

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Милена Николаевна Денисенко, Вадим Викторович Генкель*, Игорь Иосифович Шапошник

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, Россия

Поступила 21.04.2016; принята в печать 10.05.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-691

Цель. Оценить функции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом периферических артерий.

Методы. В исследование включены 100 пациентов с установленным диагнозом гипертонической болезни. Выполняли ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. Функциональное состояние эндотелия оценивали в пробе с постокклюзионной гиперемией по D.S. Celermajer.

Результаты. Атеросклеротические бляшки в сонных артериях выявлены у 71% пациентов, в артериях нижних конечностей — у 60%. Сочетанное поражение обоих сосудистых бассейнов диагностировано у 51% больных. Эндотелиальная дисфункция обнаружена у 64% пациентов. У пациентов с атеросклерозом артерий каротидного бассейна дилатационный ответ плечевой артерии составлял 6,1%, в то время как у лиц с интактными сонными артериями — 4,7% ($p=0,041$). Значение дилатационного ответа плечевой артерии у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей составляло 5,9%. В подгруппе больных с интактными артериями нижних конечностей прирост диаметра плечевой артерии был в среднем 9,60% ($p=0,04$). Среди 51 человека с поражением обоих сосудистых бассейнов прирост диаметра плечевой артерии составлял 5,4%, а в подгруппе сравнения, включающей 49 пациентов без сочетанного поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей, — 9,9% ($p=0,003$). По результатам корреляционного анализа выявлены связи между эндотелиальной дисфункцией и максимальным процентом стенозирования сонных артерий и артерий нижних конечностей на уровне берцового сегмента.

Вывод. У пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом периферических артерий зафиксировано снижение дилатационного ответа в пробе с эндотелий-зависимой вазодилатацией вне зависимости от локализации атеросклеротического поражения; эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни ассоциировалась с максимальным процентом стенозирования сонных артерий и артерий нижних конечностей на уровне берцового сегмента.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, атеросклероз периферических артерий, эндотелий-зависимая вазодилатация, гипертоническая болезнь, ультразвуковое исследование.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND PERIPHERAL ARTERY DISEASE

M.N. Denisenko, V.V. Genkel, I.I. Shaposhnik

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Aim. To assess endothelial function in patients with hypertension and peripheral artery disease.

Methods. The study included 100 patients with an established diagnosis of essential hypertension. Ultrasonic duplex scanning of brachiocephalic arteries and lower limb arteries was performed. The functional state of the endothelium was evaluated using postocclusive reactive hyperemia test by D.S. Celermajer.

Results. Atherosclerotic plaques in the carotid arteries were found in 71% of patients, in the lower limb arteries — in 60%. The combined affection of both vascular beds was diagnosed in 51% of patients. Endothelial dysfunction was found in 64% of patients. In patients with carotid arterial system atherosclerosis, brachial artery dilation response was 6.1%, while in those with intact carotid arteries — 4.7% ($p=0.041$). The value of the brachial artery dilation response in patients with atherosclerotic lesions of lower extremities arteries was 5.9%. In the subgroup of patients with intact lower limbs arteries, the increase in brachial artery diameter was 9.60% an average ($p=0.04$). Among 51 people with affection of both vascular systems the brachial artery diameter increase was 5.4%, while in comparison, in the subgroup consisting of 49 patients without combined carotid and lower limb arteries lesions, — 9.9% ($p=0.003$). According to the results of the correlation analysis, the relation between endothelial dysfunction and the maximum percentage of stenosis of the carotid arteries and lower limb arteries at the level of tibial segment was revealed.

Conclusion. In patients with hypertension and peripheral artery disease, decrease in dilation response in endothelium-dependent vasodilation test was registered regardless of the localization of atherosclerotic lesions; endothelial dysfunction in essential hypertension was associated with the highest percentage of stenosis of the carotid arteries and lower limb arteries at the level of tibial segment.

Keywords: endothelial dysfunction, atherosclerosis, peripheral arterial endothelium-dependent vasodilation, essential hypertension, ultrasonography.

