

САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Под редакцией П.А.Лебедева

Самара, 2010

ОФОРТ

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

6

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-

12

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 простациклина. 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 простагландинов.

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 простагландинов. Тромбоксан А2 и его предшественник – простагландин 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.

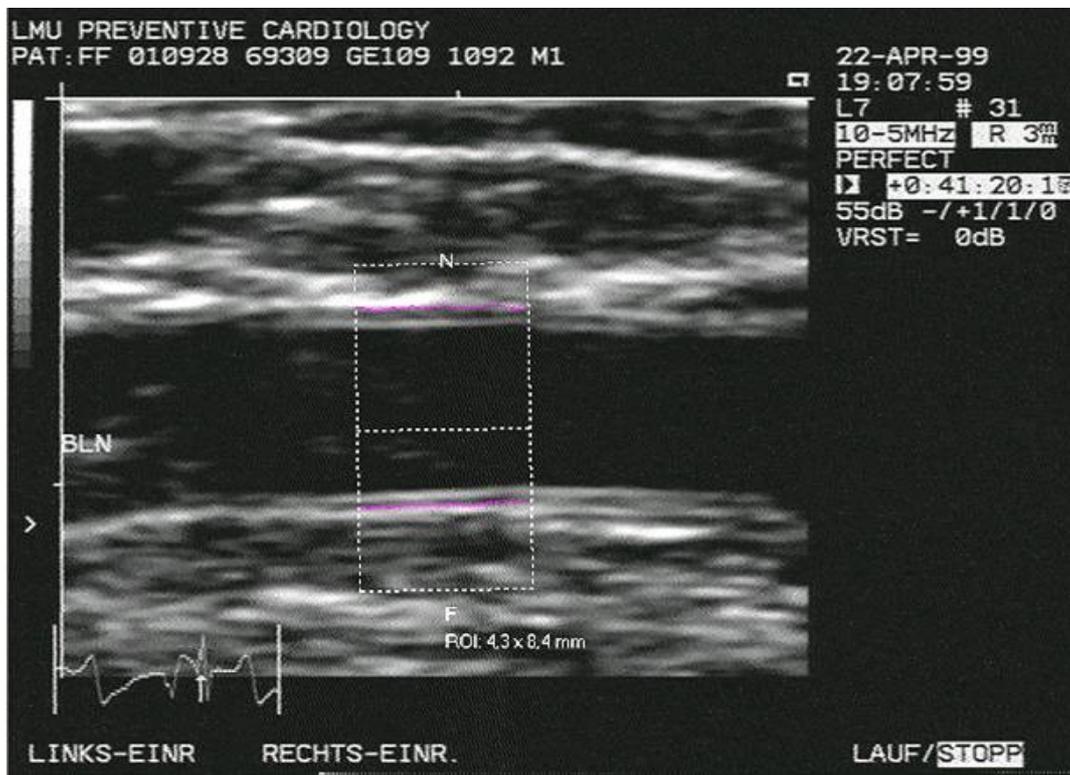


Рисунок 2 – Измерение диаметра плечевой артерии в ходе ишемического теста верхней конечности

Метод веноокклюзионной 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, венулы). Для оценки состояния нервных и гуморальных механизмов регуляции микроциркуляторного русла используются различные функциональные пробы: окклюзионная, тепловая и холодная пробы, медикаментозные тесты (Лукьянов 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 простациклина 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

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

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.

