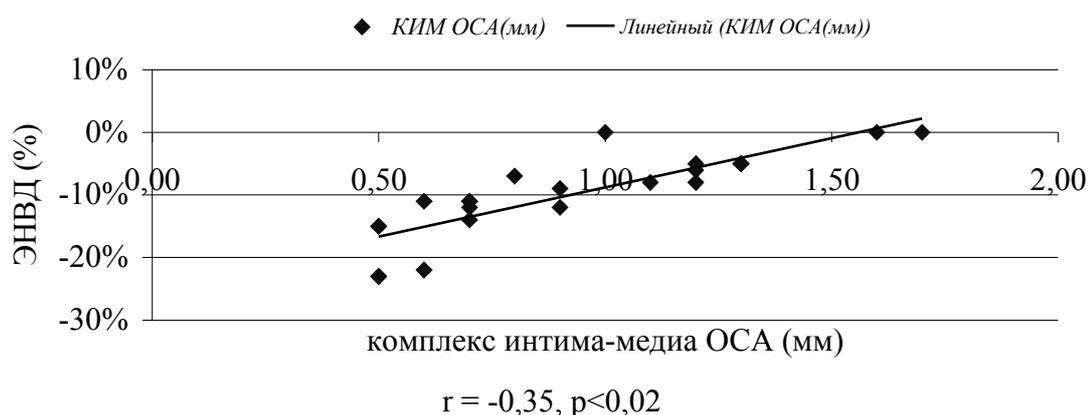


Рисунок 36 – Корреляционная зависимость ЭНВД от КИМ ОСА у больных ГБ (n=32)

По мере усугубления процессов ремоделирования и вазоконстрикторных процессов артерий мозга у больных ГБ снижается эндотелий-зависимый потенциал, а затем, позже – во второй стадии болезни уменьшается и эндотелий-независимый дилатационный ответ, вплоть до практически полного отсутствия или парадоксальной реакции у больных ГБ III стадии, что увеличивает риск дестабилизации мозгового кровотока из-за неспособности к адекватному расширению сосудов при возможном изменении перфузионного давления.

3.3 Цереброваскулярная и системная сосудистая дисфункция. Когнитивные нарушения у больных с гипертонической болезнью

Исследованию реактивности мозговых артерий сопутствовало изучение степени когнитивных нарушений, и у 102 больных ГБ, нами параллельно проводилась оценка жесткости периферических артерий и функции эндотелия методом фотоплетизмографии.

В ходе проводимого исследования было выявлено, что параметры ФПГ в основных группах существенно отличались от группы контроля: ИЖ достоверно был выше у больных ГБ и прогрессивно увеличивался в зависимости от тяжести заболевания (табл. 18). Различия по этому параметру между группами ГБ I, ГБ II, ГБ III ст были достоверны.

В тесте с ишемией верхней конечности с фотоплетизмографическим контролем, на 3-ей минуте реактивной гиперемии в основных группах изменений параметров Т, ИО достоверно не произошло, Напротив, в группе контроля ИО уменьшился на $20,19 \pm 1,02\%$ а время задержки отраженной волны Т увеличилось на $24,69 \pm 1,10\%$. В результате получены высоко достоверные различия в сравнении с контролем. Например, в группе ГБ1 параметр $\Delta ИО(\%)$ был в 3 раза меньше, чем в контрольной группе, а в группе ГБ2 это

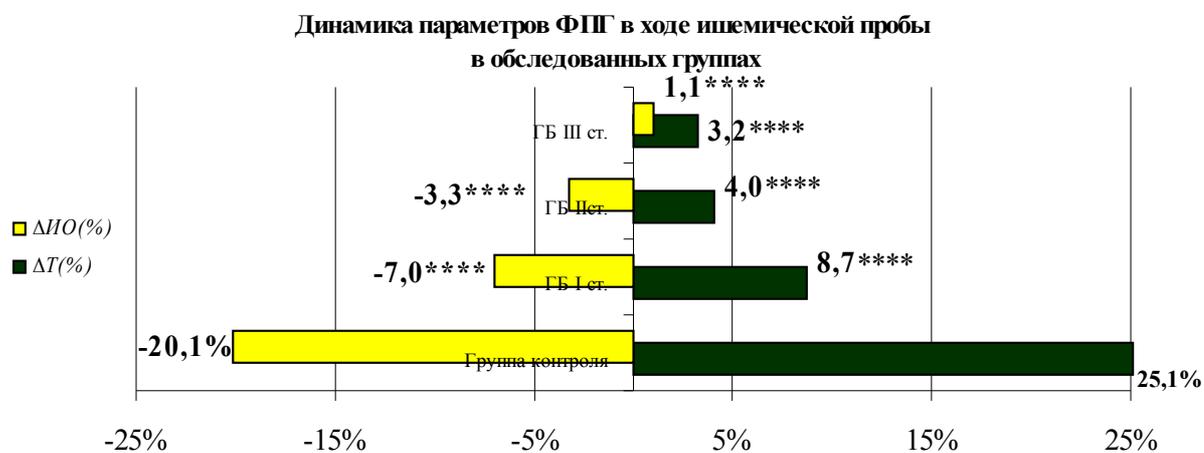
отличие было шестикратным. В группе ГБЗ какой-либо значимой динамики ИО, а значит, и вазодилатации не выявлено.

Таблица 18

	ИЖ (м\с)	$\Delta T(\%)$	$\Delta ИО(\%)$
Здоровые(n=20)	9,12±0,11	24,69±1,10	20,19±1,02
ГБ1 ст. (n=20)	11,59±0,22****	8,69±1,49****	6,98±0,84****
ГБ2ст. (n=31)	13,29±0,18**** □□□□	3,86±0,28**** □□□	3,23±0,29**** □□□□
ГБЗ ст. (n=47)	14,12±0,16**** □□□□ ΔΔ	3,24±0,13**** □□□□ Δ	-1,25±0,17**** □□□□ ΔΔΔΔ

Достоверность: отличие от здоровых- *0,05 ** 0,02 ***0,01 ****0,001; от ГБ 1 ст.- □0,05, □□ 0,02, □□□ 0,01, □□□□0,001; от ГБ 2 ст.- Δ0,05, ΔΔ 0,02, ΔΔΔ0,01, ΔΔΔΔ0,001.

Динамика параметра времени задержки отраженной волны T повторяет динамику ИО (табл. 18). Следует обратить внимание, на то, что степень отличия пациентов с ГБ 1 ст. от группы контроля по параметрам T и ИО была значительно большей, чем между группами больных. Это указывает на раннее снижение вазорегулирующей функции эндотелия в течении гипертонической болезни.



**** p < 0,001

Рисунок 37 – Динамика параметров ФПГ в ходе ишемической пробы в обследованных группах

Нами установлены существенные корреляции параметра жесткости и реактивности артерий: ИЖ коррелировал с возрастом ($r = 0,35, p < 0,001$), с длительностью ГБ ($r = 0,32, p < 0,01$), с IR ($r = 0,37, p < 0,001$), PI ($r = 0,56, p < 0,001$), Тамх ($r = -0,61, p < 0,001$). ΔT коррелировал с возрастом ($r = -0,38, p < 0,001$), с длительностью ГБ ($r = 0,33, p < 0,01$), с

вазодилаторными индексами ($r = 0,33$, $p < 0,01$), с гипервентиляционным индексом ($r = -0,23$, $p < 0,05$), с ИЦВР ($r = 0,53$, $p < 0,001$). ПФЭ [Δ ИО, %] коррелировал с возрастом ($r = -0,49$, $p < 0,01$); со степенью ремоделирования глазничных артерий: Тамх ($r = 0,50$, $p < 0,01$), IR ($r = -0,53$, $p < 0,01$), PI ($r = -0,45$, $p < 0,01$), с КИМ ОСА ($r = -0,45$, $p < 0,01$), вазодилаторными индексами глазничных артерий: ЭЗВД ($r = -0,41$, $p < 0,01$) (рис. 38.), ЭНВД ($r = 0,38$, $p < 0,02$), ИЖ ($r = -0,56$, $p < 0,01$), Кр - CO₂ ($r = 0,57$, $p < 0,01$), Кр + CO₂ ($r = 0,42$, $p < 0,01$), ИЦВР ($r = 0,58$, $p < 0,01$).

Таким образом, снижение вазодилаторной функции эндотелия, по данным проб, в основе которых лежит реактивная гиперемия, при гипертонической болезни развивается параллельно в периферических артериях и артериях мозга уже в начальных стадиях гипертонической болезни, и ухудшается в зависимости от тяжести заболевания. Следовательно, эндотелиальная дисфункция носит системный характер и простое определение ПФЭ (Δ ИО) позволяет судить о цереброваскулярной реактивности и проводить стратификацию риска без применения дорогостоящих ультразвуковых сканеров. Основными факторами, снижающими вазодилаторную функцию эндотелия являются: степень ремоделирования артерий, атеросклероз, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда.

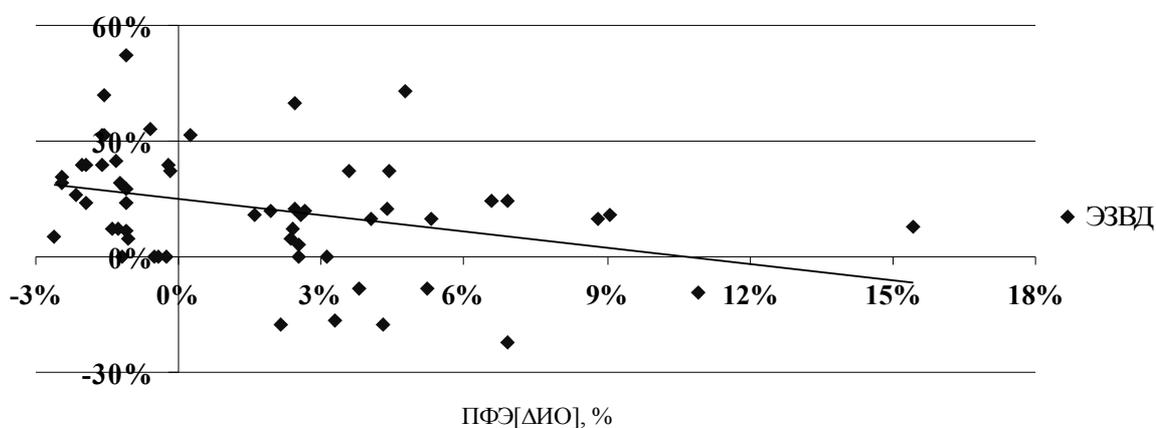


Рисунок 38 – Зависимость ЭЗВД мозговых артерий от ПФЭ периферических артерий в общей группе больных ГБ

Следующим этапом исследования была оценка степени нарушения когнитивных функций у больных ГБ в сравнении с группой контроля. Исследование было проведено с помощью выполнения теста «Краткой шкалы оценки мыслительного статуса» MMSE (Mini-Mental State Examination). Данная методика позволяет диагностировать когнитивные расстройства в подавляющем большинстве случаев. Данная шкала предполагает результат от 0 до 30 баллов, соответствующий степени когнитивных расстройств. Чем

больше балл, тем лучше когнитивные функции. По данным результатов оценки психологического статуса выделяют следующие значения:

28 – 30 баллов – нет нарушений когнитивных функций

24 – 27 баллов – предметные когнитивные нарушения

20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности

11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности

0 – 10 баллов – тяжелая деменция

В группе здоровых когнитивные баллы составили $29,00 \pm 0,57$, что свидетельствует об отсутствии нарушения когнитивных функций. Результаты нейропсихологического тестирования представлены в таблице 19.

Таблица 19

Шкала оценки мыслительного статуса MMSE (M±m)

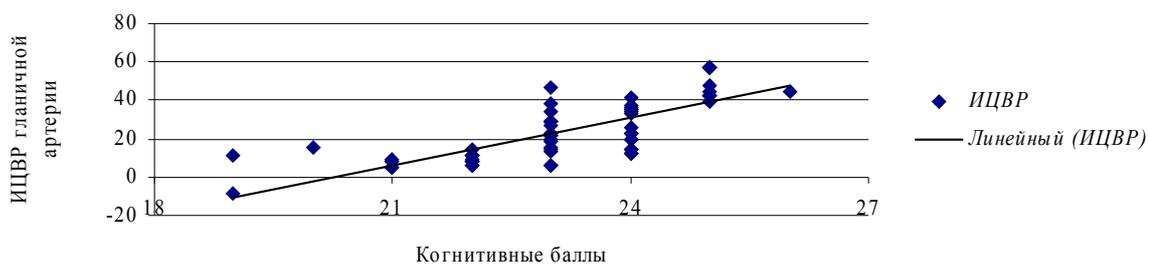
	Группа контроля (n=20)	ГБ I ст. (n=21)	ГБ II ст. (n=32)	ГБ III ст. (n=49)
Когнитивные баллы	$29,00 \pm 0,57$	$24,63 \pm 0,26^{****}$	$23,24 \pm 0,25^{****}$	$22,21 \pm 0,26^{****}$

**** $p < 0,001$

В группе больных с ГБ I ст. когнитивные баллы были достоверно ниже группы контроля $24,63 \pm 0,26$, и свидетельствовали о легких когнитивных нарушениях. В группе больных ГБ II ст. увеличивался когнитивный дефицит по сравнению с группой больных ГБ I ст. и составил $23,24 \pm 0,25$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о наличии предметных когнитивных нарушениях в данной группе больных. В группе больных ГБ III ст. когнитивный дефицит увеличился по сравнению с группой больных ГБ II ст. и составил $22,21 \pm 0,26$ ($p < 0,01$), что соответствует деменции легкой степени выраженности. Выявлена корреляционная зависимость балльной оценки когнитивных функций от возраста ($r = -0,48$, $p < 0,01$); от длительности гипертонической болезни ($r = -0,40$, $p < 0,01$); степени ремоделирования мозговых и периферических артерий: Тамх ($r = 0,50$, $p < 0,01$), IR ($r = -0,53$, $p < 0,01$), PI ($r = -0,45$, $p < 0,01$); от ИЖ ($r = -0,63$, $p < 0,01$).

Когнитивные функции зависели от степени нарушения реактивности мозговых и периферических артерий: ЭЗВД ($r = 0,55$, $p < 0,01$), ИЖ ($r = -0,55$, $p < 0,01$), ПФЭ ($r = 0,50$, $p < 0,01$); Кр + CO₂ ($r = -0,45$, $p < 0,01$), Кр - CO₂ ($r = -0,62$, $p < 0,01$), ИЦВР ($r = -0,63$, $p < 0,01$), (рис. 38). Когнитивный дефицит увеличивался в зависимости от факторов риска: ОНМК ($r = -0,35$, $p < 0,01$), СД ($r = -0,45$, $p < 0,01$), ИМ ($r = -0,43$, $p < 0,01$).

Рис. 8 Зависимость когнитивных баллов от ИЦВР у больных гипертонической болезнью



$$r = -0,63, p < 0,01$$

Рисунок 38 – Зависимость когнитивных баллов от ИЦВР у больных гипертонической болезнью

Полученные данные подтверждают связь когнитивного дефицита у больных гипертонической болезнью как с ремоделированием мозговых и периферических артерий, так и нарушением их реактивности. Снижение когнитивных функций возможно уже на I ст. гипертонической болезни и происходит дальнейшее снижение их соответственно тяжести заболевания.

Таким образом, нами продемонстрировано одновременное снижение сосудодвигательной функции эндотелия периферических и интракраниальных артерий в зависимости от тяжести и длительности гипертонической болезни. ИЖ периферических артерий высоко коррелирует с фоновыми параметрами УЗДГ (IR, PI, Tamx), которые также отражают изменение тонуса и упруго-эластических свойств артерий мозга. В этих условиях сосудистая патология головного мозга становится фактором развития деменции. Когнитивный дефицит нарастает по мере прогрессирования ГБ, и опосредован уменьшением вазодилатационного, а затем и вазоконстрикторного потенциала церебральных артерий, особенно на фоне их структурных изменений.

3.4 Сравнительная эффективность нолипрела и эналаприла в коррекции ремоделирования мозговых и периферических артерий

Следующим этапом нашего исследования было сравнение влияния нолипрела и эналаприла на функциональное состояние мозгового кровообращения и реактивность периферических артерий у больных гипертонической болезнью. Это исследование представляло интерес, поскольку компонентам нолипрела (периндоприлу и индапамиду) свойственны вазопротективные качества. Выяснить, в какой степени они могут

реализоваться через влияние на реактивность периферических и мозговых артерий было целью этой работы. 32 пациента с ГБ II-III ст., были разделены на 2 группы сопоставимые по полу, возрасту ($56,64 \pm 2,24$ и $56,00 \pm 2,00$ лет), ИМТ ($27,62 \pm 1,37$ и $29,54 \pm 1,14$ кг/м² соответственно).

Больные до исследования не получали постоянную гипотензивную терапию. Первая группа состояла из 15 человек, 7 - с ГБ II ст., 8 - с ГБ III ст. Вторая группа состояла из 17 человек: 8 - с ГБ II ст., 9 пациентов с ГБ III ст. Обеим группам проводилось фоновое исследование глазничной артерии методом УЗДГ с последующим применением функциональных проб: холодовой, гиперкапнической, гипервентиляционной, с расчетом индексов реактивности. Исследование реактивности периферических артерий проводилось методом ФПГ с ишемической пробой. Динамику указанных параметров исследовали после 12 недель приема гипотензивных препаратов: 1 группа принимала эналаприл в дозе 40 мг в сутки, 2 группа - нолипрел форте (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида) 2 таблетки в сутки.

Первая и вторая группа больных ГБ II-III ст. были сопоставимы по уровню АД, исходным параметрам ФПГ и параметрам ФПГ в ходе ишемической пробы (табл.20). В первой группе после 12 недель приема эналаприла (40 мг в сутки) у 13 пациентов из 15 удалось достигнуть целевого уровня АД (ниже 140/90 мм рт.ст.). ИЖ достоверно не изменился. Время отражения (Т) увеличилось, по сравнению с исходным, с $130,85 \pm 3,27$ до $139,32 \pm 1,36$ ($p < 0,05$). В ходе ишемической пробы достоверно увеличился ПФЭ [ΔИО],% с $1,23 \pm 0,67$ до $3,89 \pm 0,53$ ($p < 0,01$). ΔТ,% достоверно не изменился. Исходные данные и параметры ФПГ представлены в таблице 20.