Согласно гипотезе атерогенеза, получившей название «ответ на повреждение» (response-to-injury), именно повреждение

эндотелиоцитов и развитие дисфункции эндотелия становятся первой стадией развития атеросклероза [4, 14]. Эндотелию принадлежит ключевая роль в поддерживании сосудистого гомеостаза, что напрямую

связано с теми функциями, которые он выполняет: регуляцией сосудистого тонуса, поддержанием атромогенности сосудистой стенки и регуляцией взаимодействия сосудов с клетками крови, участием в ангиогенезе и т.д. Непосредственный субстрат эндотелиальной дисфункции — активация эндотелиоцита под действием ряда факторов агрессии со сменой фенотипа клетки в рамках защитной реакции [7].

Артериальная гипертензия (АГ), будучи одним из важнейших факторов риска хронических неинфекционных заболеваний, также способна приводить к эндотелиальной дисфункции несколькими патофизиологическими путями, включая оксидативный стресс, активацию адаптивного иммунного ответа и т.д. [7, 9, 10]. Повреждение и активация эндотелия ассоциированы и с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (курением, дислипидемией) и атеросклерозом [17].

На сегодняшний день хорошо описан мультифакториальный патофизиологический континуум, начинающийся с дислипидемии, АГ, приводящей в дальнейшем к дисфункции эндотелия, и заканчивающийся клинически манифестирующим атеросклерозом [18].

Одним из важнейших медиаторов, участвующих в регуляции структуры и функций сосуда, служит оксид азота, выполняющий множество критичных для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы функций. В связи со сложностью прямой биохимической оценки функционального состояния системы оксида азота *in vivo* была разработана неинвазивная методика, позволяющая по степени дилатации плечевой артерии в период реактивной гиперемии судить о нарушении в данной системе.

По результатам ряда клинических исследований проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) по D.S. Celermajer была признана в качестве адекватного диагностического теста, позволяющего диагностировать эндотелиальную дисфункцию [5]. Вместе с тем, несмотря на интенсивное изучение эндотелиальной дисфункции, существуют лишь ограниченные данные о взаимосвязи между ЭЗВД и маркерами атеросклеротического поражения периферических сосудов.

Цель исследования — оценить функции эндотелия у пациентов с АГ и атеросклерозом периферических артерий.

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемой когорты пациентов

Показатели	Пациенты, абс.
Семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний	33
Курение	26
Ожирение	42
Дислипидемия	78
Нарушение углеводного обмена	10
Сахарный диабет 2-го типа	25
Ишемическая болезнь сердца	38
Хроническая сердечная недостаточность	40
Цереброваскулярная болезнь	3
Перебегающая хромота	8
Приём ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	66
Приём дезагрегантов	56
Приём β-адреноблокаторов	26
Приём статинов	34

В исследование включены 100 пациентов с установленным диагнозом гипертонической болезни (ГБ), в их числе 55 мужчин и 45 женщин. Средний возраст больных составлял $57,2 \pm 10,3$ года. ГБ I стадии диагностирована у 4% больных, II стадии — у 36%, III стадии — у 60%. АГ I-й степени зарегистрирована у 48% пациентов, 2-й степени — у 29%, 3-й степени — у 23%. Средняя длительность течения ГБ составила 2,25 (от 1,00 до 7,25) года. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из приведённых данных, у подавляющего числа пациентов исследуемой когорты были выявлены факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, при этом 70% больных имели три фактора риска и более. Кроме того, 60% пациентов, имея те или иные ассоциированные клинические состояния, находились на поздних этапах сердечно-сосудистого континуума.