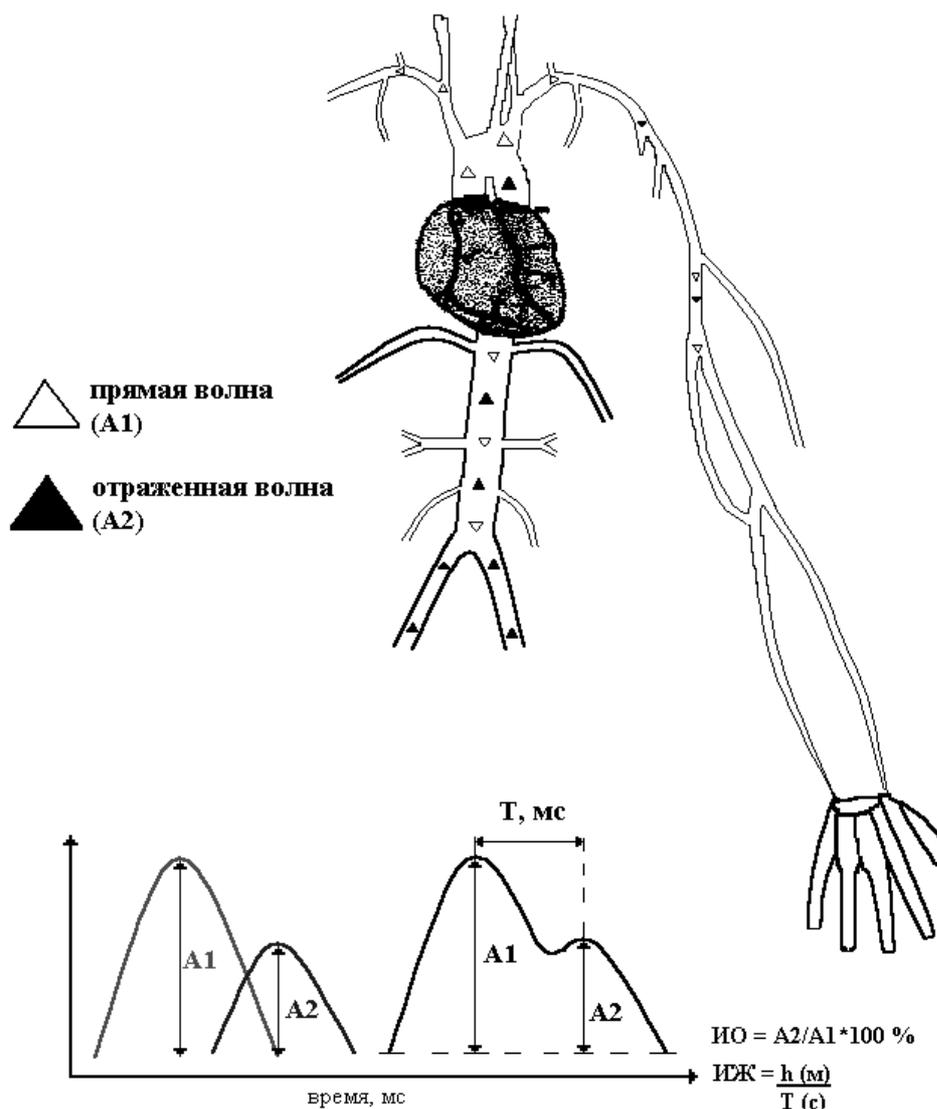


Рисунок 3 – Формирование контура объемной пульсовой волны и основные параметры ФПГ (пояснения в тексте)

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).

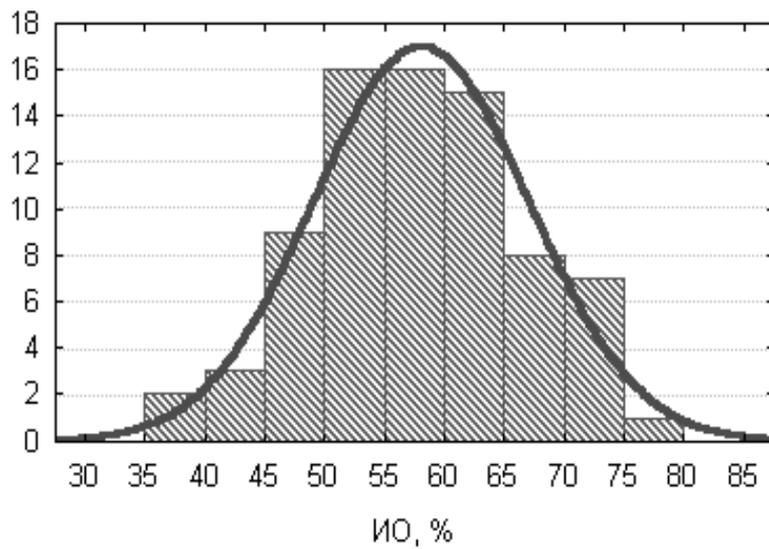


Рисунок 4 – Нормальное распределение индекса отражения в группе здоровых (n = 77).

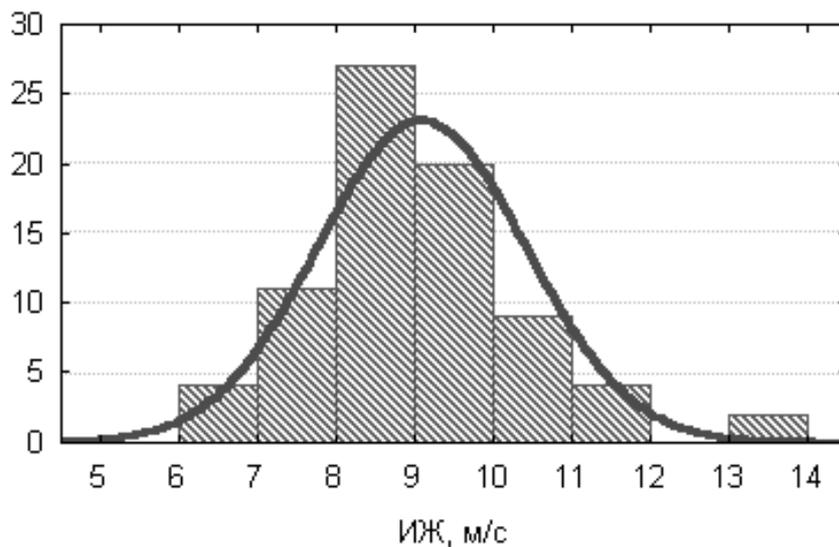


Рисунок 5 – Нормальное распределение индекса жесткости в группе здоровых (n = 77).