Таблица 20

Параметры АД и ФПГ в группах больных гипертонической болезнью II-III ст. на фоне лечения нолипрелом и эналаприлом (M±m)

Параметр	Группа 1		Группа 2	
	До лечения Эналаприлом (n=15)	После лечения Эналаприлом (n=15)	До лечения нолипрелом (n=17)	После лечения нолипрелом (n=17)
САД, мм рт. ст	143,25±3,75	123,01±1,11	144,07±2,28	124,12±1,08
ДАД, мм рт. ст	84,29±2,02	73,04±1,49	85,00±2,23	72,23±1,35
ПАД, мм рт. ст	53,06 ± 3,44	50,03 ± 2,28	58,97 ± 3,34	49,89 ± 2,46
АДср, мм рт. ст	105,64 ± 1,58	90,38 ± 1,12	107,65 ± 1,8 9	89,25 ± 1,08
ИЖ, м/с	13,50±0,32	12,93±0,12	13,66±0,34	12,55±0,39*
ИО,%	74,21±1,82	68,74±3,97	74,67±4,18	67,48±2,16
ПФЭ [ΔИО],%	1,23±0,67	3,89±0,53***	1,37±0,72	5,33±0,78****

Достоверность в сравнении с исходным параметром в группе: * $p < 0,05$, *** $p < 0,01$

Во второй группе больных ГБ после 12 недель приема нолипрела форте (2 таблетки в сутки) у 15 пациентов из 17 удалось достигнуть целевого уровня АД (ниже 140/90 мм

рт.ст.). ИЖ достоверно снизился с $13,66 \pm 0,34$ до $12,55 \pm 0,39$ ($p < 0,05$). Время отражения (Т) увеличилось, по сравнению с исходным, с $129,45 \pm 3,83$ до $142,67 \pm 1,63$ ($p < 0,02$). В ходе ишемической пробы увеличился ПФЭ [ΔИО],% $1,37 \pm 0,72$ до $5,33 \pm 0,78$ ($p < 0,001$).

Таким образом, препараты нолипрел форте и эналаприл оказывали сопоставимое антигипертензивное действие, равнозначно снижая систолическое, диастолическое и пульсовое давление, способствовали улучшению эндотелий-зависимой дилатации и податливости артерий. Нолипрел форте достоверно снижал ИЖ, оказывал ангиопротективное действие.

Следующим этапом исследования было изучение фоновых параметров УЗДГ глазничных артерий и их реактивности в ходе функциональных проб: холодной, гиперкапнической, гипервентиляционной, с расчетом индексов реактивности. Исследование выполнялось до приема гипотензивных препаратов и через 12 недель после лечения.

В группе эналаприла наблюдалось достоверное исходное увеличение средней скорости кровотока T_{max} с $0,18 \pm 0,01$ см/с до $0,20 \pm 0,01$ см/с ($p < 0,05$), снижение периферического сопротивления, IR снизился с $0,75 \pm 0,02$ до $0,71 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). В ходе холодной пробы ЭЗВД глазничной артерии увеличилась с $15 \pm 2\%$ до $21 \pm 1\%$ ($p < 0,02$), в ходе гиперкапнической пробы $Kp + CO_2$ увеличилась с $13 \pm 3\%$ до $19 \pm 2\%$ ($p < 0,05$), $Kp - CO_2$ увеличилась с $17 \pm 1\%$ до $21 \pm 1\%$ ($p < 0,05$) ИЦВР увеличился с $19,50 \pm 3,05$ до $33,32 \pm 3,61$ ($p < 0,01$).

Таблица 21

Функциональное состояние мозгового кровообращения в группе контроля и группе больных гипертонической болезнью II-III ст. на фоне лечения нолипрелом и эналаприлом (M±m)

Показатель	Группа 1		Группа 2	
	До лечения Эналаприлом (n=15)	После лечения Эналаприлом (n=15)	До лечения нолипрелом (n=17)	После лечения нолипрелом (n=17)
M max, м/с	$0,38 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,02^*$
M min, м/с	$0,10 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01^*$
Tmax, м/с	$0,18 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,01^*$	$0,18 \pm 0,01$	$0,22 \pm 0,01^*$
IR	$0,75 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,01^*$	$0,76 \pm 0,02$	$0,70 \pm 0,02^*$
PI	$1,60 \pm 0,15$	$1,49 \pm 0,09$	$1,65 \pm 0,12$	$1,42 \pm 0,08$
ЭЗВД,%	15 ± 2	$21 \pm 1^{**}$	14 ± 2	$26 \pm 2^{**}$
Kp + CO ₂ ,%	13 ± 3	$19 \pm 2^*$	14 ± 2	$24 \pm 2^{**}$
Kp - CO ₂ ,%	17 ± 1	$21 \pm 1^*$	16 ± 1	$22 \pm 1^*$
ИЦВР,%	$19,50 \pm 3,05$	$33,32 \pm 3,61^{***}$	$18,45 \pm 2,81$	$45,49 \pm 3,28^{***}$

Достоверность в сравнении с исходным параметром в группе: * $p < 0,05$, *** $p < 0,01$

В группе нолипрела наблюдалось достоверное исходное увеличение ЛСК: M_{\max} с $0,36 \pm 0,02$ м/с до $0,42 \pm 0,02$ м/с ($p < 0,05$), M_{\min} с $0,09 \pm 0,01$ м/с до $0,12 \pm 0,01$ м/с ($p < 0,05$), T_{\max} с $0,18 \pm 0,01$ м/с до $0,22 \pm 0,01$ м/с ($p < 0,05$). Региональное сопротивление (IR) снизилось с $0,76 \pm 0,02$ до $0,70 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Вазодилататорные индексы увеличились в большей степени по сравнению с первой группой: ЭЗВД увеличилась с $14 \pm 2\%$ до $26 \pm 1\%$ ($p < 0,05$), в ходе гиперкапнической пробы $K_p + CO_2$ увеличился $14 \pm 2\%$ до $24 \pm 2\%$ ($p < 0,05$). $K_p - CO_2$ увеличился с $16 \pm 1\%$ до $22 \pm 1\%$ ($p < 0,05$) ИЦВР увеличился в большей степени по сравнению с группой 1 с $18,45 \pm 2,81$ до $45,49 \pm 3,28$ ($p < 0,02$).

Таким образом, оба препарата оказывают положительное влияние на мозговой кровоток, что проявляется расширением диапазона цереброваскулярной реактивности, при этом увеличение резерва вазодилатации происходит в большей степени, чем вазоконстрикции. Улучшение фоновых показателей УЗДГ может быть связано как с уменьшением АД в ходе терапии, так и с уменьшением регионального сопротивления бассейна глазничной артерии.

Результаты мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования "Progress", опубликованные в 2001 показали что комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (периндоприл) и диуретиком (индапамид) снижает риск развития повторного мозгового инсульта на 28%. Вместе с тем крайне важны другие факты, полученные в данном исследовании и опубликованные в 2003 году (PROGRESS Collaboratory Group, 2003). Отмечено снижение вероятности развития нарушений когнитивных функций и деменции при монотерапии престариумом или при комбинированной терапии, причем эффект не зависел от исходного наличия или отсутствия АГ. Вазопротективные эффекты нолипрела, сопровождающиеся положительной динамикой реактивности как периферических, так и церебральных артерий, создают предпосылку сохранению кровотока в белом веществе головного мозга, которое наиболее подвержено rareфикации сосудистой сети. Клиническое значение этого процесса состоит в развитии лейкоареоза- морфологической основы когнитивных нарушений. Гипертензивная энцефалопатия- вариант дисциркуляторной энцефалопатии, тяжелое прогрессирующее заболевание, формирующее разнообразные неврологические синдромы, угрожающее развитием инсультов и приводящее к сосудистой деменции. Своевременно начатое лечение препаратами, обладающими дополнительными вазопротективными эффектами (препараты группы ИАПФ, сартаны, блокаторы ренина) может на долгие годы сохранить профессиональную, социальную и бытовую адаптацию больного, улучшает прогноз в отношении продолжительности жизни больного. Наше исследование показывает, что определение

цереброваскулярной реактивности и эндотелий-зависимой дилатации периферических артерий целесообразны для оптимизации вазопротективной терапии и стратификации риска больных с артериальной гипертензией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 3

1. Агафонов А.В., Некрутенко Л.А., Лыкова Д.А. Влияние ариффона на структуру и функцию артерий у пожилых больных артериальной гипертензией. Материалы Российского национального конгресса кардиологов. СПб., 2002.
2. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Consilium medicum. Сердечная недостаточность.* 2001; 3 (2).
3. Акимов Г. А. Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга. М., 1983.
4. Амелина О.А., Вологодина И.В., Козлова Е.С. Особенности мозгового кровотока у больных пожилого возраста с сердечной недостаточностью по данным транскраниальной доплерографии. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-2005». 2005; 27-28.
5. Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология.* 1998. 38;3: 37.
6. Бархатов Д.Ю. Джигладзе д.Н., Никитин Ю. М. Функциональная оценка церебральной гемодинамики методом транскраниальной доплерографии с использованием нитроглицеринового теста при закупорке внутренней сонной артерии. *Журнал неврологии и психиатрии.* 1998; 1: 31-32.
7. Богданов А.Н., Бажухин Д.В. Классификация и диагностика изменений церебральной гемодинамики при сосудистых заболеваниях головного мозга. г.Сургут, 2004г.
8. Бойко А.Н., Сидоренко Т.В, Кабанов А.А. Хроническая ишемия мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). М. 2005.
9. Булашова О.В., Фалина Т.Г., Костромова Н.А. Состояние церебрального кровотока у больных хронической сердечной недостаточностью с различным типом дисфункции миокарда левого желудочка. *Казанский медицинский журнал.* 2002; 4: 265-268.
10. Булашова О.В., Костромова Н.А., Матвеева Т.В., Ослопов В.Н., Фалина Т.Г. Особенности церебрального кровотока у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. г.Казань.2004г.
11. Верещагин Н.В., Борисенко В.В., Власенко А.Г. Мозговое кровообращение. Современные методы исследования в клинической неврологии. М 1993.
12. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. *Медицина;*1997.
13. Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. Пер. с англ. М., 1999, 672 стр.
14. Власова С.П. Передаточная функция артерий у больных гипертонической болезнью //Материалы Всероссийской конференции “Молодые ученые – медицине. Аспирантские чтения – 2003”. –Самара, 2002. –С.77-78.

15. Волкова И.И., Головина О.В., Бравве И.Ю. Лукша Е.Б. Особенности ауторегуляции мозгового кровотока у больных ИБС и гипертонической болезнью. г.Новосибирск НОКД. 2005.
16. Волкова И.И., Тюрина О.В., Лукша Е.Б. Показатели состояния центральной гемодинамики у пациентов с артериальной гипертензией. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-2005». 2005; 43-45.
17. Воробьев С.В. Мишина Е.В., Неласов Н.Ю., Мкрытычан Ю.И., Пармон С.П., Морозова А.В., Ерошенко О.Л. Ультразвуковая диагностика вазодилатирующей способности эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-2005». 2005; 46-47.
18. Галеева З.М., Галявич А.С. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2003; 9 (6): 221–4.
19. Гапон Л.И., Веселина Г.Н., Колесникова С.Н., Прилепова А.А. Оценка влияния атенолола и нифедипина ретард на функциональное состояние мозгового кровообращения у больных артериальной гипертензией в зависимости от факторов риска. Consilium-medicum. 2003. 9;5.
20. Гельцер Б.И., Савченко С.В., Котельников В.Н., Плотникова И.В. Комплексная оценка вазомоторной функции сосудистого эндотелия у больных с артериальной гипертензией. Кардиология. 2004;4:24-25.
21. Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фонякин А.В. Реактивность сосудов головного мозга у больных Дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии и риск развития гипоперфузии мозга. Терапевтический архив.2001;2:43-48.
22. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. Кардиология. 2001; 2: 50-55.
23. Гуревич М.И., Берштейн С.А., Соловьев А.И. Современные представления о базальном тоне сосудов. Кардиология. 1988; 28: 123–7.
24. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.:Болезни нервной системы. Руководство для врачей.М.: Медицина 2003: 231-302.
25. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция М. 2002:7-47.
26. Дворецкий Д.П. Механогенная регуляция тонуса и реактивности кровеносных сосудов. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 1999; 85: 1267–77.
27. Денисова Г.А., Ощепкова Е.В., Балахонова Т.В. и др. Состояние кровотока в патологически измененных магистральных артериях головы у больных гипертонической болезнью. Тер. арх. 2000; 2: 49–52.
28. Джурич Д., Стефанович Е., Тасич Н. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения. Кардиология 2000; 11: 24–7.
29. Жариков Г.А. Синдром мягкой деменции в пожилом и старческом возрасте.Журнал неврологии и психиатрии..1998. 1:22-26.
30. Задионченко В.С., Адашев Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. Рус. мед. журн. 2002; 2.
31. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А., Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение Кардиология. 1998;9:68-80.

32. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. Баринов В.Г., Цимбалова Т.Е., Носенко Е.М., Седов В.П., Сидоренко Б.А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000. 6:14-17.
33. Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. Кардиология. 2002; 4: 58-67.
34. Евстигнеев В.В., Юршевич Е.А., Бузуева О.А. Сравнительная ТКДГ-характеристика больных с дисциркуляторной энцефалопатией и перенесенным ишемическим инсультом. Современные диагностические технологии в медицине: Материалы республиканской конференции, Минск, 7-8 дек. 2000:66-67.
35. Евстигнеев В.В., Юршевич Е.А., Бузуева О.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Медицина. 2001;1:26-29.
36. Евстигнеев В.В., Юршевич Е.А. Дисциркуляторная энцефалопатия (нейропсихологические, доплерографические и нейровизуализационные характеристики). Здоровоохранение. 2002; 4:8-13.
37. Евстигнеев В.В., Юршевич Е.А. Транскраниальная доплерография в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии. Новости лучевой диагностики. 2004;1.
38. Емильянчик Е.Ю., Таранушенко Т.Е., Кириллова Е.П., Анциферова Л.Н. Этиология, механизмы развития и основные клинические синдромы артериальной гипертензии. г. Красноярск. 2005.
39. Иванова А.Ю., Гоголева Е.А., Силина Ю.Б., Иванова Н.Е., Панунцев В.С., Комков Д.Ю., Панунцев Г.К., Курьянов П.С. Взаимосвязь между эндотелий-зависимыми и эндотелий-независимыми сосудистыми пробами у больных с ишемическими поражениями головного мозга. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-2005». 2005; 76-78.
40. Иванов Ю.С., Семин Г.Ф. Цереброваскулярная реактивность в патогенезе ишемических поражений головного мозга у больных разного возраста. Журнал неврологии и психиатрии. 1996;5:19-22.
41. Инюшкин С.Н., Белкин А.А., Зислин Б.Д. Новые подходы к мониторингу мозгового кровообращения в интенсивной терапии церебральной недостаточности. высокие электронные технологии. г. Екатеринбург. 2002.
42. Кадыков А.С. Шахпаронова Н.В. Хронические прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга и деменция. Consilium medicum.2002.4;2.
43. Казаков Я.Е., Андреев А.Н., Мякотных В.С. Функциональное состояние мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью сердца в старших возрастных группах. Уральский кардиологич. журн. 1999; 3: 18–22.
44. Калашников В.И. Оценка состояния различных контуров ауторегуляции мозгового кровотока у больных начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга. Материалы IV международного симпозиума: Ишемия мозга. Санкт-Петербург. 1997:49-52.
45. Калашникова Л.А., Кулов Б.Б. Факторы риска субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова, Инсульт (приложение), 2002, N7, стр.3-8.
46. Канарейкин К. Ф., Манвелов Л. С., Бахур В. Т. Клиника и диагностика начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга. Клиническая медицина. 1991. 2: 64-66.

47. Каткова О.В, Булкина О.С., Карпов Ю.А. Лечение артериальной гипертонии у пожилых больных: влияние на риск развития деменции. Русский медицинский журнал. 2003.
48. Клюева В.Н, Чумак О.Б., Лебедева Е.В., Никитин Ю.М., Парфенов М.Ю. Ультразвуковая доплерография у больных дисциркуляторной энцефалопатией при формировании сосудистой деменции. Клиническая больница ЦМСЧ-119 Федерального управления “Медбиоэкстрем” МЗ РФ НИИ неврологии РАМН, М. 2005.
49. Крюков Н.Н., Ларина Т.А., Осипов Ю.А. и др. Артериальная гипертония: современные вопросы диагностики, лечения и профилактики. – Самара, 1999. с.6.
50. Куликов. Транскраниальное дуплексное сканирование артерий головного мозга. М., 2005, Глава 6.
51. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П и соавт. Фотоплетизмограмма в оценке ремоделирования и реактивности артерий у больных с гипертонической болезнью //Конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ “Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии”. –СанктПетербург, 2003. –С.164.
52. Лебедев П.А., Калакутский Л.И. Власова С.П и соавт. Возможности компьютерного анализа фотоплетизмограммы в оценке эластических свойств артерий у больных с гипертонической болезнью // Материалы XI международной конференции и дискуссионного научного клуба “Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии”. – Ялта, 2003. –С.58-59.
53. Лебедев П.А., Калакутский Л.И., Власова С.П Эластичность периферических артерий как показатель эндотелиальной дисфункции у больных с гипертонической болезнью //Материалы X Российского национального конгресса “Человек и лекарство”. –Москва, 2003. –С.243.
54. Лебедев П.А., Власова С.П. Компьютерный анализ фотоплетизмограммы периферического пульса у здоровых и больных гипертонической болезнью // Материалы 68-й Республиканской итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых Республики Башкортостан с международным участием “Вопросы теоретической и практической медицины”, посвященной году спорта и здорового образа жизни. –Уфа, 2003. –С.102.
55. Логачева И.В.,Иванова И.В., Цыпляшова И.В., Кривилева С.П., Почепцова Л.В. Динамика морфофункциональных показателей сердца и почек у больных артериальной гипертонией в связи с использованием нолипрела.2004. 10;4.
56. Лопатин Ю.М., Иваненко В.В., Семенова Н.В и др. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных пациентов с артериальной гипертонией. Кардиология. 2004; 5: 48–53.
57. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология М.: Реальное время, 2003.
58. Лупинская З.А.Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока. <http://www.krsu.edu.kg/vestnik/2003/v7/a26.html>.
59. Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Долотовская П.В., Сипягина А.Г. Суточная продукция NO у больных артериальной гипертонией II стадии. Рос. кард. журн. 2001; 32: 34–7.
60. Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность 2002; 3 (1): 7–11.

61. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология. 2003; 5: 60–6.
62. Манвелов Л. С. О некоторых итогах изучения начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга. Клиническая медицина. 1995. № 5. С. 28-30.
63. Манвелов Л. С. Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (этиология, патогенез, клиника и диагностика). Лечащий врач. 1999
64. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н., Романовская Г.А. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 2005; 10:101-104.
65. Медведев А.В. Патогенез сосудистой деменции. Журнал неврологии и психиатрии. 1995;5:95-99.
66. Медведев А.В. Сосудистая деменция. РМЖ 1998; 1(4): <http://www.rmj.ru/sovpsih/t1/n4/4.htm>.
67. Молоков Д.Д., Бурцев Е.М. Констрикторные реакции мозговых сосудов в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии. 1996;5:64-67.
68. Назиян А.Г. Возможности транскраниальной доплерографии при асимптомной «каротидной болезни». Журнал неврологии и психиатрии. 2001; 9: 34-38.
69. Назиян А.Г., Шмидт Т.Е. Возможности транскраниальной доплерографии при ишемических нарушениях мозгового кровообращения. Журнал неврологии и психиатрии. 2001;8:35-39.
70. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии. М. 2005.
71. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия и возможности ее коррекции индапамидом-ретард у больных артериальной гипертензией пожилого возраста. Consilium-medicum. 2004. 10; 1.
72. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия – фактор риска при артериальной гипертензии у пожилых. Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов “Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения” октябрь 2001.
73. Никитин Ю.М., Труханов А.И. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний. М. 1998. Глава 9:241.
74. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Клиническая эффективность нолипрела при лечении артериальной гипертонии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН. Кардиология. 2004; 3: 66–9.
75. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: принципы профилактики и лечения. неврология. 2004. 6;2.
76. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Носенко Е.М., Прелатова Ю.В. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия. Кардиология. 2000;1:83-88.
77. Свистов Д.В. Новые способы оценки функционального состояния мозгового кровообращения с применением транскраниальной доплерографии. г. Санкт-Петербург. 2005.