Проводили клиническое обследование, сбор анамнестических данных, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей. Исследование выполняли на цифровом ультразвуковом многофункциональном диагностическом сканере экспертного класса «Samsung Medison ЕКО7» (Япония). Оценивали толщину комплекса «интима-медиа» (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА), общих бедренных артерий, поверхностных бедренных артерий. Среднюю ТКИМ (ТКИМ_{ср}) ОСА и других сосу-

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования

Показатели	% или M±m
Наличие атеросклеротических бляшек в каротидных артериях	71%
Наличие атеросклеротических бляшек в артериях нижних конечностей	60%
Наличие атеросклеротических бляшек в каротидных артериях и артериях нижних конечностей	51%
Средняя толщина комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии, мм	0,98±0,19
Средняя толщина комплекса «интима-медиа» общей бедренной артерии, мм	0,97±0,25
Средняя толщина комплекса «интима-медиа» поверхностной бедренной артерии, мм	0,75±0,24
Максимальный стеноз сонных артерий, %	28,0±21,8
Суммарный стеноз сонных артерий, %	59,3±59,7
Максимальный стеноз бедренных артерий, %	21,0±20,8
Общий холестерин, ммоль/л	5,06±1,14
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2,94±1,19
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,34±0,37
Триглицериды, ммоль/л	1,79±1,00
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	60,2±14,2
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	3,63±4,20
Гликозилированный гемоглобин, %	5,30±1,38

дов определяли по формуле:

$$\text{ТКИМ}_{\text{ср}} = (\text{ТКИМ ОСА}_{\text{слева}} + \text{ТКИМ ОСА}_{\text{справа}}) / 2$$

Атеросклеротической бляшкой (АСБ) считали фокальное утолщение комплекса «интима-медиа» более 1,5 мм или на 0,5 мм больше окружающей ТКИМ, либо на 50% больше ТКИМ прилежащих участков ОСА [17]. Процент стенозирования измеряли планиметрически в В-режиме по диаметру в поперечном сечении сосуда. Процент стеноза определяли непосредственно в месте локализации АСБ, что соответствовало методу европейского исследования ECST (от англ. European Carotid Surgery Trial) [6].

Рассчитывали суммарное значение стенозирования сонных артерий, представляющее собой сумму процентов всех стенозов сонных артерий с обеих сторон, а также определяли максимальный процент стеноза у конкретного пациента. Степень стенозирования артерий нижних конечностей определяли планиметрически и с использованием гемодинамических доплерографических критериев [2].

С целью оценки функционального состояния эндотелия проводили пробу с постокклюзионной гиперемией по D.S. Celermajer. Исследование проводили в положении пациента лёжа на спине, после периода покоя в течение 10–15 мин, натошак. Манжету сфигмоманометра располагали на плече так, чтобы её нижний край находился на 4–5 см выше локтевой ямки. Ультразвуковой датчик располагали в проекции плечевой ар-

терии, ниже места наложения манжеты сфигмоманометра, лоцируя артерию в продольном сечении. Реактивную гиперемию создавали периодом 5-минутной компрессии сосуда манжетой тонометра, давление в которую нагнетали до уровня 300 мм рт.ст. После быстрой дефляции манжеты сфигмоманометра проводили измерение диаметра плечевой артерии (в диастолу) и линейную скорость кровотока на 15-й секунде, 1-й, 2-й и 3-й минутах. ЭЗВД считали нормальной при дилатации плечевой артерии в период реактивной гиперемии более чем на 10% исходного диаметра.

Среди лабораторных показателей оценивали общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности, гликозилированный гемоглобин, креатинин с расчётом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI (от англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration — Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек), уровень высокочувствительного С-реактивного белка, показатель гликозилированного гемоглобина в диапазоне значений 5,7–6,4% в качестве маркера нарушения углеводного обмена и фактора риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Результаты дополнительных методов исследования представлены в табл. 2.

Следует отметить, что более двух третей включённых пациентов имели поражение минимум одного сосудистого бассейна,

а половина — сочетанное поражение каротидных артерий и артерий нижних конечностей.

Прирост диаметра плечевой артерии в пробе с ЭЗВД составлял в среднем 7,75% (минимум 4,00%, максимум 13,0%). Эндотелиальная дисфункция, диагностированная в случае дилатационного ответа плечевой артерии менее 10% изначального диаметра, была выявлена у 64 (64%) пациентов. В этой подгруппе прирост диаметра плечевой артерии составлял 4,68% (2,22%; 7,43%). У 36 (36%) больных зарегистрирован достаточный дилатационный ответ плечевой артерии, составлявший 14,5% (12,8%; 18,2%).