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 ($r = 0,28$, $p < 0,02$).

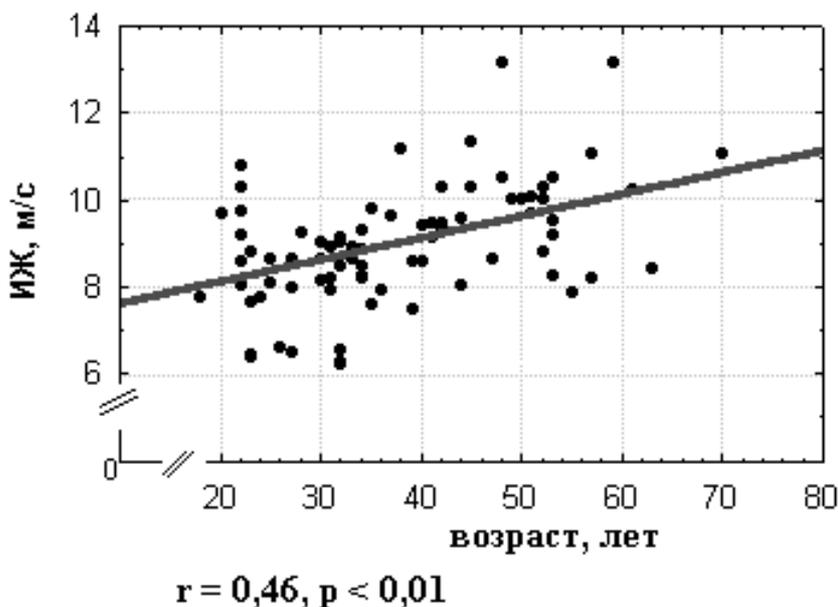


Рисунок 6 – Корреляционная зависимость индекса жесткости и возраста в группе здоровых (n = 77).

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.

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).

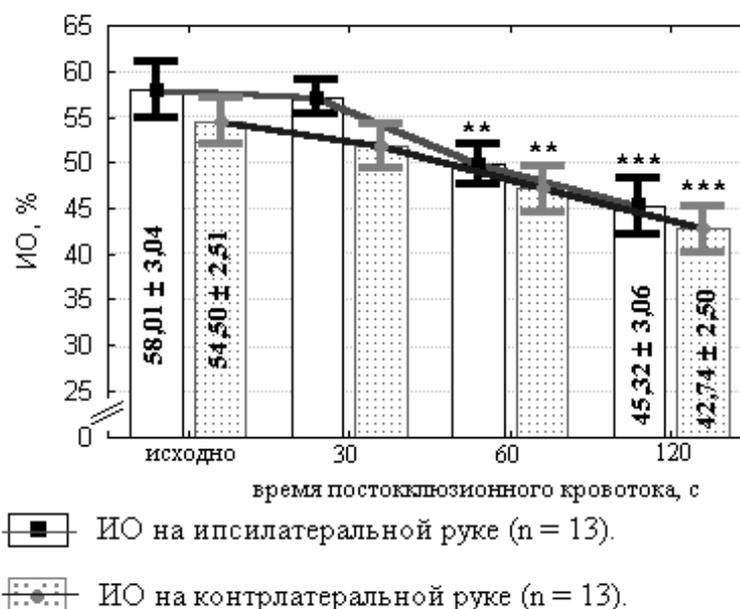
Увеличение скорости кровотока (снижение времени отражения) в первые 30 секунд, соответствует пиковому увеличению потока крови. Так как ИО определяется преимущественно тонусом мелких мышечных артериол, то его снижение на второй минуте говорит об их дилатации и снижении тонуса под действием эндотелий-зависимых 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.

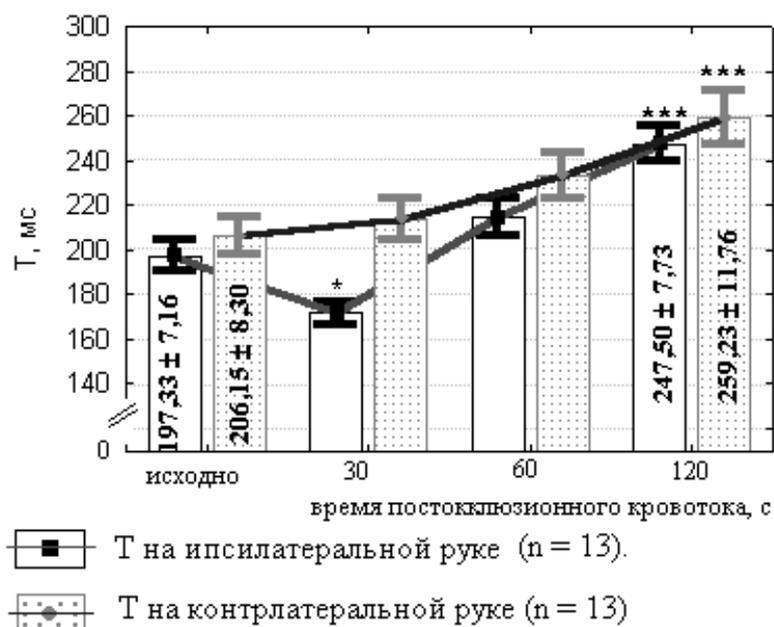
Для выяснения этого аспекта мы сравнили параметры ФПГ в ходе пробы с реактивной гиперемией на ипсилатеральной и контрлатеральной руках. Первую группу (ипсилатеральная рука) составили 13 практически здоровых людей, 5 мужчин и 8 женщин, средний возраст $31,02 \pm 1,32$ года. Вторую группу составили 13 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 контрлатеральных руках