78. Семенютин В.Б., Свистов Д.В. Методы оценки регуляции мозгового кровотока в нейрохирургии. г. Санкт-Петербург.
http://www.neuro.neva.ru/Russian/Issues/Articles_1_2005/semenyutin.htm.
79. Сидор М.В. Нарушения мозговой гемодинамики при гипертонической болезни по данным транскраниального цветного дуплексного сканирования. Автореферат. г. Новосибирск. 2000.
80. Сидор М.В. Транскраниальное дуплексное сканирование в оценке состояния мозговой гемодинамики у больных гипертонической болезнью. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-1999». 1999; 28.
81. Сидоренко Г.И. Концепция органов-мишеней с позиций ауторегуляции. Кардиология. 2001; 5: 82–6.
82. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Основы кардионеврологии. М., 1998.
83. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А. Состояние эндотелия при артериальной гипертензии и других факторах риска развития атеросклероза (обзор литературы-2). 1997; 9: 80-83.
84. Спиридонов А.А., Лаврентьев А.В., Морозов К.М., Пирцхалаишвили З.К. Инструментальные методы диагностики., М., 2005.
85. Строков И.А., Моргоева Ф.Э. Артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм лечения. ММА имени И.М. Сеченова. 2005.
86. Сыренский А.В., Еремеев В.С. Изучение роли эндотелиального релаксирующего фактора в регуляции растяжимости сосудов артериального русла. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1993; 79: 124–30.
87. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Особенности антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях. Клиническая фармакология и терапия 2002; 11: 15.
88. Талипова И.Ж., Заславская Р.М., Беркинбаев С.Ф. Цилазаприл в лечении больных артериальной гипертензией. Клиническая медицина 2002; 80(8): 50–52.
89. Тихомирова О.В., Машкова Н.П., Маматова Н.Т., Котлярова Е.В., Сорокоумов В.А. Допплерографическая диагностика состояния мозгового кровообращения при лакунарных инфарктах и артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2003; 5.
90. Тихомирова О.В., Параничева Л.Н., Козырева Л.В. Зависимость выраженности когнитивных расстройств от показателей церебральной гемодинамики при начальных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-2005». 2005; 160-162.
91. Тюрина О.В., Волкова И.И., Кривошапкин А.Л., Лукша Е.Б. Оценка состояния сонных артерий головы у пациентов с артериальной гипертензией. Сборник тезисов и докладов «АНГИДОП-2005». 2005; 164-167.
92. Фарахутдинов Р.Х., Хасанова Д.Р., Фалина Т.Г. Оценка состояния цереброваскулярной реактивности у пациентов с паническими атаками методом ультразвуковой транскраниальной доплерографии. Межрегиональный клинико-диагностический центр. г. Казань. 2005.
93. Шахнович А.Р., Шахнович В.А. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. М. 1996: 65-68.

94. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М., "Реафарм", 2001, 191 стр.
95. Шекстакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? Рус. мед. журн. 2001; 9 (2).
96. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журнал неврологии и психиатрии .1985;9:1284-1288.
97. Яхно. Н.Н., Левин Н.Н., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2:Когнитивные нарушения. Неврологический журнал. 2001;3:10-19.
98. Яхно. Н.Н., Захаров В.В. Легкие когнитивные нарушения в пожилом возрасте. Неврологический журнал .2004. 1:4-8.
99. Яхно. Н.Н., Захаров В.В., Лошкина А.Б. Синдром умеренных когнитивных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии. 2005; 2:13-17.
100. Asmar R., London G., Benetos A. et al. The REASON project: blood pressure evaluation. Am J. Hypertension. 2001; 14: 115A.
101. Asmar R., London G.M., O'Rourke M.E. et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients. A comparison with atenolol. J. Hypertension. 2001; 38: 922–6.
102. Asmar R., Rudnichi A. et all. Pulse pressure and aortic pulse wave velocity are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations.// Am. J. Hypertens.-2001.-Vol.14.-p.91–97.
103. Angec J.A. Role of endothelium in the genesis of cardiovascular disease. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1996. 23; 8:16-22.
104. Arnal J.F., Michel J.B., Harrison D.G. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1995. Mar;4(2):18-28.
105. Baker A.B., Dahl E., Sandler B. Neurology 1963; 13:445-454.
106. Blacher J., Asmar R. et all. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. //Hypertension. - 1999. -Vol.33. -p. 1111–1117.
107. Borisenco V.V., Vlasenco A.G. Assessment of cerebrovascular reactivity with low doses of nitroglycerin transcranial doppler and cerebral blood flow Cerebrovasc. Dis.1992; 2:58-60.
108. Boulanger C., Vanhoutte P.M. The role of the endothelium in the regulation of vasomotor activity. Arch. Mal. Coeur. Vaiss. 1991. Jan. 84; 1:35-44.
109. Chanudet X., Phong Chau N., De Champvallins M. Very-low-dose perindopril 2mg/indapamide 0,625 mg combination gives higher response and normalization rates than losartan 50 vg in the treatment of essential hypertension. Am J. Hypertension. 2000; 4: 140 A.
110. Castaigne A, Chalmers J, Morgan T et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2mg/indapamide 0,625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild-to moderate hypertension. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 1097–110.
111. 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; 340 (8828): 1111–5.

112. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998;32; 3:29-32.
113. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J. Am Coll. Cardiol.* 1997; 30 (3): 325–33.
114. Chalmers J., Castaigne A., Morgan T. Chastang C. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as the first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J. Hypertension.* 2000; 18: 327–37.
115. Chalmers J., MacMahon S., Anderson C. et al. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. Second ed., London, 2000, 129 P.
116. Chamorro A., Saiz A., Vila N. et al. Contribution of arterial blood pressure to the clinical expression of lacunar infarction. *Stroke* 1996; 27(3): 388-392.
117. Chang HR, Lee RP, Wu CY, Chen HI. Nitric oxide in mesenteric vascular reactivity: a comparison between rats with normotension and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29: 275–80.
118. Clozer M., Kuhn H., Hefti F., Baumgartner H.R. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension.* 1991; 18; 2: 132-141.
119. Clozel J.P., Kuhn H., Hefti F. Vascular protection with cilazapril in hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 19 Suppl 5: S28–S33.
120. De Luca N., Safar M.E. Efficacy of a very-low-dose perindopril 2mg/indapamide 0,625 mg on cardiac hypertrophy in hypertensive patients: the REASON project. *J. Hypertension* 2002; 20 (4).
121. Del Rio M., Chulia T., Merchan-Perez A. et al. Effects of indapamide on atherosclerosis development in cholesterol fed rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1995; 25: 973–8.
122. Drexler H., Coast A.J. Explaining fatigue in congestive heart failure. *Ann Rev Med.* 1996;47: 241-256.
123. Dzau V.J., Gibbon G.N. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. *Hypertension.* 1991; 18 (suppl III): 115-121.
124. Faraci F.M., Heistad D.D. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol. Rev.* 1998 .Jan;78(1):53-97.
125. Ficzer A., Valikovics A., Fulesdi b., et al. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial doppler study. *J. Clin. Ultrasound* 1997; 25 (7): 383-389.
126. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A., et al. Prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (SystEur) study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162(18):2046-52.
127. Fujiwara N., Osanai T., Kamada T., Katoh T., Takahashi K., Okumura K. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation.* 2000. Feb 29;101(8):856-61.
128. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–376.
129. Gardiner S.M., Compton A.M., Bennet T., Palmer R.M., Moncada S. Control of regional blood flow by endothelium derived nitric oxide. *Hypertension.* 1990; 15: 486-492.

130. Georgiadis D., Sievert M., Cincetti et al. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. *European Heart Journal*. 2000; 21:407-413.
131. Gibbons G.H., Dzau V.J. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl. J. Med.* 1994; 330:1431-1438.
132. Giller C.A. A bedside test for cerebral autoregulation using transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir.* 1991; 108:7-14.
133. Gueyffier F., Biossel J., Boutitie F., et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke Gathering the evidence The INDANA Project Collaborators *Stroke* 1997;28(12):2557-2562.
134. Gur A.Y., Bova I., Bornstein N.M. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients // *Stroke*. – 1996. – Vol.27, №12. – P.2188-2190.
135. Hajdu M.A., Heistad D.D., Baumbach G.L. Effects of antihypertensive therapy on mechanics of cerebral arterioles in rats. *Hypertension* 1991; 17(3): 308–316.
136. Hayakawa H., Coffee K., Raj L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension. Effect of antihypertensive therapy. *Circulation* 1997; 96: 2407–13.
137. Hedner T Sun X Measures of endothelial function endpoint in hypertension? *Blood Press.* 1997; 2:58-66.
138. Ignarro L.J. Wei Lun Visiting Professorial Lecture: Nitric oxide in the regulation of vascular function: an historical overview. *J. Card. Surg.* 2002. Jul-Aug; 17 (4): 301–6.
139. Juaquerto D.C., Schini V.B., Vanhoutte P.M. Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinine in the canine femoral artery. *Am Heart J.* 1991; 122 (2): 1204–9.
140. Kataoka H., Otsuka F., Ogura T., Yamauchi T., Kishida M., Takahashi M., Mimura Y., Makino The role of nitric oxide and the renninangiotensin system in salt restricted Dahl rats. *H Am J. Hypertens.* 2001 Mar; 14(3):276-85.
141. Kibbe M., Billiar T., Tzeng E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury. *Cardiovasc. Res.* 1999. Aug 15; 43(3): 650-7.
142. Kingwell B.A. Nitric oxide mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J.* 2000 Sep; 14(12):168-596.
143. Lagi A., Baccalis S., Concetti S. et al. Cerebral autoregulation in ortostatic hypotension A transcranial Doppler study. *Stroke* 1994; 24: 1771–5.
144. Larsen F.S., Olsen K.S., Hansen B.A. et al. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow regulation. *Stroke.* 1994; 25: 1985–88.
145. Laurent S., Boutouyrie P. et all. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. // *Hypertension.* -2001. Vol. 37. -p. 1236–124.
146. Launer L.J., Masaki K., Petrovitch H., et all. The association between midlife blood pressure level and late life cognitive function. The Honolulu Asia Aging Study. *JAMA* 1995;274(23):1846-51.
147. Laurent S., Vanhoutte P., Cavero I. et al. The arterial wall f a pharmacological and therapeutic target. *Fundam .Clin. Pharmacol.* 1996. 10; 3: 243-257.

148. Luscher T.F., Boulanger C.M., Dohi Y., Yang Z.H. Endothelium derived contracting factors. *Hypertension*. 1992 Feb; 19(2):117-30.
149. Luscher T.F. The endothelium in hypertension bystander target or mediator? *Hypertens*.1994. 12;10:105-116.
150. Luscher T.F., Noll.G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* .1995. Dec; 118: S81-90.
151. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol*. 1997. Nov; 20:II310.
152. Marcus H.S. Transcranial Doppler ultrasound. *British Medical Bulletin*. 2000. Vol.56; 2:378-388.
153. Maeda H., Matsumoto M., Hougaku H. et al. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients evaluation by the transcranial doppler method. *J. Hypertens*.1994; 12(2):191-197.
154. Mattel P., Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S., Salvetti A. Endothelial function in hypertension. *J. Nephrol* 1997; 10 (4): 192–7.
155. Michel J.B. Role of endothelial nitric oxide in the regulation of arterial tone. *Rev. Prat*. 1990. 47; 20:2251-2256.
156. Michael S. Mega, M.D. Differential Diagnosis of Dementia: Clinical Examinations and Laboratory Assessment. *Clin. Cornerstone* 2002;4(6):53-65.
157. Millasseau S.C., Kelly R.P. et al., 2002. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis *Clinical Science*.2002; 103:371-377.
158. Mirroneau J., Savineau J.P., Mirroneau C. Effects of indapamid on the electromechanical properties of rat miometrium and rat portal vein. *J. Pharmacol. Exp. Thear*. 1986; 236: 519–25.
159. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Treatment based on low-dose combination of perindopril and indapamide reduces albuminuria more effectively than enalapril in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertension*. 2002; 15: 21A–22A.
160. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension*. 1988. Oct; 12(4):365-72.
161. Morgan T, Anderson A. Low-dose combination therapy (perindopril, indapamide) compared with irbesartan monotherapy. *J Hypertension* 2001; 19 (Supl. 2): 235.
162. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Treatment based on low-dose combination of perindopril and indapamide reduces albuminuria more effectively than enalapril in hypertensive type 2 diabetic patients. *J. Hypertension*. 2002; 15: 21A–22A.
163. Mori S., Sadoshima S., Fugii K. et al. Decrease in cerebral blood flow with blood pressure reductions in patients with chronic stroke. *Stroke* 1993; 24:1376-1381.
164. Necroutenko L., Agafonov A., Lykova D. Effect of Indapamide on intima-media thickness and arterial dilatation in elderly hypertensives. 12th European Meeting on Hypertension. Prague 2002.
165. Nobili F., Rodriguez G., Marengo S. et al. Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. *Ibid*. 1148-1153.
166. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; 327: 524–6.

167. Panza J.A., Casino PR., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. Role of endothelium derived nitric oxide in the abnormal endothelium dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension *Circulation*. 1993; 87: 1468-1474.
168. Panza J.A. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin. Cardiol* .1997. Nov;20:II26-33.
169. Paulson O.B., Strandgaard S., Edvinsson L. Cerebral auto regulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev*. 1990; 2(2): 161-192.
170. Pepine Carl J., Celermajer David S., Drexler Helmut. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. University of Florida, 1998.
171. PROGRESS Collaboratory Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, Vol. 358, P.1033-1041.
172. The PROGRESS Collaboratory Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*, 2003, Vol.163, P.1069-1075.
173. Schiffrin E.L., Hayoz D. Angiotension II Receptor antagonists. Edited by Murray Epstein and Hans R. Brunner. Hanley Belfus, INC Philadelphia. 2001; 279–89.
174. Schini V.B., Dewey J., Vanhoutte P.M. Indapamide potentiates the endothelium-depend relaxation in isolated canine femoral arteries. *Am J. Card*. 1990; 65 (17): 6H–10H.
175. Raj L. Hayakawa H. Coffe K. Guerra J. Effect of doxazosin on endothelial dysfunction in hypercholesterolemic/antioxidant-deficient rats. *Am J Hypertens*. 1997. 10; 11:1257-1262.
176. Rakusan K., Cicutti N., Maurin A. et al. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and/or diuretic on coronary microvasculature in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Microvasc. Res*. 2000; 59: 243–54.
177. Richard V., Joannides R., Henry J.P. et al. Fixed-dose combination of perindopril with indapamide in spontaneously hypertensive rats: haemodynamic, biological and structural effects. *J. Hypertens*. 1996; 14 (12): 1447–54.
178. Ringelstein E.B. A practical guide to transcranial doppler sonography. Noninvasive imaging of cerebrovascular disease. New York.: Alan R.Liss. 1989; P. 75–121.
179. Rizzoni D., Porteri E., Castellano M., Bettoni G., Muiesan ML., Tiberio G., Giulini SM., Rossi GP., Bernini G., AgabitiRosei E. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension*. 1998; 31(pt 2):335-341.
180. Rubanyi G.M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1993; 22 (suppl. 4): S1–S14.
181. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A., et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H70 Study. *Dement Geriatr. Cogn. Disord*. 2001; 12(1):339.
182. Taddei S., Salvetti A. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors. *Clin. Exp. Hypertens*. 1996. Apr-May;18(34):323-35.
183. Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L., Salvetti A. The role of endothelium in human hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 1998 Mar; 7(2):20-39.

184. Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L., Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fancy ? *J. Cardiovasc Pharmacol.* 1998. 32; 3: 41-47.
185. Taddei S, Viridis A, Chiadoni L, Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia.* Issue 59. 1999; 21 (1): 22-9.
186. Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L. et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs* 2002; 62: 265-284.
187. Takase H., Moreau P., Kiang C.F. et al. Antihypertensive therapy prevents endothelial dysfunction in chronic nitric oxide deficiency: Effect of verapamil and trandolapril. *Hypertension* 1996; 27: 25-31.
188. *Transcranial doppler sonography.* Ed.by R.Aaslid. Wien-New York: Springer-Verlag. 1986; 177 p.
189. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, et al. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology.* 1999; 53(9):1948-52.
190. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. *New Engl. J. Med.* 1990; 323: 27-36.
191. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension *J. Hypertens. Suppl.* 1996 Dec; 14(5):S83-93.
192. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. *Clin. Cardiol.* 1997; 20 (5): 426-32.
193. Yoshida M., Imaizumi T., Ando S. et al. Impaired forearm vasodilatation by acetylcholine in patients with hypertension. *Heart Vessels.* 1991; 6: 218-23.
194. Zuccala G., Cattell C., Manes-Gravina et al. Left ventricular dysfunction a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure. *J. Neurology Neurosurg. Psychiatry.* 1997; 63:509-12.

ГЛАВА 4

ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

4.1 Системная эндотелиальная дисфункция – основа патогенеза артериальной гипертензии, вызванной беременностью

Артериальная гипертензия, вызванная беременностью (АГВБ) является полиорганной патологией, то есть оказывает негативное воздействие практически на все органы и системы организма матери (Mushambi M. C., Halligan A. W., Williamson K., 1996). Патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого заболевания до конца не изучены, но основные патологические процессы, происходящие в органах (плаценте, почках, головном мозге), сводятся к сосудистой эндотелиальной дисфункции (Lyall F., Greer J., 1994). В последнее время приоритет в исследовании гипертонических нарушений беременности сместился на изучение ранних стадий заболевания, начальных патофизиологических механизмов развития АГВБ (Стрижаков А. Н., Мусаев З.М., 1998; Мельников В. А., 2000). В настоящее время стало очевидным, что ключевым звеном патогенеза АГВБ является эндотелиальная дисфункция. Roberts J. M. был первым, в 1989 году выдвинув концепцию эндотелиальных нарушений, как основных в патологии развития АГВБ. С тех пор данная проблема активно разрабатывалась, и появилось большое количество теорий, объясняющих патогенез и патофизиологию этого заболевания, хотя и в настоящее время не только этиология и патогенез до конца не изучены, но и не существует эффективных методов скрининга или диагностики этого заболевания на ранней стадии развития, до конца не разработаны стандарты лечения для предотвращения прогрессирования болезни и методы профилактики (Мельников В. А., 2000). Тем не менее, во всех теориях (адаптационная, генетическая, иммунологическая, маточно-плацентарной дисфункции, нейрогенная, почечная и т. д.) сосудистые нарушения признаются основным звеном патогенеза АГВБ.