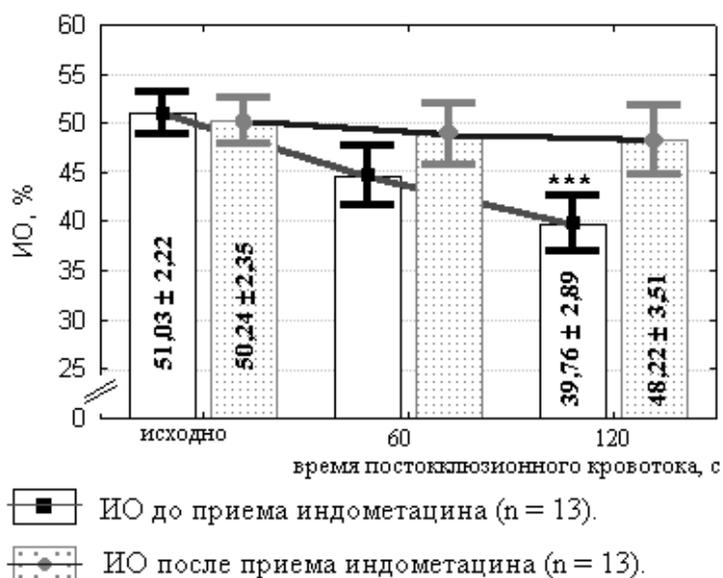


* $p < 0,02$ *** $p < 0,001$ (Примечание: в сравнении с исходными параметрами)
 Рисунок 8 – Изменение времени отражения в ходе ишемической пробы на ипси- и контралатеральной руках.

Простагландины, высвобождаемые сосудистым эндотелием, могут вносить вклад в реактивную гиперемию, 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).

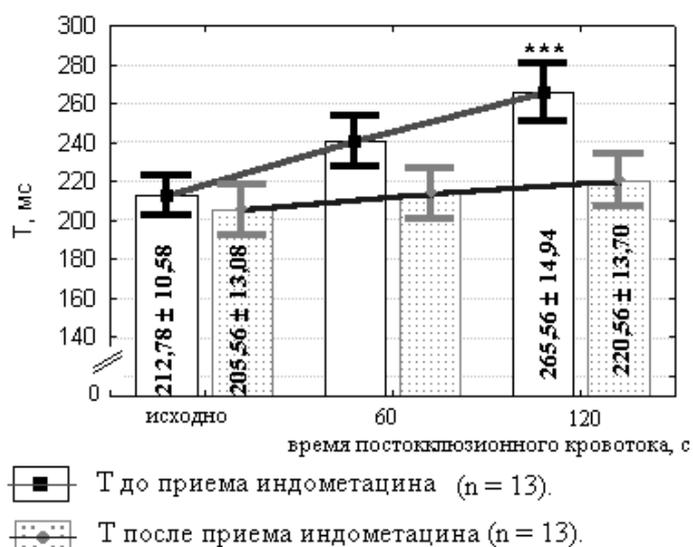
Для подтверждения факта, что изменения на ФПГ при ишемической пробе связаны с действием вазодилатирующих простагландинов, синтезируемых эндотелием, мы провели пробу с индометацином (неселективным ингибитором циклооксигеназы). В исследовании приняло участие 13 практически здоровых людей: 7 женщин и 6 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).

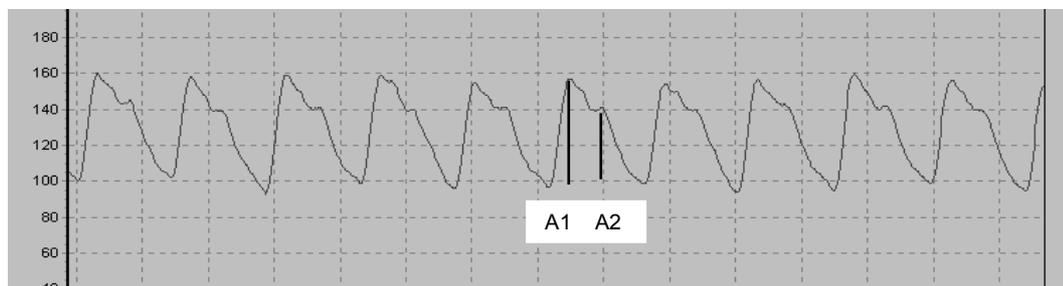
В первые тридцать секунд после ишемии мы отметили уменьшение времени отражения на ипсилатеральной конечности, без каких либо изменений контрлатерально. Следовательно такие изменения являются региональными, и обусловлены ускоренным током крови. С другой стороны, в дальнейшем – на второй и третьей минуте 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.

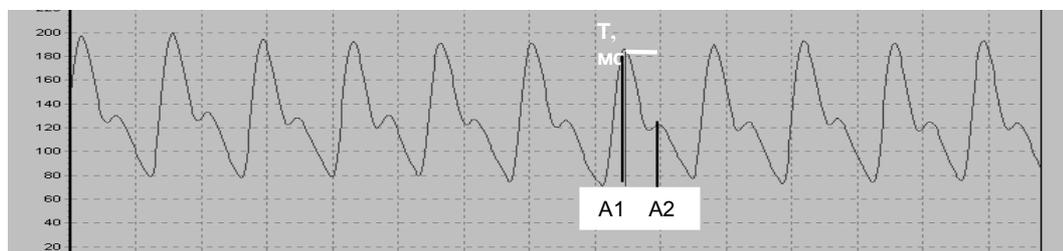
Таким образом, в фазу ишемии происходит накопление в микроциркуляторном русле простагландинов, синтез которых резко повышается в ответ на пиковое увеличение постокклюзионного кровотока. Простагландины с током крови распространяются по артериальной и венозной системе, вызывая системную вазодилатацию и 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 ($\Delta T, \%$) - $24,38 \pm 1,01 \%$.

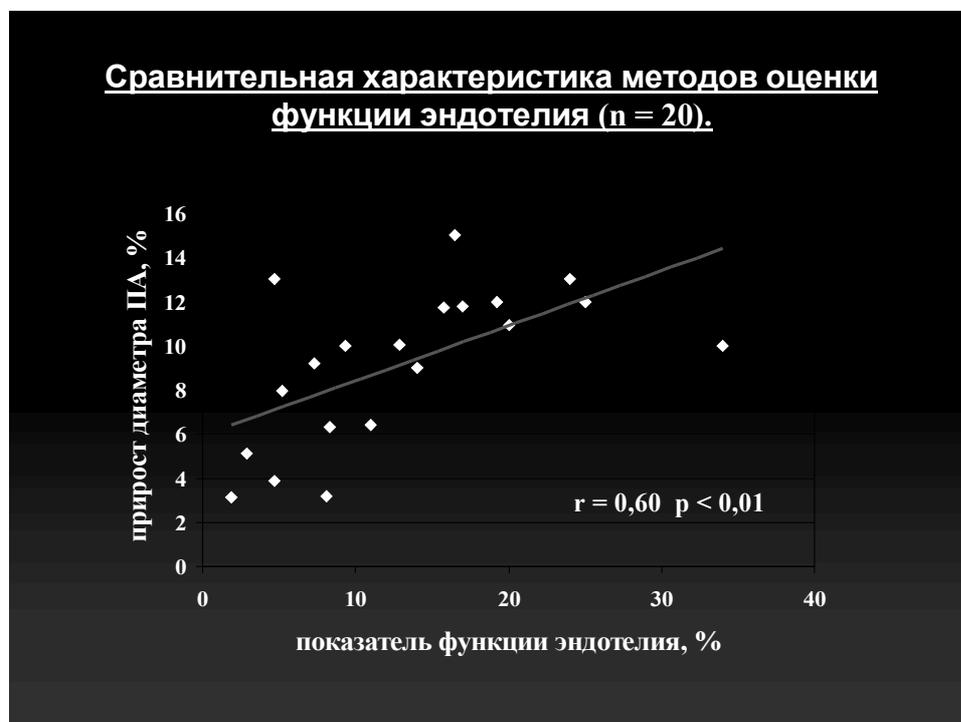


Рисунок 12 – Корреляция поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии в тесте по Celermajer D.S. и показателя функции эндотелия в ишемическом тесте с ФПГ контролем

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 (ΔT , %) 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 ΔT , % 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 $34,23 \pm 2,24$ 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; Затеищикова А.А., Затеищиков 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; Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А., 1998). Под термином эндотелиальная дисфункция понимают патологические состояния, включающие изменения противосвертывающих и противовоспалительных свойств эндотелия, нарушения регуляции сосудистого роста и сосудистое ремоделирование (Затеищикова А.А., Затеищиков 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 простаглицлин 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 гипертензией. 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 гипертензией 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 эластина 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: внутримышечное 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 внутрисстеночного 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

50

макроальбуминурии, 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, $p < 0,01$).