В основе механизма, обеспечивающего постоянство маточно-плацентарного кровотока в ходе беременности, лежит снижение преплацентарного сопротивления току крови. Плацентация начинается с взаимодействия цитотрофобласта с децидуальной тканью эндометрия. С 3-4 недели вневорсинчатый трофобласт постепенно инвазирует стенки капилляров, артериол и мелких спиральных артерий. Взаимодействие между эндометрием и

трофобластом определяется активностью гормонов и факторов роста. Децидуальные изменения регулируются уровнем эстрогенов и инсулиноподобных факторов роста в ткани эндометрия. Пролиферативная активность трофобласта значительно зависит от прогестерона и пролактина. На следующем этапе формирования плаценты происходит трансформация спиральных артерий матки в маточно-плацентарные сосуды. Инвазия трофобласта распространяется в миометральные сегменты спиральных артерий. Ко второму триместру беременности эндотелиальный и гладкомышечный слои полностью замещаются фибриноидом. В результате этого сложного процесса оболочка спиральных артерий оказывается полностью лишённой гладкомышечных элементов и становится нечувствительной к действию различных эндогенных прессорных агентов. Описанные изменения являются неотъемлемым признаком нормальной беременности и получили название «фибриноидный некроз стенки» (Pijnenborg R., 1988). Завершение морфологических изменений спиральных артерий происходит к 16 неделям и, таким образом новообразованные плацентарные сосуды лишаются способности к сокращению (Аржанова О. Н., 1997; Mushambi M. C., Halligan A. W., Williamson K., 1996; Sibai B. M., Mabie W. C., 1991). Принято считать, что патологические изменения происходят в области плацентарной площадки (Roberts J. M., Redman C. W. G., 1993). Ведущей в настоящее время является иммуногенетическая теория.

Развитие АГВБ ассоциируется с отсутствием или неполным вторжением трофобласта в область спиральных артерий, то есть, когда инвазивная способность трофобласта снижена или процесс инвазии охватывает спиральные сосуды неравномерно. Именно иммунное повреждение плаценты вызывает неспособность трофобласта активно врастать в стенки спиральных артерий субплацентарной зоны матки (Vinatier D., Monnier J.C., 1995; Kenny L.C., Baker P.N., Kendall D.A. et al, 2002). Значение придается различным изоантигенам гистосовместимости: HLA-D17, HLA-D7 и так далее. Предполагается сочетание HLA гомозиготности и дефекта в рецессивном гене иммунологического ответа (Савельева Г. М., Шалина Р. И., 1998). В частности, идентичность супругов по HLA-АГ (human leucocytic antigen) сопровождается изменением функциональной активности лимфоцитов децидуальной оболочки. В результате отсутствия достаточного иммунного распознавания лимфоцитами матери эмбриона, происходит снижение супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов, увеличение содержания иммуноглобулинов класса G и активация естественных клеток-киллеров, ряда факторов неспецифической резистентности организма. Подтверждением этого является повышение индекса резистентности нейтрофилов, их активности (Zusterzeel P. L., Wanten G. J., Peters W. H. et al, 2001). Активированные нейтрофилы служат источником

поступления веществ, выступающих в роли медиаторов сосудистых нарушений. Такие вещества обнаруживаются в содержании гранул нейтрофилов, в том числе эластазы и прочие протеазы (Greer I. A., Dawes J., Johnstone T. A., Calder A. A., 1991). Образуются повышенные концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и отложение их в сосудах плаценты, почек, ведущие к активации кининов, повышению уровня тромбксана, отложению фибрина. Изменения иммунного статуса влияют на функциональную активность тромбоцитов. Антитела, ЦИК, фиксируясь на тромбоцитах, активизируют их, повышая их адгезивную и агрегационную активность, вызывая дегрануляцию, что приводит к высвобождению АДФ, серотонина и других биологически активных веществ.

В результате, в сформировавшихся плацентарных сосудах частично сохраняется гладкомышечная структура и адренергическая иннервация, и, следовательно, способность реагировать на вазоактивные стимулы (Савельева Г. М., Шалина Р. И., 1998). Вследствие несоответствия потребностей кровоснабжения и перфузионных возможностей артериальной сети возникает ишемия плаценты. Недостаточное снабжение оксигенированной кровью межворсинчатого пространства оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов ворсинчатого трофобласта, что индуцирует процессы свободнорадикального окисления (Dekker G. A., Kraayenbrink A. A., 1991).

Недостаточное поступление кислорода и дефицит продукции эндотелиальных факторов релаксации под влиянием кислородных свободных радикалов приводит к истощению энергетических резервов клеток и нарушению структуры сосудов. По мере истощения запасов АТФ, сосудистые клетки реализуют свои потребности в энергии за счет процессов анаэробного гликолиза (Шалина Р. И., 1997). Эндогенные источники энергии нуждаются в усиленном притоке Ca^{2+} в цитозоль клеток из внутриклеточных депо. Увеличение концентрации Ca^{2+} в цитозоле клеток приводит к высвобождению мощнейшего эндогенного вазоконстриктора – эндотелина (Аржанова О. Н., 1997). Вероятно, эклампсия, представляющая собой контрактуру поперечнополосатой мускулатуры, обусловлена массивным перемещением Ca^{2+} в клетку; в эксперименте Mg^{2+} , являющийся антагонистом Ca^{2+} , предотвращает развитие этого процесса, поэтому Mg^{2+} оказывает противосудорожный эффект у беременных с эклампсией (Савельева Г. М., Шалина Р. И., Дживелегова Г. Д., 1995; Савельева Г. М., Шалина Р. И., 1998;). Таким образом, увеличение продукции свободных кислородных радикалов в эндотелии провоцирует высвобождение эндотелина и вазоспазм. На фоне гипоксии в тканях и в крови происходит активация перекисного окисления липидов и фосфолипаз с образованием токсических радикалов и снижением полиненасыщенных жирных кислот, что приводит к дисбалансу арахидонового каскада и к преимущественному

синтезу тромбоксана (Савельева Г. М., Шалина Р. И., 1998). Производными С-20 полиненасыщенных жирных кислот являются простаноиды – биорегуляторы липидной природы. Они моделируют в клетках-мишенях уровень циклических нуклеидов – универсальных внутриклеточных биорегуляторов обменных процессов (рис. 39).

В последние годы было показано, что при АГВБ развивается синдром системного воспалительного ответа с характерным изменением иммунного состояния (Wolf M., Kettle E., Sandler L. Et al, 2001), цитокиновым каскадом, нарушениями гемостаза и возможной бактериальной транслокацией (Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин С. А., 1997; Серов В. Н., 2003).



Рисунок 39 – Схема патогенеза мембранных нарушений по Савельевой Г.М.

Таким образом, гипоксия, развивающаяся в маточно-плацентарном комплексе, вызывает локальное поражение эндотелия с выделением цитотоксических факторов (эндотелин), которые ведут к его генерализованному повреждению и активации агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов, к нарушению синтеза вазоактивных веществ – простаглицлина и тромбосана. На данном фоне развивается гиперфункция коры надпочечников, что способствует избыточному синтезу ренина-ангиотензина в почках, повышенному образованию альдостерона, холестерина, что ведет к эндотелиозу, эндартерииту, гипертензии, прогрессирует вазоспазм, формируется комплекс микроциркуляторных нарушений. Сужаются прекапиллярные артерии, нарушается посткапиллярный кровоток, что ведет к расстройству микроциркуляции, снижению тканевой перфузии и развитию гипоксических изменений в тканях (Керимова Н. Р., 2003).

Развитие АГВБ может происходить и при нормальном процессе инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии матки, но и в этом случае основным патогенетическим звеном АГВБ является дисфункция эндотелия сосудов. Причиной нарушения функции эндотелия, кроме нарушения инвазии цитотрофобласта, могут быть различные эндогенные и экзогенные факторы (Козляткина А. Ю., 2004). Теория гемодинамической адаптации (Охапкин М. Б., Серов В. Н., Лопухин В. О., 2002) показывает, что в основе преэклампсии лежит генетический дефект метаболизма, приводящий к недостаточной активности ангиотензина II, и, как следствие этого, к уменьшению секреции альдостерона, снижению активности симпатoadреналовой системы, повышению тонуса блуждающего нерва и уменьшению секреции антидиуретического гормона. Несостоятельность эндокринного механизма пополнения и поддержания необходимого внутрисосудистого объема жидкости вызывает нарастание относительной гиповолемии с ростом срока гестации. При достижении определённой критической величины гиповолемии падение давления в сосудах приводит к сокращению гладких мышц и вазоспазму или даже к окклюзии сосуда. Вазоспазм является причиной повреждения эндотелия сосудов, что приводит к снижению продукции простаглицлина и оксида азота, активации тромбоцитов, нарушению баланса простаглицлин-тромбосан и «замыканию» порочного круга вазоспазм-эндотелий (Охапкин М. Б., Серов В. Н., Лопухин В. О., 2002).

Brown M. (2003) рассматривает основные физиологические расстройства при АГВБ как триаду: интенсивный вазоспазм, местная или диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, сокращение плазменного объема. Конечный результат этой триады патологических изменений – недостаточная перфузия органа. Недостаточное кровоснабжение жизненно важных органов определяет признаки и симптомы АГВБ.

Гипертензия является ранним признаком гипертонических нарушений беременности. Обычно явное повышение АД не появляется до второй половины беременности, но изменения сосудистой реактивности можно выявить уже в 20 недель (Мельников В.А., 2000). Многочисленные исследования показывают, что у женщин, у которых впоследствии разовьются гипертонические нарушения беременности, имеется несколько повышенное диастолическое давление (более 70 мм рт. ст.) уже во втором триместре (Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000). Кроме того, гипертензия может быть лабильной и сопровождаться сглаживанием или даже извращением нормального циркадного ритма АД. Как правило, АД не отличается стабильностью в состоянии покоя, причем в зависимости от колебаний АД и меняется суточный биологический ритм (Greer I. A., 1993). Сначала происходит сбой в падении АД в ночное время суток, а затем, особенно в тяжелых случаях, наблюдается обратная тенденция, когда давление начинает расти во время сна. Также имеет место ненормальное повышение восприимчивости к циркулирующему в крови адреналину и норадреналину. Если сосуды у здоровых беременных женщин имеют снижение прессорной реактивности на ангиотензин II (АII), который обладает потенциальными сосудосуживающими свойствами, то у женщин с АГВБ формируется повышенная восприимчивость к этому гормону (de Jong C. L. D., Dekker G. A., Sibai B. M., 1991). Причем эти изменения могут произойти за несколько месяцев до явного повышения АД, хотя такая реактивность подтверждена не всеми исследователями.

Сердце обычно остается неповрежденным при АГВБ. Сердечная декомпенсация может ее осложнить, но в большинстве случаев это связано с предшествующим заболеванием сердца. В целях изучения состояния гемодинамики проводилось довольно много исследований с использованием как инвазивных (Veille J. C., Hosenpud J. D., Morton J. M., 1987; Easterling T. R., Watts D. H., Schmucker B. C., Benedetti T. J., 1987; Masaki D. I., Greenspoon J. S., Ouzouman J. G., 1989), так и неинвазивных (Cotton D. B., Gonik B., Dolman K. F., 1984; Cotton D. B., Lee W., Huhta J. C., Dolman K. F., 1988; Groenedijk R., Trimpos J. B. M. J., Wallenburg H. C. S., 1984; Mabie W. C., Ratts T. E., Sibai B. M., 1989) методов исследования. Но интерпретировать эти исследования довольно трудно, так как варьировались такие факторы: срок беременности, состав обследуемых больных, тяжесть болезни, наличие сопутствующей патологии, интенсивность проводимой терапии. Поэтому результаты этих исследований весьма сильно различаются (например: системное сосудистое сопротивление в норме или очень высокое, сердечный индекс в норме или занижен).

Изменения, происходящие в почках, описываемые как гломерулярно-капиллярный эндотелиоз, характеризуются набуханием гломерул, сужением просвета гломерулярных

капилляров и депонированием фибрина в эндотелиальных клетках (National High Blood Pressure Education Program, 2000.). Уменьшаются скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток, но так как функция почек в норме при беременности возрастает на 35-50%, уровень креатинина может оставаться в пределах нормы. Клиренс уратов снижается, что приводит к гиперурикемии, которая является важным маркером АГВБ. Протеинурия обычно появляется позже и она неселективная, то есть повышенная проницаемость способствует повышению концентрации в моче высокомолекулярных белков (трансферрина и глобулинов). Характерна гипокальциурия, тогда как нормальная беременность сопровождается повышенной экскрецией кальция с мочой. Могут быть преходящие нарушения экскреции натрия. Развитие почечной недостаточности регистрируется редко (острый тубулярный некроз) и она обратима, что имеет благоприятный прогноз (Sibai В. М., Villar М. А., Mabie В. С., 1990); крайне редко случается кортикальный некроз, приводящий к устойчивой почечной недостаточности. Как правило, гиповолемия, ДВС, отслойка плаценты предшествуют развитию почечной недостаточности.

Повреждение печени может проявляться от изолированной ферментемии до развития тяжелых осложнений - HELLP-синдрома (гемолиз, высокий уровень печеночных ферментов, снижение количества тромбоцитов), субкапсулярного кровотечения и разрыва печени – сопровождаемых высокой материнской смертностью. Эти изменения происходят из-за гепатоцеллюлярного некроза, субкапсулярных кровоизлияний и депонирования фибрина в синусоидных капиллярах печени (Arias F., Mancilla-Jimenez R., 1976).

Патогенез изменений в центральной нервной системе остается до конца не выясненным. Считается, что изменения ЦНС обусловлены основными патогенетическими механизмами: вазоспазмом церебральных артерий (Riskin-Mashiah S, Belfort MA, Saade GR, Herd JA., 2001), ишемией, отеком головного мозга в затылочной области (Cunningham F. G., Fernandez C. O., Hernandez C., 1995). В последнее время появились данные исследований головного мозга с помощью ядерного магнитного резонанса (ЯМР), выявившие изменения, характерные для очаговой ишемии (Schwaighofer В. W., Hesselink J. R., Healy M. E., 1989). Нарушения в ЦНС могут приводить к развитию эклампсии, которая проявляется головной болью, головокружением, зрительными нарушениями, судорожным синдромом (Barton J. R., Sibai В. М., 1991).

Тромбоцитопения при АГВБ обнаруживается весьма часто, по данным Kelton J. G., Hunter D. J. S., Neame P. B. (1985) у 1/3 всех пациенток, хотя редко бывает тяжелой. Причиной тромбоцитопении считаются иммунологические процессы и отложение тромбоцитов на поврежденном эндотелии (Ballegger V. C., Spitz B., De Baene L. A., Van

Assche A. F., Hidajat M., Criel A. M., 1992). С помощью специальных тестов можно обнаружить также повышение концентрации фибринопептида, повышение уровня фактора фон Виллебранда, пониженное содержание антитромбина III, высокую активность фактора VIII (Redman C. W. G., Denson R. W. E., Beilin L. J. et al, 1997), что свидетельствует об активации каскада свертывания.

Таким образом, ключевым звеном патогенеза АГВБ является дисфункция эндотелия (Супряга О. М., 1995; Mushambi M. C., Halligan A. W., Williamson K., 1996; Зайнулина М. С., Петрищев Н. Н., 1997; Савельева Г. М., Шалина Р. И., 1998; Савельева Г. М., Кулаков В. И., Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Шалина Р. И., Мурашко Л. Е., Дюгеев А. Н., 2001; Savvidou M. D., Hingorani A. D., Tsikas D., et al, 2003)). Системная дисфункция эндотелия приводит к генерализованному нарушению микроциркуляции и развитию ишемии в тканях и органах. Морфологические изменения вследствие длительной ишемии приводят к развитию полиорганной дисфункции, что и обуславливает клинику заболевания.

Поскольку АГВБ является ведущей причиной материнской и перинатальной смертности, представляется необходимой диагностика этого заболевания на ранних этапах. На современном уровне развития медицины не существует идеального диагностического теста, позволяющего установить или исключить диагноз АГВБ. Скорее мы можем распознать ее как синдром, нежели определенно диагностировать болезнь (Redman C.W.G., Roberts J. M., 1993). Традиционно синдром включает в себя: гипертонию, протеинурию, отеки. Диагностическая ценность периферических отеков у беременных не велика, поэтому в настоящее время они не включены в критерии - многие специалисты считают безотечную форму наиболее неблагоприятной и опасной (Shibai B. M., Villar M. A., Mabie V. C., 1990); протеинурия может отсутствовать, а отсутствие гипертонии, или мягкая форма артериальной гипертензии не исключают развития эклампсии.

Развитие клинических симптомов отличается непредсказуемостью момента перехода в кризис, не позволяя прогнозировать течение заболевания. Начавшийся патологический процесс не остановится, а всегда будет прогрессировать (Сидорова О. И., 2003). Поэтому для принятия своевременных мер необходимо диагностировать заболевание в доклинической фазе. В последнее время акцент смещен на изучение патогенеза и диагностирование гестоза на ранних сроках беременности, что позволяет эффективно использовать профилактическое лечение (Савельева Г. М., Шалина Р. И., 1998; Кулаков В. И., Мурашко Л. Е., 1998). Прогнозирование и выявление факторов риска у женщин привело к снижению как частоты гестоза, так и его осложнений (Линева О. И., Гильмиярова Ф. Н., Спиридонова Н. В., 1998).

Для возможно более раннего выявления АГВБ могут быть использованы: измерение АД в середине беременности, определение систолодиастолического индекса, среднего артериального давления, пульсового давления, асимметрии показателей артериального давления, суточный мониторинг АД (для регистрации извращенного циркадного ритма, ночного повышения АД, исключения синдрома «белого халата») (Бартош Л.Ф., Дорогова И. В., 2007,). Этот метод, учитывая сложность техники и высокую стоимость оборудования, не может быть использован для скрининга, лишь по индивидуальным показаниям. В прошлом широко использовался тест с поворотом на спину (roll-over test). Этот тест проводится с 28 по 32 нед. беременности, и заключается в измерении АД, сначала лежа на левом боку, а затем на спине через 5 минут. Тест считается положительным при подъеме диастолического давления на 20 мм и больше после поворота на спину. В последних исследованиях не показано достаточной эффективности этого теста в плане предсказания развития АГВБ (Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г., 2002; Кобалава Ж. Д., Гудков К. М., 2004).