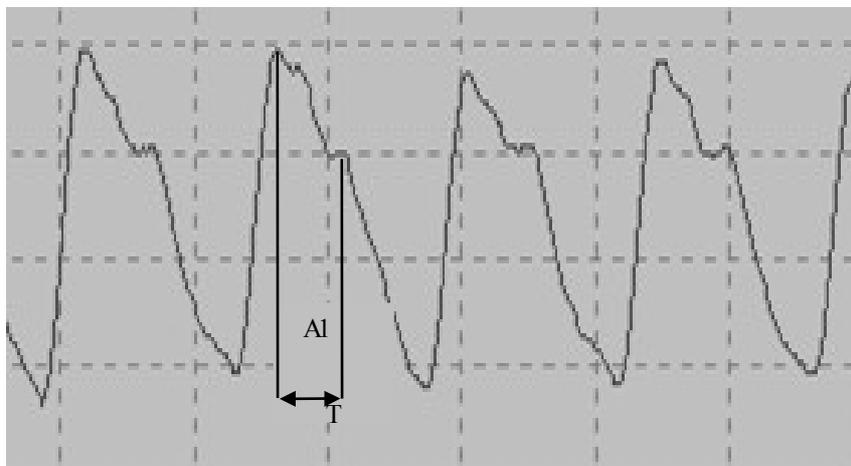


Рисунок 13 – ФПГ с пальца верхней конечности пациента с ГБ 2 ст. ИО= 68%, T= 185 мс

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 ($r = 0,37$, $p < 0,02$).

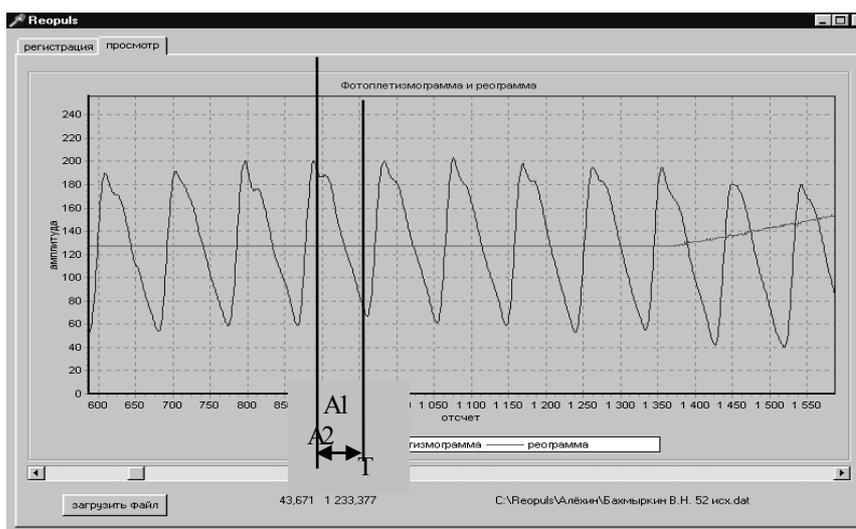


Рисунок 14 – ФПГ с пальца верхней конечности пациента с ГБ 3 ст. ИО= 77%, T= 152 мс

Таблица 9

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

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

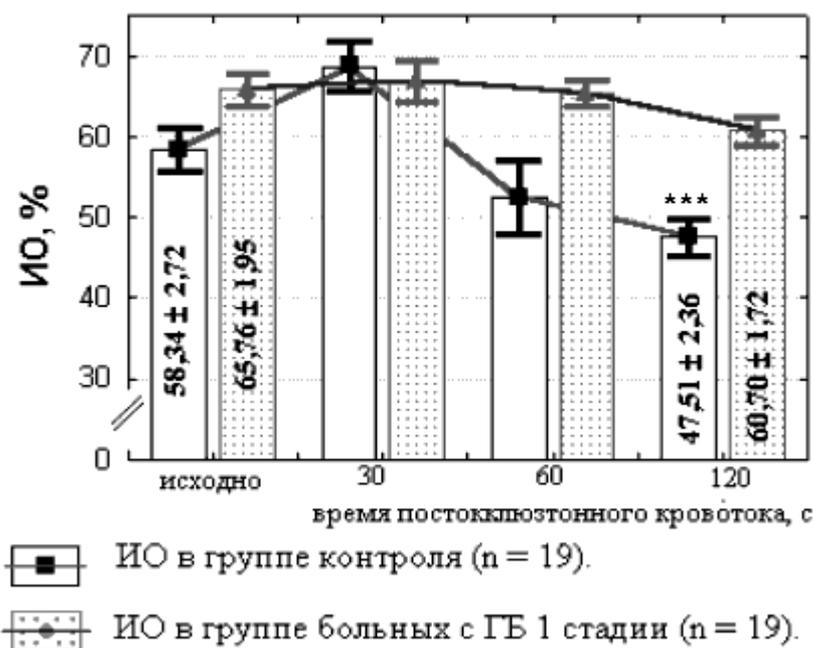
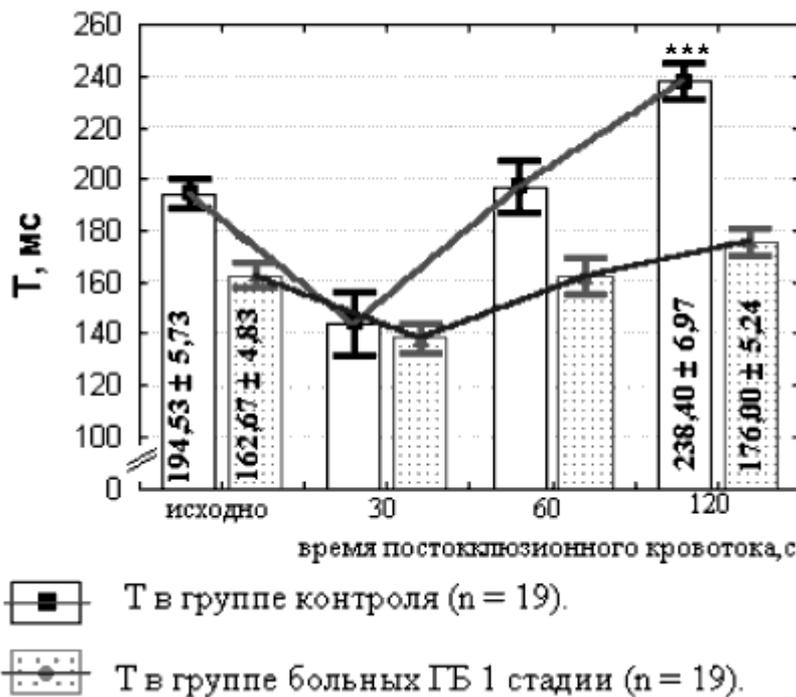