У беременных в группах риска развития АГВБ биохимические и биофизические нарушения появляются в доклинической стадии заболевания. При этом развиваются нарушения микроциркуляции, в частности меняются реологические и коагуляционные свойства крови. Савельева Г. М., Кулаков В. И., Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Шалина Р. И., Мурашко Л. Е., Дюгеев А. Н. (2001) разработали критерии диагностики в I-II триместрах беременности:

- прогрессивное снижение тромбоцитов (до $160 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее)
- гиперкоагуляция в клеточном и плазменном звеньях гемостаза
 - а) повышение агрегации тромбоцитов до 76%
 - б) уменьшение АЧТВ менее 20,0 с
 - в) гиперфибриногенемия до 4,5 г/л
- снижение уровня антикоагулянтов
 - а) эндогенного гепарина до 0,07 ед
 - б) антитромбина III до 63%
- лимфопения (18% и менее)
- активация перекисного окисления липидов
- снижение уровня антиоксидантной активности крови
- нарушение кровотока в сосудах маточно-плацентарного русла

О доклинической стадии заболевания свидетельствует наличие 2 - 3 признаков.

Из результатов лабораторных тестов имеют также значение: повышение уровня мочевой кислоты - хотя этот показатель является довольно поздним в течение болезни.

Протеинурия, повышение уровня ферментов печени, повышение креатинина являются признаками клинического развития болезни.

В научной литературе предлагается использовать различные лабораторные показатели (Dekker G. A., Sibai B. M., 1991), например: чувствительность к ангиотензину II (de Jong C. L. D., Dekker G. A., Sibai B. M., 1991; Takimoto E., Ishida J., Sugiyama F. et al, 1996), экскреция кальция с мочой, калликреин мочи, фибронектин плазмы (Taylor R. N., Crombleholme W. R., Freidman S. A., Janes L. A., Casal D. C., Roberts J. M., 1991), активация тромбоцитов (Janes S. L., Goodall A. H., 1994), гомоцистеин плазмы (Cotter A. M., Molloy A. M., Scott J. M., Daly S. F., 2001). Однако практическая ценность их для отдельных пациенток не доказана.

Помимо клинико-лабораторных критериев для прогнозирования и диагностики АГВБ также используются методы исследования кровообращения в различных органах.

Большое диагностическое значение имеет исследование параметров центральной и периферической гемодинамики. Эти показатели могут быть определены такими неинвазивными методами как реографический и ультразвуковой. На сегодняшний день у беременных женщин с АГВБ установлены различные варианты изменений центральной и периферической гемодинамики: от эукинетического до гиподинамического. Последний относится к крайне неблагоприятным прогностическим признакам, как для матери, так и для плода и новорожденного.

Мельников В. А. (2000) предлагает алгоритм скринингового обследования системной и регионарной гемодинамики в активном ортостазе и горизонтальном положении на боку у беременных на ранних сроках беременности (изменение ОПСС, изменение диастолического артериального давления, изменение резистентности сосудов головного мозга, грудной клетки, брюшной области и нижних конечностей) с помощью тонометрии, тетраполярной реографии и импедансометрии.

Одним из наиболее эффективных методов диагностики риска развития АГВБ считается ультразвуковая доплерография маточных артерий (УЗДГ) (Arduini D., Rizzo G., Romanini C., Mancuso S., 1987; Стрижаков А. Н., Бунин А. Т., Медведев М. В., Григорян Г. А., 1990; Campbell S., Kurdi W., Harrington K., 1995; Кобалава Ж.Д., Гудков К. М., 2004). УЗДГ глубоководящих дугообразных артерий на 16-18 неделе гестации может выявить нарушения, связанные с проникновением трофобласта в спиральные артерии (Steel S. A., Pearce J. M., McParland P., Chamberlain G. V. P., 1990, Voigt HJ, Becker V., 1992; Uzan M., Uzan S., Breart G. et al., 1992). Этот метод помогает диагностировать даже незначительные отклонения маточно-плацентарного кровотока (Carbillon L, Challier JC, Alouini S, Uzan M, Uzan S., 2001; Murakoshi T., Sekizuka N., Takakuwa K. et al., 1996). В настоящее время именно

УЗДГ маточных артерий получила широкое распространение, как метод скрининга при обследовании беременных.

С целью прогнозирования развития АГВБ в последнее время активно исследуется роль генетических факторов. Несмотря на то, что генетическая предрасположенность к АГВБ отмечалась многими исследователями (Cooper D. W., Bronnecke S. P., Wilton A. N., 1993; Haig D., 1993), до сих пор окончательно не решен вопрос, какие гены предрасполагают к этой патологии. Очевидно, что это мультифакториальное (полигенное) заболевание. Исследуется роль различных генетических дефектов в этиологии АГВБ (Witt CS, Whiteway JM, Warren HS et al, 2002; Lachmeijer A. M., Arngrimsson R., Bastiaans E. J. et al, 2001; Lee X., Keith J. C. Jr., Stumm N. et al, 2001). К ним относятся изменения гена ангиотензин-превращающего фермента, генов NO-синтетазы – NOS3 и NOS2, гена рецептора ангиотензина II – AT2P1, системы HLA. Доказанным этиологическим фактором развития и прогрессирования АГВБ являются тромбофилические состояния – антифосфолипидный синдром, мутация Лейдена, дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S, синдром Дауна (Banerjee S, Smallwood A, Nargund G, Campbell S., 2002). Тестирование полиморфизма генов, определяющих предрасположенность к АГВБ, поможет выявить женщин с повышенным риском развития заболевания, что позволит вовремя начать индивидуальную профилактику этого серьезного осложнения беременности.

4.2 Нарушение поток-зависимой вазодилатации как предиктор АГВБ

Методы исследования функции эндотелия являются наиболее перспективными, так как увеличение маркеров эндотелиальной дисфункции предшествуют клиническому проявлению АГВБ за недели и месяцы (Зайнулина М. С., Петрищев Н. Н., 1997; Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э. и др., 2003; Блощинская И. А., 2003). Определение специфических маркеров дисфункции эндотелия позволяет установить факт ее развития до появления выраженных клинических симптомов и определить степень ее тяжести. Исследование состояния эндотелия у беременных способствует своевременному выявлению пациенток, нуждающихся в профилактике и лечении АГВБ.

В методических рекомендациях под редакцией Э. К. Айламазяна НИИ акушерства и гинекологии и СПб гос. медицинского университета (2003) предлагается составление эндотелиограммы, в которую включены методы определения: количества циркулирующих эндотелиоцитов, содержания фактора Виллебранда, уровня тканевого активатора и его ингибитора 1 типа, тромбомодулина в плазме, адгезивной активности лейкоцитов,

концентрации цитокинов в крови. Наиболее целесообразно использовать метод определения количества циркулирующих эндотелиоцитов, так как он прост, информативен и доступен. При повреждении эндотелия в кровотоке появляются десквамированные эндотелиальные клетки, их количество отражает степень поражения сосудов и позволяет судить о тяжести заболевания. Метод основан на выделении эндотелиальных клеток вместе с тромбоцитами с последующим их осаждением АДФ (Петрищев Н. Н., Беркович О. А., Власов Т. Д., 2001; Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э. и др., 2003).

Тезиков Ю. В., Мельников В. А., Липатов И. С. (2001) разработали методы иммунологического мониторинга повреждения эндотелия у беременных группы высокого риска в отношении реализации гестоза и прогнозирование его тяжёлых форм с использованием перекрестных моноцитарных проб.

Давидович И. М. с соавторами (2003) для определения функции эндотелия использовали изучение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии, определение содержания эндотелина 1,2 в плазме крови и стабильных метаболитов оксида азота (NO) в моче. Было выявлено нарушение ЭЗВД плечевой артерии в сочетании с высоким уровнем эндотелина 1,2 у беременных с АГВБ. Блощинская И. А. (2003), используя радиоиммунный, флуориметрический и спектрофотометрический методы выявила характерный для АГВБ дисбаланс основных маркеров функционального состояния эндотелия: повышение активности прессорных (эндотелин 1,2, АПФ) и снижение содержания депрессорных (NO) факторов, - что является свидетельством развития эндотелиальной дисфункции. Также Блощинская И. А., Пестрикова Т. Ю., Давидович И. М. и др. (2003) изучали микроциркуляцию с помощью бульбарной микроскопии (конъюнктивальный индекс) для доклинического прогнозирования АГВБ.

Исходя из современных данных о патогенезе и патофизиологии АГВБ, которая представляет собой динамический процесс, целесообразно определить скрининговые методы ранней диагностики АГВБ для использования в практической медицине.

С целью оптимизации диагностики АГВБ и выявления изменений сосудистой реактивности у беременных нами обследовано 162 женщины фертильного возраста. Из них 25 небеременных и 137 беременных женщин на различных сроках гестации с неосложненным течением беременности и страдающие АГВБ. Группу А составили 36 женщин с физиологическим течением беременности 25 и более недель гестационного срока. В группу Б вошли 34 беременных с АГВБ с таким же сроком гестации. Дальнейшее исследование спланировано как проспективное. Целью его было установить клиническую значимость параметров ФПГ для ранней диагностики АГВБ. В нем приняло участие 67

беременных, обследованных в срок с 14 до 20 недели. Последующее наблюдение вплоть до родов, позволило их разделить на группу В, в которой беременность протекала без осложнений (57 пациенток) и группу Г, в которой в последствии диагностирована АГВБ (10 беременных). Срок беременности определяли от первого дня последней менструации, учитывая данные бимануального исследования в женской консультации и ультразвукового исследования в ранние сроки беременности.

Группу контроля составили 25 практически здоровых женщин от 22 до 34 лет, средний возраст их: $27,2 \pm 0,97$ лет, не отличался от обследованных в основных групп. На момент обследования артериальное давление у них не превышало 120 и 80 мм рт. ст.

Первым этапом нашего исследования была оценка АД. У беременных ДАД, АДср. значительно ниже, а ПД выше, чем у небеременных женщин сопоставимого возраста.

Таблица 22

Параметры АД в обследованных группах

Параметры	Гр.контр. (M ± m)	Гр.А (M ± m)	Гр.Б (M ± m)	Гр.В (M ± m)	Гр.Г (M ± m)
САД, мм рт. ст.	110,60 ± 2,09	101,16 ± 1,29	133,87 ± 2,00**	100,95 ± 1,39	107,00 ± 3,18
ДАД, мм рт. ст.	73,60 ± 1,65	56,43 ± 1,23*	82,58 ± 1,78*	55,68 ± 1,52*	56,50 ± 3,17
ПД, мм рт. ст.	37,00 ± 1,00	44,73 ± 1,37*	50,32 ± 2,56**	45,27 ± 1,45*	50,50 ± 3,29
АДср, мм рт. ст.	85,93 ± 1,74	71,34 ± 1,07*	99,35 ± 1,68**	70,77 ± 1,31*	73,33 ± 2,77

где * - уровень значимости сравнений групп беременных с контрольной группой; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Эти гемодинамические изменения связаны с системной вазодилатацией. В то же время у беременных фактически вдвое увеличивается объем циркулирующей крови и сердечный выброс (Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г., 2002) возрастает на 40% . В группах беременных с физиологическим течением беременности и беременных с доклиническим течением АГВБ со сроком гестации до 20 недель показатели АД достоверно не отличались, имелась тенденция к более высоким цифрам САД, ДАД, ПД и АДср. в группе беременных с доклиническим течением АГВБ. В группе беременных с клиническими проявлениями АГВБ (со сроком гестации более 20 недель) показатели АД были достоверно выше, чем у беременных с неосложненным течением беременности, хотя у некоторых женщин с АГВБ на момент осмотра показатели АД были нормальные. Это связано с тем, что АД не является стабильным, подвержено значительным колебаниям в течение суток. Сначала происходит сбой в падении ночного АД, а в тяжелых случаях давление начинает даже расти во время сна (Mushambi M. C., Halligan A. W., Williamson K., 1996). Таким образом, существует проблема чувствительности и специфичности, невысокой

положительной предсказательной ценности стандартного метода случайного измерения АД для постановки диагноза артериальной гипертензии и определении степени риска для матери и плода (Кобалава Ж. Д., Гудков К. М., 2004).

Определенный интерес представлял тест с поворотом на спину (roll-over test), который мы проводили всем беременным в сроке гестации 28-32 недели. Тест считается прогностически неблагоприятным в плане развития АГВБ при повышении ДАД на 20 мм рт. ст. и более после поворота на спину. В среднем у женщин с физиологическим течением беременности ДАД повысилось на $12,92 \pm 2,08$ мм рт. ст., а у женщин с АГВБ – на $22,31 \pm 2,17$ мм рт. ст, свидетельствуя о выраженном росте периферического сосудистого сопротивления (табл. 23). Тем не менее, у 33,33% женщин с неосложненной беременностью и 84,16% беременных с АГВБ проба с поворотом была положительна. Несмотря на то, что этот тест ранее считался высоко специфичным, в настоящее время исследованиями доказана не достаточная его эффективность в плане диагностики АГВБ.

Таблица 23

Параметры АД в ходе пробы с поворотом у беременных в сроке 28-32 недели в группах А и Б

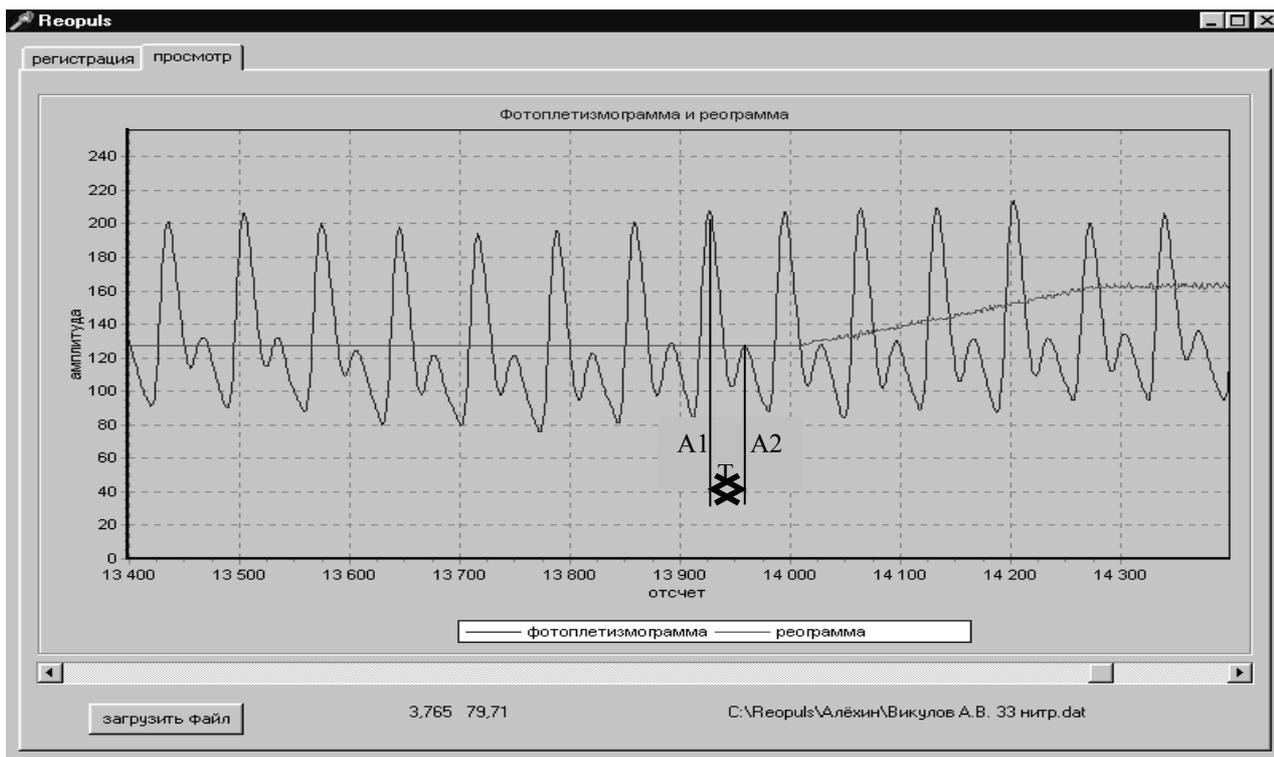
Параметры	Гр А (М ± m)		Гр Б (М ± m)	
	на боку	на спине	на боку	на спине
САД, мм рт. ст.	$103,38 \pm 2,86$	$112,08 \pm 2,69^{**}$	$131,54 \pm 4,98$	$141,92 \pm 3,46^{***}$
ДАД, мм рт. ст.	$57,50 \pm 2,27$	$70,42 \pm 2,76^{***}$	$81,15 \pm 3,54$	$103,46 \pm 3,73^{***}$
ПД, мм рт. ст.	$45,83 \pm 2,64$	$41,67 \pm 2,35$	$48,08 \pm 5,32$	$38,08 \pm 4,02$
АДср, мм рт. ст.	$72,78 \pm 1,75$	$84,31 \pm 2,50^{***}$	$97,18 \pm 3,91$	$112,69 \pm 3,62^{***}$

*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ в сравнении с параметром в группе, измеренным в положении на боку

Далее 31 женщине была проведена УЗДГ. Этот метод в настоящее время считается одним из наиболее эффективных для диагностики состояния беременной и плода и широко внедряется в практику. Несмотря на это, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность по данным разных авторов значительно варьируют (Агеева М. И., Озерская И. А., Никифорова Е. А., Москвина Т. Г. и др., 2004). В нашем исследовании в группе женщин с неосложненным течением беременности нарушение кровотока (НК) в системе мать-плацента-плод не выявлено у 61%, НК 1А – у 27%, НК 1Б – у 11%, НК 2ст. не определялось. Из 13 женщин с АГВБ НК 0ст. диагностирована у 1 женщины, НК 1А – у 38%, НК 1Б – у 30% ,(p <

0,01) , НК 2 – у 23%, ($p < 0,01$). Между результатами УЗДГ и наличием или отсутствием АГВБ выявлена корреляционная зависимость (сопряженность качественных признаков равна 0,6, уровень значимости 0,009).

Следующим этапом нашего исследования была оценка параметров ФПГ у здоровых небеременных женщин и женщин на разных сроках беременности, как с не осложненным течением беременности, так и с АГВБ. Было выявлено, что исходные значения параметров ФПГ всех беременных отличаются от параметров ФПГ небеременных женщин более высокими значениями времени отражения Т и более низкими значениями индекса отражения ИО (рис. 41). Очевидно, что эти изменения вызваны снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) (Шехтман М. М., 1999; Мельников В. А., 2000), которое зависит от снижения артериального тонуса и увеличения кровотока. Снижение ОПСС связано с образованием маточного круга кровообращения с низким сопротивлением и действием эстрогенов, прогестерона, предсердного натрийуретического фактора и пролактина, обладающих вазодилатирующим эффектом, (Елисеев О. М., Шехтман М. М., 1997; Шехтман М. М., 1999). Отмечается так же повышенное содержание оксида азота и сниженное содержание эндотелина 1,2 у беременных (Давидович И.М., Блощинская И. А., Петричко Т. А., 2000). Предполагается, что снижение эндотелина 1,2 в плазме представляет собой адаптационный физиологический процесс (Давидович И.М., Блощинская И. А., Петричко Т. А., 2000). Малые концентрации эндотелина 1 через активацию рецепторов типа ET-B приводят к высвобождению из эндотелия вазодилатирующих факторов (NO), которые приводят к расширению сосудов (Гомазков О. В., 2000). Ниже показан экран прибора, демонстрирующий выраженное увеличение времени задержки отраженной волны (Т) и уменьшение ее амплитуды (A_2).



ИО= 31,6%, T= 302 мс.

Рисунок 40 – Экран компьютера. Исходная ФПГ беременной из гр.А.

Исходные параметры ФПГ не отличаются у беременных с неосложненным течением беременности и беременных с АГВБ. Вероятно, это связано с тем, что базальный тонус сосудов поддерживается оксидом азота, содержание которого у беременных с АГВБ остается нормальным.

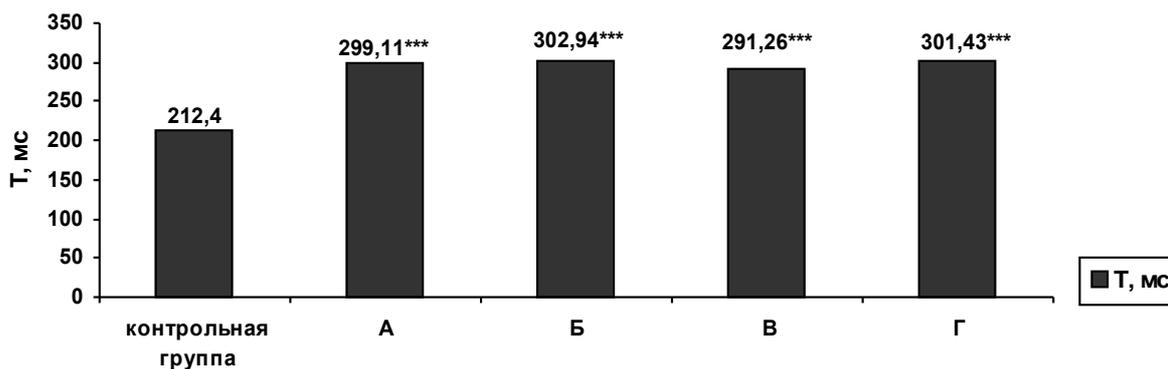
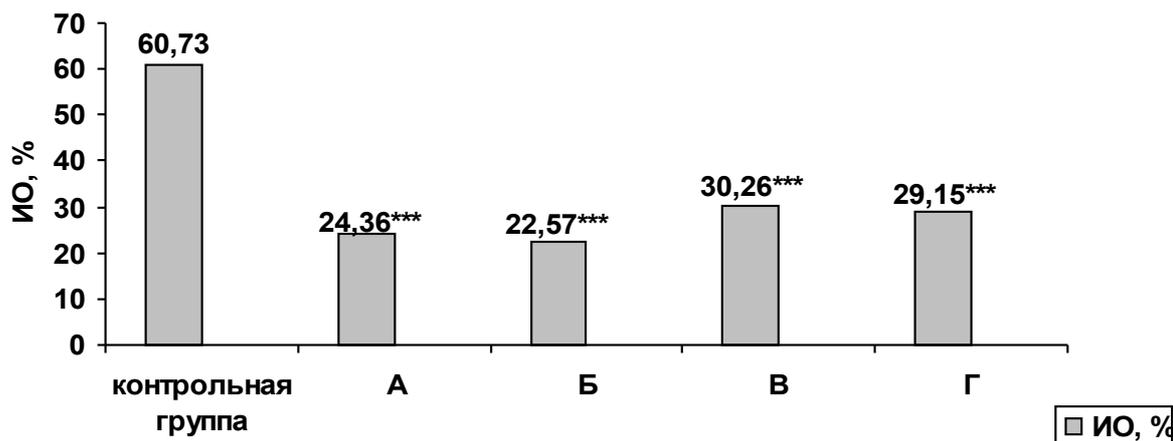


Рисунок 41 – Исходные значения времени отражения T (мс) в обследованных группах



* - уровень значимости сравнений групп беременных с контрольной группой;
 * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Рисунок 42 – Исходные значения индекса отражения (ИО) в обследованных группах

Контрольная группа – группа здоровых небеременных женщин.

А – группа женщин с неосложненным течением беременности в срок > 25 недель.

Б – группа женщин с гипертоническими нарушениями беременности со сроком гестации > 25 недель.

В - группа беременных женщин в срок < 20 недель, с физиологическим течением беременности.

Г - группа женщин со сроком гестации < 20 недель, с беременностью, в последующем осложненной АГВБ.

Далее мы исследовали параметры ФПГ в ходе пробы с поворотом. У всех беременных наблюдалась тенденция к снижению времени отраженной волны Т и увеличению ИО по сравнению с исходными данными, что свидетельствует о системном вазоспазме. Достоверно больше Т снизилось в группе беременных до 20 недель гестации с доклиническим течением АГВБ по сравнению с беременными с неосложненным течением. Имелась отчетливая тенденция большего увеличения ИО в группе беременных с АГВБ. Таким образом, эти результаты не дают возможность отчетливо диагностировать АГВБ. Более выраженные различия в изменении параметров ФПГ в ходе пробы с поворотом были получены у женщин со сроком беременности 28-32 недели (аналогично методике классической пробы с поворотом). ИО увеличился значительно больше в группе женщин, страдающих АГВБ, (на 63,68%) чем в группе женщин с не осложненным течением беременности (на 13,41%), (уровень значимости $p < 0,01$). Это дает возможность разделять беременных со сроком беременности 28-32 недели на группы с не осложненным течением беременности и с АГВБ, независимо от динамики АД в ходе этой пробы.

Таблица 24

Параметры ФПГ в ходе пробы с поворотом в обследованных группах

Параметры	Гр.А (M ± m)	Гр.Б (M ± m)	Гр.В (M ± m)	Гр.Г (M ± m)
Т на боку, мс	288,33 ± 10,51	291,54 ± 13,17	300,27 ± 6,56	297,00 ± 10,23
Т на спине, мс	284,17 ± 9,40	272,31 ± 14,15	297,30 ± 5,31	276,00 ± 10,56*
Δ Т, %	-1,06 ± 2,24	-6,19 ± 3,57	-0,46 ± 1,29	-6,94 ± 2,41
ИО на боку, %	28,53 ± 3,90	20,18 ± 2,50	30,34 ± 1,75	30,25 ± 2,91
ИО на спине, %	30,97 ± 3,74	30,21 ± 3,19**	34,70 ± 1,82**	36,25 ± 3,28*
Δ ИО, %	13,41 ± 7,01	63,68 ± 16,49*	25,35 ± 8,33	27,75 ± 12,78

* - p < 0,05 в сравнении со значениями параметра, измеренного в положении на боку

Затем мы оценивали изменение параметров ФПГ в ходе пробы с реактивной гиперемией. Как нами показано выше, параметры ФПГ отражают системные изменения реактивности сосудистого русла. Мы сравнили изменения параметров ФПГ в ходе ишемической пробы у беременных с неосложненным течением беременности и беременных с АГВБ. У всех беременных на третьей минуте постишемической фазы происходит увеличение Т, то есть уменьшается скорость распространения пульсовой волны. Надо отметить, что величина ΔТ у беременных женщин значимо ниже, чем у здоровых небеременных женщин, хотя абсолютные значения показателя Т более высокие. Вероятно, это объясняется тем, что у беременных артерии находятся в состоянии вазодилатации, что приводит к уменьшению дилатационного резерва.

Таблица 25

Изменение параметров ФПГ в ходе ишемической пробы в обследованных группах

Параметры	Контрольная группа	Группа А (больше 25 нед.)	Группа Б (больше 25 нед.)	Группа В (14-20 нед.)	Группа Г (14-20 нед.)
Т исходно, мс	212,40 ± 6,70	299,11 ± 6,07***	302,94 ± 7,01***	291,26 ± 12,83***	301,43 ± 11,43***
Т через 30 сек., мс	213,89 ± 6,36	297,98 ± 8,07***	296,06 ± 8,54***	285,04 ± 16,02***	291,43 ± 12,80***
Δ Т через 30 сек., %	4,96 ± 3,60	1,08 ± 2,92	-2,50 ± 1,92	-4,28 ± 5,22	-3,04 ± 3,68
Т через 2 мин., мс	262,76 ± 6,36	323,21 ± 6,56	317,35 ± 8,18	308,33 ± 12,63***	308,57 ± 10,56***
Δ Т через 2 мин., %	24,62 ± 2,23**	9,44 ± 2,71**	5,02 ± 1,86***	6,32 ± 1,50***	2,88 ± 3,62***
ИО исходно, %	60,73 ± 2,10	24,36 ± 1,85***	22,57 ± 1,48***	30,26 ± 1,98***	29,15 ± 3,86***
ИО через 30 сек., %	53,18 ± 2,33	19,61 ± 1,26***	27,88 ± 1,87***^^	26,83 ± 1,29***	28,17 ± 3,66***

ΔИО через 30 сек., %	-13,35 ± 4,45	-7,71 ± 6,98	30,63 ± 6,91*^^^	-12,69 ± 6,83	0,08 ± 7,32
ИО через 2 мин., %	45,52 ± 2,42	17,86 ± 1,20***	27,43 ± 1,60***^^^	24,72 ± 2,08***	33,55 ± 4,51*
ΔИО через 2 мин., %	-24,20 ± 3,17	-20,82 ± 3,22	25,80 ± 3,83***^^^	-15,10 ± 5,82	18,19 ± 10,22***^

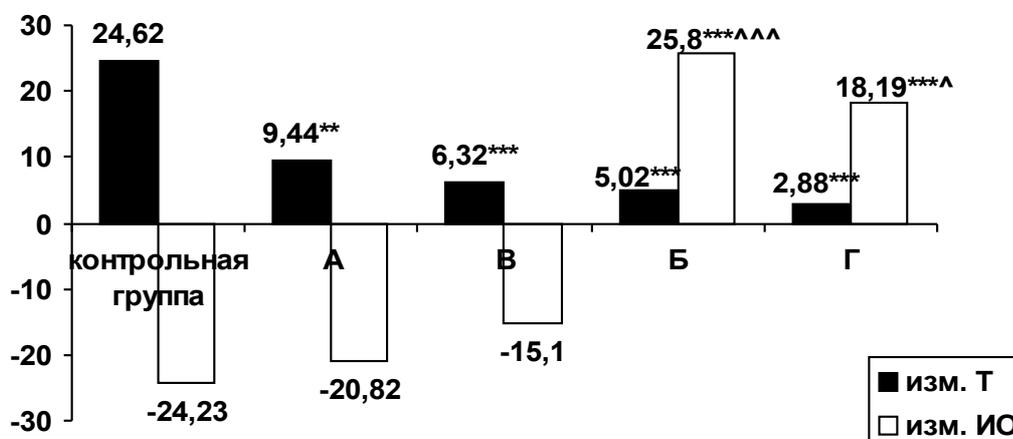
Г* - уровень значимости сравнений групп беременных с контрольной группой; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

^ - уровень значимости сравнений между группами А и Б; В и Г; ^ - $p < 0,05$; ^^ $p < 0,001$.

Основные различия между группами с неосложненным течением беременности и беременных с АГВБ выявляются в ходе пробы по изменению параметра ИО. У здоровых беременных (группы А, В) происходит снижение ИО, как и в группе здоровых небеременных женщин, что говорит о вазодилатации средних и мелких артерий, артериол. Процент уменьшения ИО, который мы оцениваем как показатель функции эндотелия (ПФЭ) составил: в группе здоровых небеременных женщин $-24,20 \pm 3,17$, в группе А $-20,82 \pm 3,22$, в группе В $-15,10 \pm 5,82$. В группе беременных с АГВБ (группа Б) наблюдалась парадоксальная реакция на ишемию. ИО в ходе пробы увеличился (ΔИО $+25,80 \pm 3,83$). Это говорит о том, что у женщин с АГВБ развился спазм артерий. Причем, ни одна из женщин этой группы не продемонстрировала снижение ИО в ходе ишемической пробы. Такая же парадоксальная реакция наблюдалась и в группе беременных с доклинической стадией АГВБ (группа Г – беременные до 20 недель). В этой группе ΔИО составил $+18,19 \pm 10,22$. То есть в ходе пробы с реактивной гиперемией выявляются изменения реактивности сосудов уже в доклиническую стадию АГВБ. Изменения параметров ФПГ в ходе пробы с реактивной гиперемией представлены на рис. 42.

Таким образом, у беременных с АГВБ было выявлено нарушение реактивности артерий, отражающее дисфункцию эндотелия. В исследованиях Давидович И.М., Блощинской И. А. и др., 2000, 2003 с помощью ультразвуковой системы изучалась ЭЗВД плечевой артерии у беременных в ответ на реактивную гиперемию. Были получены аналогичные результаты: после прекращения окклюзии у здоровых беременных увеличивался диаметр плечевой артерии в ответ на возросшую скорость кровотока, а у беременных с АГВБ возникала парадоксальная реакция (уменьшение диаметра сосуда), т.е. спазм артерии. Такой тип реакции, несомненно, обусловлен дисфункцией эндотелия. Было выявлено, что у беременных с АГВБ определяется снижение уровня NO и повышенное содержание эндотелина 1,2. Многими авторами также подтверждается повышенное содержание эндотелина1 при АГВБ (Paarlberg KM, de Jong CL, van Geijn HP, van Kamp GJ, et al., 1998; Ferreirade Almeida JA, Amenta F, Cardoso F, Polonia JS., 1998; Barden AE, Beilin LJ,

Walters BN, Michael C., 1999; Zafirovska KJ, Maleska VT, Bogdanovska SV, Lozance LA, et al., 1999).



* - уровень значимости сравнений групп беременных с контрольной группой; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.
 ^ - уровень значимости сравнений между группами А и Б; уровень значимости сравнений между группами В и Г; ^ - $p < 0,05$; **** $p < 0,001$.

Рисунок 42 – Динамика индекса отражения (ИО) и времени отраженной волны (Т) в ходе теста с ишемией верхней конечности в обследованных группах.

Диагностическая ценность исследования. Целью исследования является оптимизация диагностики АГВБ, поэтому для объективизации диагностического значения метода компьютеризированной фотоплетизмографии мы использовали статистический метод логистической регрессии, позволяющий выбрать признаки, способные максимально точно разделить беременных на две группы по диагнозу АГВБ в течение беременности. Модель логистической регрессии позволяет выявить факторы (клинические, лабораторные, социальные и т.п.), способные разделить больных и здоровых, и показать как изменятся шансы заболевания при изменении значения предиктора. Мы строили многомерную модель по алгоритму Вальда с пошаговым включением предикторов, так как многомерная модель позволяет оценить совместное влияние многих факторов на изучаемый признак – АГВБ.

Для построения модели мы взяли данные исследования всех беременных с 14-недельного срока беременности. В окончательную модель вошли предикторы: изменение индекса отражения через 2 минуты в ходе ишемической пробы (ДИО через 2 минуты), индекс отражения через 2 минуты (ИО через 2 минуты), АДср. на спине, ДАД во втором триместре. Предикторами являются наиболее значимые для диагностики показатели (имеют уровни значимости меньше 0,05 по статистике Вальда). Далее представлены:

экспоненциальный коэффициент (expB) уравнения регрессии, который показывает во сколько раз увеличится риск развития АГВБ при увеличении предиктора на единицу, и доверительный интервал (ДИ) этого значения (таблица 26).

То есть, при увеличении ДИО через 2 мин. на 1%, риск развития АГВБ увеличится в 1,215 раз (ДИ 1,092-1,315), а при увеличении на 10% - в 1,215¹⁰ раз (в 7 раз).

Таблица 26

Увеличение риска развития АГВБ при увеличении предиктора на единицу

Предикторы	Exp(B)	ДИ
Δ ИО через 2 минуты	1,215	1,092-1,351
ИО через 2 минуты	1,148	1,024-1,287
АД ср. на спине	1,171	1,031-1,332
ДАД во 2 триместре	1,212	1,027-1,430

Вероятность развития АГВБ при различных уровнях предиктора Δ ИО через 2 мин. при постоянных значениях других объясняющих переменных представлена на рисунке 43.

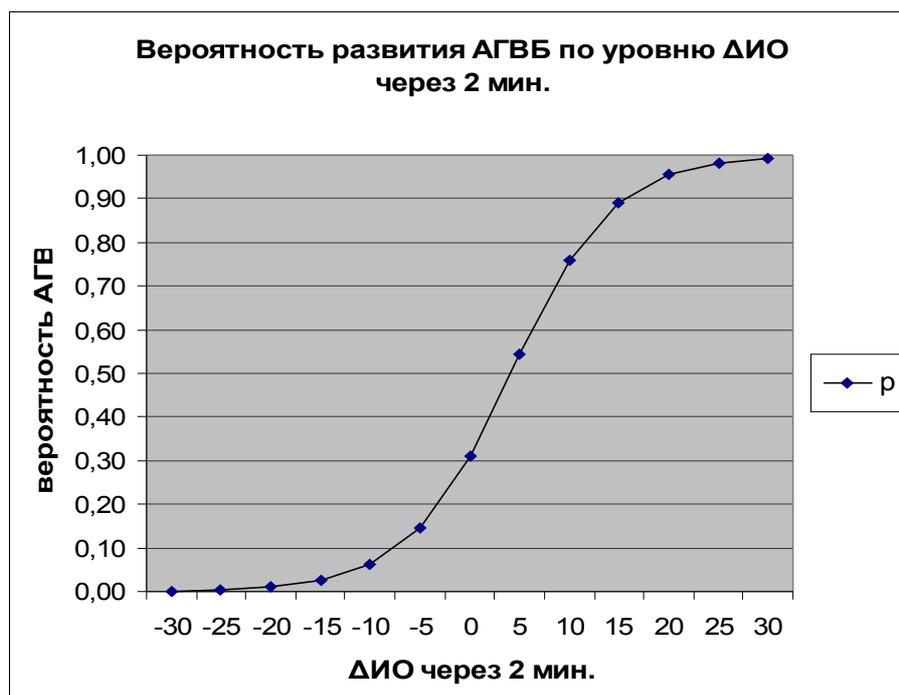


Рисунок 43 – Вероятность развития АГВБ, определяемая уровнем изменения ИО в ходе ишемической пробы

По классификационной таблице по вышеперечисленным предикторам правильный диагноз мы выставили 93,6% беременных.

Диагностическую ценность предлагаемого показателя подтверждает корреляционная зависимость между результатами УЗДГ и изменением ИО через 2 минуты в ходе ишемической пробы (сопряженность качественных признаков равна 0,6, уровень значимости 0,001). Следовательно, параметры ФПГ отражают состояние маточно-плацентарного кровотока.

Для определения чувствительности и специфичности сначала необходимо определить пороговое значение вероятности исхода. Для выбора оптимальной точки разделения были построены характеристические кривые (Receiver Operator Curve) и таблицы координат, где для каждого порогового значения рассчитывались чувствительность и специфичность. Наиболее значимым показателем для диагностики АГВБ является изменение ИО через 2 минуты в ходе ишемической пробы (ΔИО через 2 минуты). На рисунке 44 представлена характеристическая кривая ΔИО через 2 минуты, где для каждого значения ΔИО рассчитаны чувствительность и «1-специфичность».