Рисунок 15 – Изменение индекса отражения в ходе ишемической пробы в группе больных гипертонической болезнью 1 стадии и группе контроля



*** $p < 0,001$ (Прим. Сравнение с исходными параметрами)
 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 пост-ишемической фазы. Рисунки 15, 16 на примере больных контрольной группы и больных с ГБ 1 ст. 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)

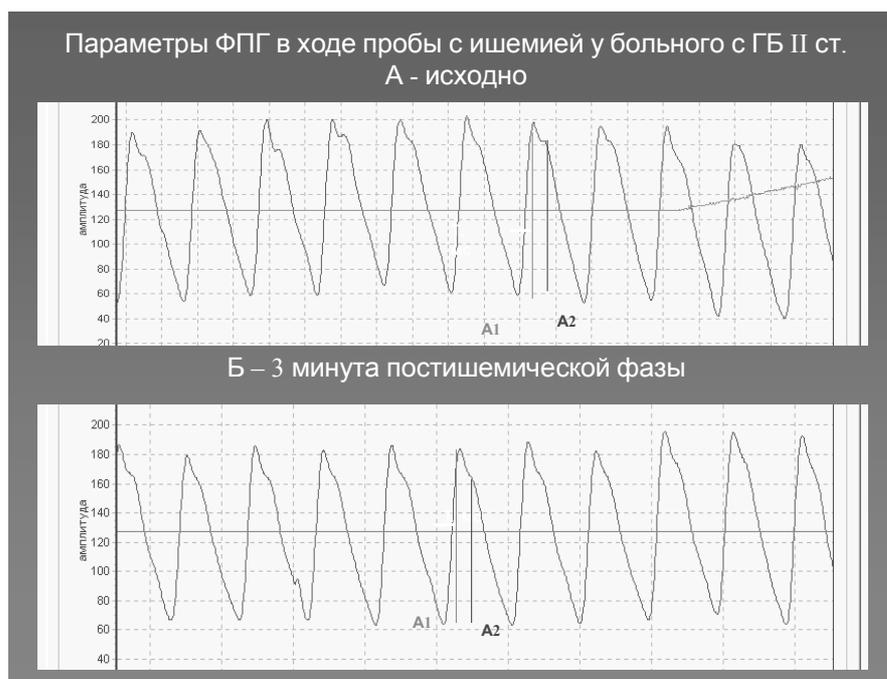


Рисунок 17 – Динамика параметров ФПГ в ходе теста с ишемией верхней конечности

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.