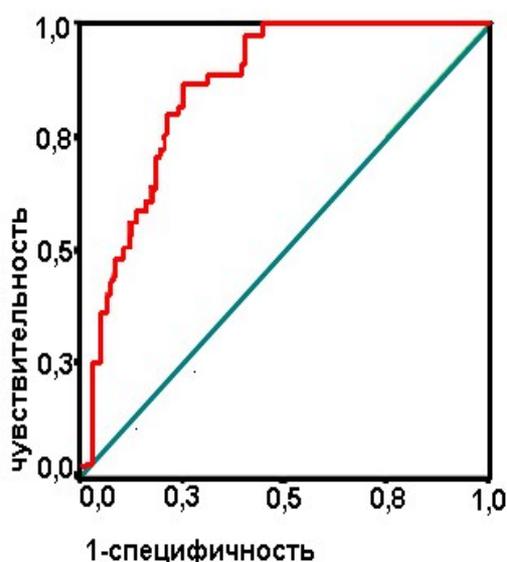


Рисунок 44 – Кривая операционной характеристики (Receiver Operator Curve) изменения ИО через 2 минуты в ходе ишемической пробы.

Площадь под кривой 0,855, что говорит о хорошей чувствительности и специфичности теста. По таблице координат при пороговом значении ΔИО через 2 минуты равном 1,11% чувствительность составляет 0,864, специфичность составляет 0,753.

Показателями качества разделения моделью больных и здоровых являются диагностическая эффективность (ДЭ) и отношение правдоподобия (ОП), которое определяет

отношение вероятности получить положительный результат при заболевании к вероятности получить положительный тест при отсутствии заболевания.

$$ДЭ = (0,864 + 0,753)/2 = 0,809$$

$$ОП = 0,864/(1 - 0,753) = 3,498$$

Таким образом, отношение правдоподобия составляет 3,498, диагностическая эффективность теста составляет 0,809. Эти значения говорят о хорошей диагностической ценности метода.

Наше исследование подтверждает многочисленные данные о дисфункции сосудистого эндотелия при АГВБ. Мы собрали доказательства в пользу эффективности предлагаемого нами варианта ишемической пробы как чувствительного метода, имеющего хорошее предсказуемое значение у беременных 14-16 недель в плане развития гестационной гипертензии. Огромный интерес представляет использование этого метода в качестве способа, определяющего эффективность лечебных мероприятий у беременных с гипертензией. Наши данные привлекают интерес и к тесту с поворотом для диагностики АГВБ, поскольку использование ФПГ параметров в ходе этого маневра способно значительно повысить эффективность подхода, основанного на одном лишь приросте диастолического давления. Имея ввиду простоту, эффективность и нетравматичность предлагаемых методов, можно надеяться на широкое их применение в акушерской практике в недалеком будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ К ГЛАВЕ 4

1. Агеева М. И., Озерская И. А., Никифорова Е. А., Москвина Т. Г. и др. Характер развития и нормативные параметры плацентарного кровообращения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. -2004. -№3. -С. 35-42.
2. Аржанова О. Н. Нарушение механизмов адаптации при гестозе и методы их коррекции // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. -1997. -№4. -С. 48-49.
3. Бартош Л.Ф., Дорогова И.В. Артериальные гипертензии у беременных. М: ДЕКОМ. 2007.- 148 с.
4. Блощинская И. А. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза // Российский вестник акушера-гинеколога. -2003. -Том 3. №4. -С. 7-10.
5. Блощинская И. А., Пестрикова Т. Ю., Давидович И. М., Сычева Э.В. Микроциркуляция при беременности: возможность доклинического прогнозирования развития гестоза // Российский вестник акушера-гинеколога. -2003. -Том 3. №6. -С. 4-7.
6. Бранько В. В., Вахляев В. Д. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в кардиологии // Российский Медицинский Журнал. -1998. -Т. 3. -С. 34-38.
7. Вихляева Е. М., Супряга О. М. Гестационная артериальная гипертензия: клинко-эпидемиологическое исследование // Тер. Архив. -1998. -№70(10). -С. 29-32.
8. Власова С. П. Компьютерный анализ объемной пульсовой волны в оценке ремоделирования артерий и функции эндотелия у больных с гипертонической болезнью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -Самара, 2004. -22с.
9. Гипертензивные нарушения при беременности. Доклад исследовательской группы ВОЗ. -Женева: ВОЗ, 1989. -121с.
10. Гомазков О. В. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов // Успехи физиологических наук. -2000. -Т. 31. №4. -С. 48-62.
11. Давидович И.М., Блощинская И. А., Петричко Т. А. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (Нормодипина) // Терапевт. Архив. -2003. -№10. -С. 50-54.
12. Допплерография в акушерстве. Под редакцией Медведева М. В., Курьяка А., Юдиной Е.В. -1-е изд.-Москва: РАВУЗДПП, Реальное время, 1999.-160с.: ил.
13. Дорогова И. В. Суточный профиль артериального давления и его прогностическое значение у беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -Саратов, 2002.
14. Елисеев О. М., Шехтман М. М. Беременность. Диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек. -Ростов-на-дону: Изд-во "Феникс", 1997, -640с.
15. Зайнулина М. С., Петрищев Н. Н. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе // Журнал акушерских и женских болезней. -1997. -№3. -С. 18-22.
16. Затейщикова А. А., Затейщиков Д. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. -1998. -№9. -С. 68-78.
17. Иванян А. Н., Крюковский С. Б., Гордиловская А. П. и др. Современные аспекты диагностики, терапии, профилактики и реабилитации гестоза: Методическое пособие. - Смоленск, 2000. -35с.

18. Кобалава Ж.Д., Гудков К. М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. – Москва, 2004. –244с.
19. Кобалава Ж.Д.,Серебрянникова К.Г. Артериальная гипертензия и ассоциированные расстройства при беременности // Сердце. –2002. –Том 1. №5(5). –С. 244-250.
20. Козляткина А. Ю. Клинико-морфологические особенности гестоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. –Самара, 2004. –24с.
21. Кузнецова О. В. Клинико-функциональные характеристики беременных с поздним гестозом средней и тяжелой степени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. –Омск, 2002. –23с.
22. Кулаков В. И., Мурашко Л. Е. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза // Акушерство и гинекология. -1998. -№5. -С. 3-6.
23. Кустаров В. Н., Линде В. А. Гестоз. - СПб. -2000.
24. Лебедев П. А., Калакутский Л. И., Власова С. П., Горлов А. П. Фотоплетизмография в оценке эластических свойств и реактивности периферических артерий // Региональное кровообращение и микроциркуляция. -2004. -№1. -С. 31-36.
25. Линева О. И.,Гильмиярова Ф. Н., Спиридонова Н. В. Патогенетические основы профилактики гестозов в условиях экологического неблагополучия // Акушерство и гинекология. -1998. -№5. -С. 60-63.
26. Лукьянов В. Ф. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике. // М. -1996.
27. Макаров О. В., Николаев Н. Н., Волкова Е. В. Артериальная гипертензия у беременных // Акушерство и гинекология. -2001. -№3. -С. 3-6.
28. Макаров О. В., Николаев Н. Н., Волкова Е. В. Особенности центральной гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией // Акушерство и гинекология. -2003. -№4. -С. 18-22.
29. Марцинкевич Г. И., Ковалев И. А. и соавт. Сравнительная характеристика результатов функциональных проб, использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия // Сибирский медицинский журнал. -2001. -№1. -С. 27-29.
30. Мелькумянц А. М., Балашов С. А. Скорость кровотока – постоянно действующий фактор дилатации крупных артерий // Бюл. exper. биол. –1985. -№99 (1). -С. 110-113.
31. Мельников В. А. Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и лечения гестоза на ранних сроках беременности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Самара, 2000.
32. Мельников В. А., Козляткина А. Ю., Титова И. И., Стулова С. В. Гестоз и инвазия трофобласта: Материалы тезисов семинара «Ранние сроки беременности, проблемы, пути решения». -Москва. -2002. -С. 23-25.
33. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика (методические рекомендации). / Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э. и др.; под редакцией Э. К. Айламяна. - СПб.: Издательство Н-Л, 2003. –32с.
34. Мурашко Л. Е., Кереченко А. А., Клименченко Н. И., Лукьянов М. М. Суточное мониторирование АД и пульса как метод прогнозирования, ранней диагностики и контроля за терапией гестоза: Международный симпозиум "Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза". -М., 1998. -С. 117-120.

35. Охапкин М. Б., Серов В. Н., Лопухин В. О. Преэклампсия: гемодинамический адаптационный синдром // АГ-инфо. -2002. -№3. -С. 9-12.
36. Петрищев Н. Н., Беркович О. А., Власов Т. Д., Волкова Е. В. и др. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // Клиническая лабораторная диагностика. -2001. -№1. -С. 50-52.
37. Савельева Г. М., Кулаков В. И., Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Шалина Р. И., Мурашко Л. Е., Дюгеев А. Н. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза // Российский вестник акушера-гинеколога. -2001. -Том 3(5). -С. 66-72.
38. Савельева Г. М., Шалина Р. И. Современные проблемы этиологии, патогенеза, терапии и профилактики гестозов // Акушерство и гинекология. -1998. -№5. -С. 6-9.
39. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Дживелегова Г. Д. Патогенетическое обоснование терапии и профилактики ОПГ-гестозов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. -1995. -№4. -С. 83-89.
40. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Кашежева А. З. Значение ранней диагностики и терапии гестозов // Акушерство и гинекология. -1989. -№1. -С. 73-76.
41. Савицкий Н. Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. - Л: Медицина, 1974.
42. Салов И. А., Глухова Т. Н., Чеснокова Н. П., Довгалецкий П. Я. Механизмы развития артериальной гипертензии при гестозе различной степени тяжести // Российский вестник акушера-гинеколога. -2003. -Том 3 №6. -С. 8-10.
43. Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин С. А. Руководство по практическому акушерству. - М., МИА, 1997. -424 с.
44. Серов В. Н. Гестоз: современная лечебная тактика // Изд-во: "Открытые системы". Ж. Лечащий Врач. -2003. -№9. -С. 7-10.
45. Сидорова И. С. Гестоз. -М., 2003. -340с.
46. Соболева Г. Н., Иванова О. В., Балахонова Т. В. и соавт. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения // Кардиология. -1997. -№7. -С. 41-46.
47. Стрижаков А. Н., Бунин А. Т., Медведев М. В., Григорян Г. А. Информативность доплерометрии в прогнозировании возникновения гестозов и задержки развития плода // Акушерство и гинекология. -1990. -№7. -С. 12-15.
48. Стрижаков А. Н., Мусаев З. М. Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика и акушерская тактика // Акуш. и гинек. -1998. -№5. -С. 13-18.
49. Супряга О. М. Гипертензивные состояния у беременных: клинко-эпидемиологическое исследование: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. - М., 1997.
50. Супряга О. М. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных // Акушерство и гинекология. -1995. -№6. -С. 59.
51. Тезиков Ю. В. Клинико-иммунологические аспекты ранней диагностики повреждения эндотелия у беременных с гестозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -Самара, 2001.
52. Филатова О. В., Требухов А. В., Киселев В. Д. Взаимодействие давления и потока в регуляции диаметра крупных артериальных сосудов: Монография. -Барнаул: Изд-во Алтайского университета, 2003. -137 с.

53. Шалина Р. И. Мембранные нарушения в патогенезе ОПГ-гестозов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1997. -№1. -С. 36-43.
54. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. - М., 1999.
55. Шехтман М. М., Елохина Т. Б. Прогнозирование позднего токсикоза у беременных по клиноортостатической пробе // Акуш. и гинек. -1996. -№1. -С. 15-18.
56. Albertini M., Vanelli G., Clement M. G. PG12 and nitric oxide involvement in the regulation of systemic and pulmonary basal vascular tone in the pig // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. -1996. -Vol. 54, -№4. -P. 273-278.
57. Ales K. L., Noton M. E., Druzin M. L. Early prediction of antepartum hypertension // American Journal of Obstetrics and Gynecology. -1989. -Vol. 73. P. 928-933.
58. Appleron M. P., Kuetie T. I., Raebel M. Magnesium sulphate versus phenitoin for seizure prophylaxis in pregnancy-induced hypertension // American Journal of Obstetrics and Gynecology. -1991. -Vol. 165. -P. 907-913.
59. Arduini D., Rizzo G., Romanini C., Mancuso S. Utero-placental blood flow velocity waveforms as predictors of pregnancy-induced hypertension // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. -1987. -Vol. 26. -P. 335-341.
60. Arias F., Mancilla-Jimenez R. Hepatic fibrinogen deposits in pre-eclampsia. Immunofluorescent evidence // New England Journal of Medicine. -1976. Vol. 295. -P. 578-582.
61. Arner M., Uski T., Hogestatt E. D. Endothelium dependence of prostanoid-induced relaxation in human hand veins // Acta Physiol. Scand. -1994. -Vol. 150, №3. -P. 267-272.
62. Ballegcer V. C., Spitz B., De Baene L. A., Van Assche A. F., et al. Platelet activation and vascular damage in gestational hypertension // American Journal of Obstetrics and Gynecology. -1992. -V. 166. -P. 629-633.
63. Banerjee S., Smallwood A., Nargund G., Campbell S. Placental morphogenesis in pregnancies with Down's syndrome might provide a clue to pre-eclampsia // Placenta. -2002. -Feb.-Mar. -V. 23(2-3). -P. 172-4.
64. Bank A. J. Smooth muscle relaxation. Effects on arterial compliance, distensibility, elastic modulus, and pulse wave velocity // Hypertension. -1998. -Vol. 32. -P. 356-359.
65. Barden A.E., Beilin L.J., Walters B.N., Michael C. Does a predisposition to the metabolic syndrome sensitive women to develop preeclampsia? // Hypertense. -1999. -V. 17(9). -P. 1307-1315.
66. Barton J. R., Sibai B. M. Cerebral pathology in eclampsia. Hypertension and pregnancy // Clinics and Perinatology. -1991. -V. 18. -P. 891-910.
67. Basso O., Christensen K., Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? // Epidemiology. -2001. -Nov. -V. 12(6). -P. 624-629.
68. Basso O., Olsen J. Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia // Epidemiology. -2001. -Nov. -V. 12(6). -P. 747-749.
69. Batton J. R., Hiatt A. K., Conover W. B. The use of nifedipin during the postpartum period in patients with severe pre-eclampsia // American Journal of Obstetrics and Gynecology. -1990. -V. 162. -P. 788-792.

70. Beaty O. Z., Donald D. E. Contribution of prostaglandins to muscle blood flow in anesthetized dogs at rest, during exercise, and following inflow occlusion // *Circulation Research*. -1979. -Vol. 44. -P. 67-75.
71. Bonner G. Role of kinins and prostacyclin in blood pressure regulation // *Arch Mal Coeur Vaiss*. -1989. -Vol. 82, №4. -P. 15-19.
72. Boulanger C., Vanhoutte P. M. The role of the endothelium in the regulation of vasomotor activity // *Arch Mal Coeur Vaiss*. -1991. -Jan. -Vol. 84. -Spec No 1. -P. 35-44.
73. Brown M. Pre-eclampsia: a lifelong disorder // *M.J.A.* 2003. -V. 179 (4). -P. 182-184.
74. Campbell D. M., MacGillivray I. Preeclampsia in second pregnancy // *Br. J. Obstet. Gynecol.* -1985. -V. 92. -P. 131-140.
75. Campbell S., Kurdi W., Harrington K. Doppler ultrasound of the uteroplacental circulation in the early prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*-1995. -Vol. 6. -Suppl. 2. -P. 29.
76. Carbillon L., Challier J.C., Alouini S., Uzan M., Uzan S. Uteroplacental circulation development: Doppler assessment and clinical importance // *Placenta*. -2001. -Nov. -V. 22(10). P. 795-799.
77. Carlsson I., Sollevi A. The role of myogenic relaxation, adenosine and prostaglandins in human forearm reactive hyperaemia // *The Journal of Physiology*. -1987. -Vol. 389. -P. 147-161.
78. Carlsson I., Wennmalm A. Effect of different prostaglandin synthesis inhibitors on post-occlusive blood flow in human forearm // *Prostaglandins*. -1983. -Vol. 26, №2. -P. 241-252.
79. Carr D.B., McDonald G.B., Brateng D., Desai M., Thach C.T., Easterling T.R. The relationship between hemodynamics and inflammatory activation in women at risk for preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* -2001. -Dec. -V. 98(6). -P. 1109-1116.
80. Celermajer D. S. Sorensen et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. -1992. -Vol. 340, № 8828. -P. 1111-1115.
81. Cifkova R. Hypertension in pregnancy: recommendations for diagnosis and treatment // *European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management*. -2000. -V. 1, №2.
82. Clark S. L., Greenspoon J. S., Adahl D., Phelan J. P. Severe pre-eclampsia with persistent oliguria // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. -1986. -V. 154. -P. 490-494.
83. Clausen T., Slott M., Solvoll K., Drevon C.A. et al. High intake of energy, sucrose, and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of pre-eclampsia. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* -2001. -Aug. -V. 185(2). -P. 451-458.
84. Clement M. G., Triulzi M. O. et al. Analysis of hemodynamic and respiratory affects of PG12 in the pig // *Prostaglandins Med*. -1980. -Vol. 5, №5. -P. 323-335.
85. Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*. -1989. -Vol. 2. -P. 997-1000.
86. Cooper D. W., Brnnecke S. P., Wilton A. N. Genetics of pre-eclampsia // *Journal of Hypertension in Pregnancy*. -1993. -V. 12. -P. 1-23.
87. Corretti M. C., Anderson T. J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery // *J. of the American College of Cardiology*. -2002. -Vol. 39, №2. -P. 257-265.

88. Cotter A.M., Molloy A.M., Scott J.M., Daly S.F. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: risk factor for the development of severe preeclampsia. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001. -Oct. -V. 185(4). -P. 781-5.
89. Cotton D. B., Gonik B., Dolman K. F. Cardiovascular alterations in severe pregnancy induced hypertension. Acute effects of intravenous magnesium sulphate // *American journal of Obstetrics and Gynecology.* -1984. -V. 148. -P. 162-165.
90. Cotton D. B., Lee W., Huhta J. C., Dolman K. F. Hemodynamic profile in severe pregnancy induced hypertension // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1988. -V. 158. -P. 523-529.
91. Cunningham F. G., Fernandez C. O., Hernandez C. Blindness associated with pre-eclampsia. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1995. -Vol. 172. -P. 1291-1298.
92. Cunningham F. G., Pritchard J. A. How should hypertension during pregnancy be managed? Experience at Parkland Memorial Hospital // *Med. Clin. North Am.* -1984. -V. 68. -P. 505-526.
93. Dudley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africe, Asia, Latin America and Caribbean // *Brit. J. Obstet. Gynecol.* -1992. -Vol. 99. - P. 547-553.
94. Davey D. A., Macgillivray I. The classification and definition of hypertensive disorders of pregnancy // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1988. -V. 158. P. 892-898.
95. de Jong C. L. D., Dekker G. A., Sibai B. M. The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia. Hypertension and pregnancy. // *Clinics and Perinatology.* -1991. -V. 18. -P. 683-711.
96. Dekker G. A., Kraayenbrink A. A. Oxygen free radicals in pre-eclampsia // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1991. -164, Suppl. 273.
97. Dekker G. A., Sibai B. M. Early detection of pre-eclampsia // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1991. -V. 165. -P. 160-172.
98. Duff S. J. et all. Continuous release of vasodilator prostanoids contributes to regulation of resting forearm blood flow in humans // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* -1998. -Vol. 274. -P. 1174-1183.
99. Easterling T. R., Watts D. H., Schmucker B. C., Benedetti T. J. Measurement of cardiac output during pregnancy; validation of Doppler technique and clinical observation in pre-eclampsia // *Obstetrics and Gynaecology.* -1987. -Vol. 69. -P. 845-850.
100. Engelke K. A., Halliwill J. R. Proctor N. D., Dietz N. M., Joyner M. J. Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperemia in the human forearm // *J. Appl. Physiol.* -1996. -Vol. 81. -P. 1807-1814.
101. Faraci F. M., Heistad D. D. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels // *Physiol. Rev.* -1998. -Jan. -Vol. 78(1). -P. 53-97.
102. Ferreirade Almeida J.A., Amenta F., Cardoso F., Polonia J.S. Association of circulating endothelium and noradrenaline with increased calcium channel binding sites in the placental bed in preeclampsia. // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1998. -V. 105(10). -P. 1104-1112.
103. Fitzpatrick C., Connolly R., Stronge J. M. Epidemic preeclampsia? // *Lancet.* -1987. -V. 8560. -P. 694.
104. Fridman S. A., Taylor R. N., Roberts J. M. Patophysiology of pre-eclampsia: hypertension and pregnancy. // *Clin. Perinat.* -1991. -Vol. 18. -P. 661-682.

105. Gajraj N. M., Hutter C. Serotonin in pre-eclampsia // *Brit. J. Anaest.* -1996. -Vol. 76. -P. 748-749.
106. Green D., Cheetham C. et al. Effect of lower limb exercise on forearm vascular function: contribution of nitric oxide // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* -2002. -Vol.283. -P. 899-907.
107. Greer I. A. Ambulatory blood pressure in pregnancy: measurements and machines // *Brit. J. Obstet. Gynecol.* -1993. -Vol. 100. -P. 887-889.
108. Greer I. A., Dawes J., Johnstone T. A., Calder A. A. Neutrophil activation is confined to the maternal circulation in pregnancy induced hypertension // *Obstetrics and Gynecology.* -1991. -V. 78. -P. 28-32.
109. Groenedijk R., Trimbos J. B. M. J., Wallenburg H. C. S. Hemodynamic measurements in pre-eclampsia. Preliminary observations // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1984. -V. 150. -P. 232-236.
110. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy // *Q. Rev. Biol.* -1993. -V. 68. -P. 495-532.
111. Haller H. Endothelial function. General considerations. // *Drugs.* -1997. -Vol. 53. -Suppl. 1. -P. 1-10.
112. Hutton J. D., James D. K., Stirrat O. K. A., Redman C. W. Management of severe pre-eclampsia by UK consultants // *British Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1992. -V. 99. -P. 554-556.
113. Irgens H.U., Reisaeter L., Irgens L.M., Lie R.T. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. // *B.M.J.* -2001. -Nov. 24. -V. -323(7323). -P. 1213-1217.
114. Janes S. L., Goodall A. H. Flow cytometric detection of circulating activated platelets and platelet hyper-responsiveness in pre-eclampsia and pregnancy // *Clin. Science.*- 1994. -V. 86. -P. 731-737.
115. Jansen M.V., Korver-Hakkennes K., van Leenen D., Visser W., in't Veld P.A., de Groot C.J., Wladimiroff J.W. Significantly higher number of fetal cells in the maternal circulation of women with pre-eclampsia // *Prenat. Diagn.* -2001. -Dec. -V. 21(12). -P. 1022-1026.
116. Joannides R., Haefeli W. E. et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo // *Circulation.* -1995. -Vol. 91. -P. 1314-1319.
117. Joyner M. J., Dietz N. M. Nitric oxide and vasodilation in human limbs. // *J. Appl. Physiol.* -1997. -Vol. 83. -P. 1785-1796.
118. Kelton J. G., Hunter D. J. S., Neame P. B. A platelet function defect in pre-eclampsia. // *Obstetrics and Gynecology.* -1985. -V. 65. -P. 107-109.
119. Kenny L.C., Baker P.N., Kendall D.A., Rendall M.D., Dunn W.R. Differential mechanisms of endothelium-dependent vasodilator responses in human myometrial small arteries in normal pregnancy and pre-eclampsia // *Clin. Sci. (Lond.).* -2002. -Jul. -V. 103(1). -P. 67-73.
120. Kilbom A., Wennmalm A. Endogenous prostaglandins as local regulators of blood flow in man: effect of indomethacin on reactive and functional hyperaemia // *The Journal of Physiology.* -1976. -Vol. 257. -P. 109-121.
121. Kinlay S., Creager M.A., Fukumoto M. Endothelium derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo // *Hypertension.* -2001. -V. 38. -P. 1049-1054.

122. Koller A., Durnyei G. Flow-induced responses in skeletal muscle venules: modulation by nitric oxide and prostaglandins // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* -1998. -Vol. 275. -P. 831-836.
123. Koller A., Sun D. Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow- and viscosity-induced dilation of arterioles in vitro // *Circulation Research.* -1993. -Vol. 72. -P. 1276-1284.
124. Kullberg G., Lindeberg S., Hanson U. Eclampsia in Sweden. *Hypertens. // Pregnancy.* – 2002. –V. 21. –P. 13-21.
125. Kuwajima T., Suzuki S., Yoneyama Y., Sawa R., Asakura H., Araki T. Relation between plasma endothelin 1 levels and T helper 2 cell immunity in women with preeclampsia // *Gynecol. Obstet. Invest.* –2001. –V. 52(4). –P. 260-263.
126. Lachmeijer A.M., Arngrimsson R., Bastiaans E.J., Frigge M.L. et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands // *Eur. J. Hum. Genet.* –2001. -Oct. –V. 9(10). –P. 58-64.
127. Lee X., Keith J.C. Jr., Stumm N., Moutsatsos I. Et al. Downregulation of placental syncytin expression and abnormal protein localization in pre-eclampsia // *Placenta.* –2001. -Nov. –V. 22(10). –P. 808-812.
128. Li D.K., Wi S. Changing paternity and the risk of pre-eclampsia/eclampsia in the subsequent pregnancy // *Am. J. Epidemiol.* –2000. –V. 151. –P. 57-62.
129. Lie R. T., Rasmussen S., Brunborg H., Gjessing H., Lie-Nielsen E., Irgens L. M. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study // *British Medical Journal.* –1998. –V. 316(7141). –P. 1343-1347.
130. Loudon I. Some historical aspects of toxemia of pregnancy. A review. // *British Journal of Obstetrics and Gynecology.* –1991. –V. 98. –P. 853-858.
131. Luscher T. F. Endothelial control of vascular tone and growth // *Clin. Exp. Hypertens [A].* -1990. -Vol. 12(5). -P. 897-902.
132. Luscher T. F. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels // *Lung.* -1990. -Vol. 168. -Suppl. 1. -P. 27-34.
133. Lyall F., Greer J. A. Pre-eclampsia: a multifaceted vascular disorder of pregnancy. // *Journal of Hypertension.* –1994. –V. 12. –P. 1339-1345.
134. Lydakis C., Beevers D.G., Lip G.Y. The prevalence of pre-eclampsia and obstetric outcome in pregnancies of normotensive women attending a hospital specialist clinic // *J. Clin. Pract.* 2001. -Jul.-aug. –V. 55(6). –P. 361-367.
135. Mabie W. C., Ratts T. E., Sibai B. M. The central hemodynamics of severe pre-eclampsia. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* –1989. –V. 161. –P. 1443-1448.
136. Marin R. et al. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. *Hypertens. // Pregnancy.* – 2000. –V. 19. –P. 199-209.
137. Masaki D. I., Greenspoon J. S., Ouzouman J. G. Measurement of cardiac output in pregnancy by thoracic electrical bioimpedance and thermodilution. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* -1989. -Vol. -161. -P. 680-684.
138. Maynard S.E., Min J-Y., Merchan J., et al. Excess placental soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. // *J. Clin. Invest.* 2003. –V. 111. –P. 649-658.
139. Millasseau S. C., Kelly R. P. et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. // *Hypertension.* -2000. -Vol. 36. -P. 952.

140. Millasseau S. C., Kelly R. P. et al. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. // *Clinical Science*. -2002. -Vol. 103. -P. 371-377.
141. Moncada S., Palmer R. M. The discovery of nitric oxid as the endogenous nitrovasodilator. // *Hypertension*. -1988. -Vol. 12. -P. 365-372.
142. Mortensen J.T., Thulstrup A.M., Larsen N., Moller M., Sorensen H.T. Smoking, sex of the offspring, and risk of placental abruption, placenta previa, and preeclampsia: a population-based cohort study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. -2001. -Oct. -V. 80(10). -P. 894-898.
143. Mullen M. J., Kharbanda R. K. et al. Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo // *Circulation Research*. -2001. -Vol. 88. -P. 145.
144. Murakoshi T., Sekizuka N., Takakuwa K. et al. Uterine and spiral artery flow velocity waveforms in pregnancy-induced hypertension and/or intrauterine growth retardation // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. -1996. -Vol. 7. -Suppl. 2. -P. 122-128.
145. Mushambi M. C., Halligan A. W., Williamson K. Recent achievements in patogenesis of preeclampsia. // *British Journal of Anaesthesia*. -1996. -V. 76. -P. 133-148.
146. Omar Farouque H. M., Meredith I. T. Relative contribution of vasodilator prostanoids, NO, and KATP channels to human forearm metabolic vasodilation.// *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. -2003. -Vol. 284. -P. 2405-2411.
147. O'Rourke M. F. Mechanical principles in arterial disease // *Hypertension*. -1995. -Vol. 26. -P. 2-9.
148. Paarlberg K.M., de Jong C.L., van Geijn H.P., van Kamp G.J., et al. Vasoactive mediators in pregnancy in dust hypertensive disorders: a longitudinal study. // *Am. J. Obstet. Gynecol*. - 1998. Vol. 179, №6, Pt1. -P. 1559-1564.
149. Patterson G. C., Whelan R. F. Reactive hyperemia in the human forearm // *Clin. Science*. -1955. -Vol. 14. -P. 197-211.
150. Pepine C. J., Celermajer D. S., Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. -University of Florida, 1998.
151. Pijnenborg R. Establishment of uteroplacental circulation. // *Reprod. Nutr. Dev*. -1988. -V. 28; -P. 1581-1586.
152. Redman C. W. G., Denson R. W. E., Beilin L. J., Bolton F. G., Stirrat G. M. Factor VIII consumption in pre-eclampsia. // *Lancet*. -1997. -Vol. 11. -P. 1249-1252.
153. Redman C. W. Eclampsia still kills. // *Brit. Med. J*. -1988. -Vol. 296. -P. 1209-1210.
154. Redman C. W. G., Jeffries M. Revised definition of pre-eclampsia. // *Lancet*. -1988. -V. 1. - P. 809-812.
155. Redman C.W.G. Hypertension in pregnancy: a case discussion. // *Kidney Int*. -1987. -Vol. 32. -P. 151-160.
156. Redman C.W.G., Roberts J. M. Management of preeclampsia // *Lancet*. - 1993. -Vol. 341. - P. 1451-1454.
157. Riskin-Mashiah S., Belfort M.A., Saade G.R., Herd J.A. Cerebrovascular reactivity in normal pregnancy and preeclampsia. // *Obstet. Gynecol*. -2001. -Nov. Vol. 98, №5, Pt. 1. -P. 827-32.
158. Roberts J. M., Redman C. W. G. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. // *Lancet*. -1993. -Vol. 341. -P. 1447-1450.

159. Roberts J.M., Lain K.Y. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. // *Placenta*. – 2002. –May. –Vol. 23(5). –P. 359-372.
160. Rogers G. M., Taylor R. N., Roberts J. M. Pre-eclampsia associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. –1988. –Vol. 159. –P. 908-914.
161. Rongen G. A., Smits P., Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. Physiology, pathophysiology and clinical implications // *Neth. J. Med*. –1994. -Jan. -Vol. 44 (1). -P. 26-35.
162. Savvidou M.D., Hingorani A.D., Tsikas D., et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia // *Lancet*. –2003. –Vol. 361. –P. 1511-1517.
163. Schwaighofer B. W., Hesselink J. R., Healy M. E. MR demonstration of reversible brain abnormalities in eclampsia // *Journal of Computer Assisted Tomography*. -1989. -Vol. 13. -P. 310-312.
164. Sibai B. M., Villar M. A., Mabie B. C. Acute renal failure in hypertensive disorders in pregnancy. Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases // *Amer. J. Obstet. Gynecol*. -1990. -Vol. 162. -P. 777-783.
165. Sibai B. M., Anderson G. D., Spinnato J. A., Shaver D. C. Plasma volume findings in patients with mild pregnancy induced hypertension // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1983. –Vol. 147. –P. 16-19.
166. Sibai B. M., Mabie W. C. Hemodynamics of pre-eclampsia. Pregnancy and hypertension. // *Clinics in Perinatology*. –1991. –Vol. 18. –P. 727-747.
167. Sibai B. M., Mercer B., Sarinoglu C. Severe pre-eclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis // *Am. J. Obstet. Gynecol*. –1991. –Vol. 165. –P. 1408-1412.
168. Sinoway L. I., Hendrickson C., Davidson W. R. Jr., Prophet S., Zelis R. Characteristics of flow-mediated brachial artery vasodilation in human subjects. // *Circulation Research*. -1989. -Vol. 64. -P. 32-42.
169. Skjaerven R., Wilcox A.J., Lie R.T. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia // *N. Engl. J. Med*. –2002. -Jan. 3. –Vol. 346(1). –P. 33-38.
170. Smiesko V., Kozik J., Dolezel S. Role of endothelium in the control of arterial diameter by blood flow. // *Blood Vessels*. - 1985. - Vol. 22. - P. 247-251.
171. Sowers M., School T., Grewal J., Chen X., Jannausch M. IGF-1, osteocalcin, and bone change in pregnant normotensive and pre-eclamptic women. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. –2001. -Dec. –Vol. 86(12). –P. 5898-903.
172. Steel S. A., Pearce J. M., McParland P., Chamberlain G. V. P. Early doppler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy // *Lancet*. –1990. –Vol. 335. –P. 1548-1551.
173. Takimoto E., Ishida J., Sugiyama F., Horiguchi H., Murakami K., Fukamizu A. Hypertension induced in pregnant mice by placental renin and maternal angiotensinogen // *Science*. –1996. – Vol. 274. –P. 995-998.
174. Taylor R. N., Crombleholme W. R., Freidman S. A., Janes L. A. et al. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of pre-eclampsia but cannot

- be attributed to hypertension alone // American Journal of Obstetrics and Gynecology. –1991. –Vol. 165. –P. 895-901.
175. Thornton J. C., Onwode J. L. Pre-eclampsia: discordance among identical twins // British Medical Journal. –1991. –Vol. 303. –P. 1241-1242.
 176. Trogstad L.I., Eskild A., Bruu A.L., Jeansson S., Jenum P.A. Is preeclampsia an infectious disease? // Acta Obstet. Gynecol. Scand. –2001. –Nov. –Vol. 80(11). –P. 1036-1038.
 177. Trupin L.S., Simon L. P., Eskenazi B. Change in paternity: a risk factor for pre-eclampsia in multiparas // Epidemiology. –1996. –Vol. 7. –P. 240-244.
 178. Uzan M., Uzan S., Breart G. et al. Can uterine artery velocimetry be a predictor for IUGR and be an indication for ASA treatment? // Fetal Diagn. Ther.-1992. –Vol. 7. –P. 1.
 179. Veille J. C., Hosenpud J. D., Morton J. M. Cardiac size and function in pregnancy induced hypertension. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. –1984. –Vol. 150. –P. 443.
 180. Verma S., Anderson T. J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. // Circulation. –2002. –Vol. 105. –P. 546.
 181. Vinatier D., Monnier J. C. Pre-eclampsia: physiology and immunological aspects. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. –1995. –Vol. 61. –P. 85-97.
 182. Voigt H.J., Becker V. Doppler flow measurements and histomorphology of the placental bed in uteroplacental insufficiency. // J. Perinat. Med. 1992. –Vol. 20(2). –P. 139-47.
 183. Vollebregt K.C., Boer K., Mathura K.R. et al. Impaired vascular function in women with pre-eclampsia observed with orthogonal polarisation spectral imaging. // Brit. J. Obst. Gynecol. – 2001. –Nov. –Vol. 108(11). –P. 1148-1153.
 184. Walker J.J., Mathers A., Bjornssons. The effect of acute and chronic antihypertensive therapy on maternal and fetoplacental Doppler velocimetry. // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. –1992. – Vol.43, №3. – P. 193-199.
 185. Weiner C. P. The clinical spectrum of preeclampsia // Am. J. Kidney Dis. – 1987. –Vol. 9. –P. 312-316.
 186. Wilson B.J., Watson M.S., Prescott G.J., et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. // B. M. J. –2003. –Vol. 326. –P. 845-851.
 187. Witt C.S., Whiteway J.M., Warren H.S. et al. Alleles of the KIR2DL4 receptor and their lack of association with pre-eclampsia // Eur. J. Immunol. –2002. –Jan. –Vol. 32(1). –P. 18-29.
 188. Wolf M., Kettle E., Sandler L. et al. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. // Obstet. Gynecol. –2001. –Nov. –Vol. 98, №5, Pt. 1. –P. 757-762.
 189. Wong B. J., Wilkins B. W. et al. Nitric oxide Synthase inhibition does not alter the reactive hyperemic response in the cutaneous circulation. // J. Appl. Physiol. –2003. –Vol. 95. –P. 504-510.
 190. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. –National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. – NIH Publication № 00-3029. –Originally Printed, 1990. Revised July 2000. – 39 p.
 191. World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. // High Blood Press. –1999. –Vol. 8. –P. 1-43.
 192. Yoshioka T., Yared A. et al. In vivo influence of prostaglandin 12 on systemic and renal circulation in the rat // Hypertension. –1985. –Vol. 7, №6 Pt. 1. –P. 867-872.

193. Zafirovska K.J., Maleska V.T., Bogdanovska S.V., Lozance L.A., et al. Plasma human arterial natriuretic peptide, endothelin 1, aldosterone, and plasmarennin activity in pregnancy in dust hypertension. // J. Hypertense. –1999. –Vol. 17(9). –P. 1317-1322.
194. Zusterzeel P.L., Wanten G.J., Peters W.H., Merkus H.M., Steegers E.A. Neutrophil oxygen radical production in pre-eclampsia with HELLP syndrome. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. –2001. -Dec. 1. –Vol. 99(2). –P. 213-218.