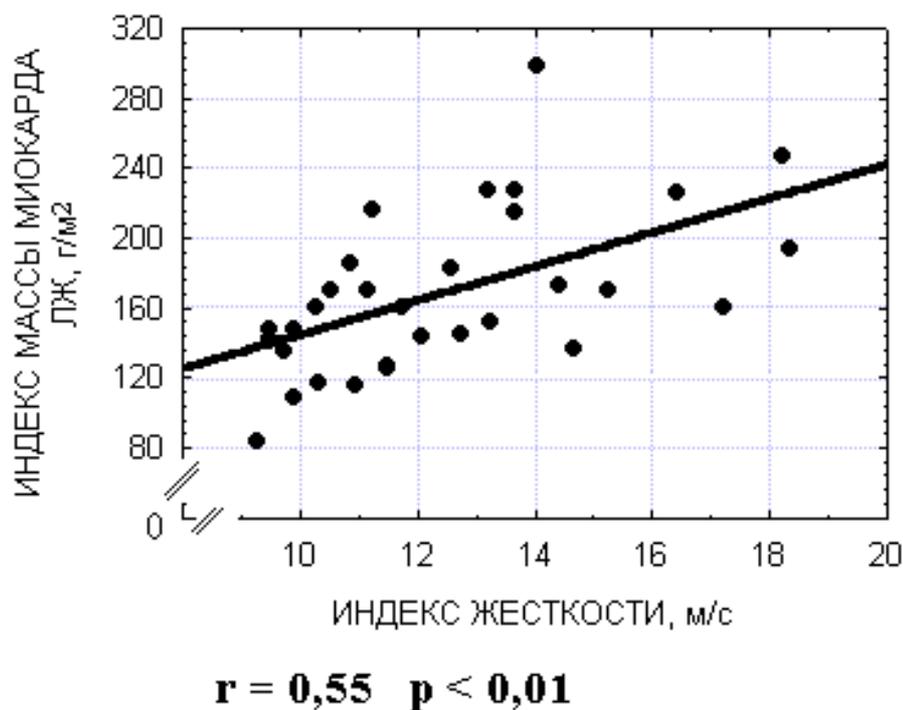


Рисунок 18 – Корреляционная зависимость индекса массы миокарда левого желудочка и индекса жесткости

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).

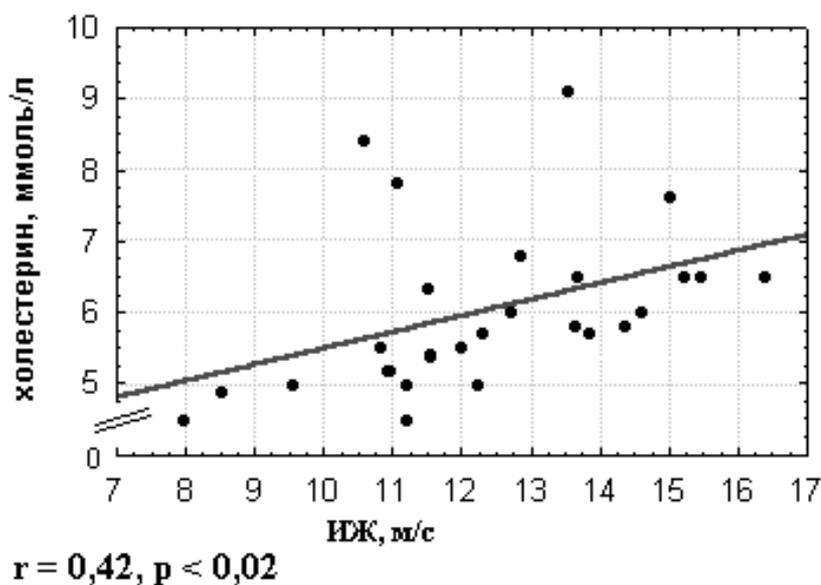
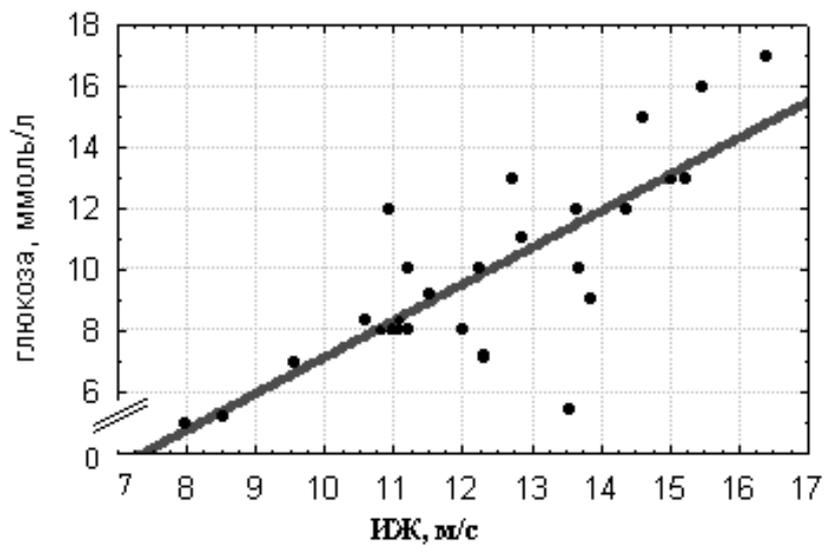


Рисунок 19 – Корреляционная зависимость индекса жесткости и уровня холестерина в группе больных гипертонической болезнью на фоне сахарного диабета 2 типа



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

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. Патологическая гипертрофия 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.