Оценивали ЭЗВД в исследуемой популяции в зависимости от атеросклеротического поражения периферических артерий.

В субпопуляции пациентов с атеросклеротическими изменениями артерий каротидного бассейна и наличием АСБ дилатационный ответ плечевой артерии в пробе с ЭЗВД составлял 6,10% (3,60%; 11,5%). У лиц без визуализируемых АСБ в артериях каротидного бассейна прирост диаметра плечевой артерии был достоверно ниже — 4,68% (2,22%; 7,43%; $p=0,041$). Значение дилатационного ответа плечевой артерии у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей составляло 5,85% (3,15%; 10,5%).

В подгруппе больных с интактными артериями нижних конечностей прирост диаметра плечевой артерии был в среднем 9,60% (5,00%; 13,8%). Межгрупповые различия были статистически значимы ($p=0,04$).

Оценивали результаты пробы с ЭЗВД у пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей. Среди 51 человека с наличием АСБ в обоих сосудистых бассейнах прирост диаметра плечевой артерии составлял 5,43% (2,64%; 9,28%). В подгруппе сравнения, включающей 49 пациентов без сочетанного поражения сонных артерий и артерий нижних конечностей, дилатационный ответ плечевой артерии был достоверно ниже — 9,85% (5,22%; 13,9%) ($p=0,003$).

Полученные результаты согласуются с данными исследования F.J. Maldonado и соавт., в котором больные с симптоматическим поражением артерий нижних конечностей имели достоверно меньшие значения прироста диаметра плечевой артерии в пробе с ЭЗВД в сравнении с лицами с интактными артериями (5,5 и 9,9% соответствен-

но) [12]. В работе М.А. Белоцерковской и соавт. нарушение ЭЗВД выявлено у 78,3% больных со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий [1].

Кроме того, снижение дилатационного ответа плечевой артерии у пациентов с атеросклерозом периферических сосудов в нескольких клинических проспективных исследованиях ассоциировалось с ухудшением прогноза. В исследовании N. Gokse и соавт. у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей, у которых прирост диаметра плечевой артерии в пробе с ЭЗВД составлял менее 8,1%, относительный риск развития сердечно-сосудистых катастроф был выше в 9 раз [8]. В работе G. Brevetti и соавт. пациенты с атеросклерозом периферических артерий, перенёвшие в течение периода наблюдения около 1,5 лет сердечно-сосудистые события, имели достоверно меньшие значения дилатационного ответа плечевой артерии в пробе с ЭЗВД (5,8% против 7,6%) [3].

При изучении взаимосвязей между эндотелиальной дисфункцией, оцениваемой по динамике диаметра плечевой артерии в пробе с ЭЗВД, и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированными с клиническими состояниями, получены следующие результаты. Низкие значения прироста плечевой артерии в пробе с ЭЗВД слабо коррелировали с нарушением углеводного обмена ($r=-0,200$; $p=0,048$) и наличием хронической сердечной недостаточности ($r=-0,233$; $p=0,02$). Следует отметить, что выявлены слабые корреляционные связи между приростом диаметра плечевой артерии и уровнями триглицеридов ($r=-0,258$; $p=0,01$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($r=-0,222$; $p=0,027$) и холестерина липопротеинов высокой плотности ($r=0,308$; $p=0,002$).

По результатам анализа выявлены корреляционные связи между выраженностью эндотелиальной дисфункции и максимальным процентом стенозирования сонных артерий ($r=-0,197$; $p=0,049$), артерий нижних конечностей на уровне берцового сегмента ($r=-0,216$; $p=0,031$).

В исследовании F. Oz и соавт. выявлены слабые корреляционные связи между ЭЗВД и ТКМ сонных артерий ($r=-0,211$; $p<0,05$) [13].

В нашем исследовании не выявлено подобных взаимосвязей, возможно, в связи с тем, что большая доля пациентов уже имели стенозирующий атеросклероз не-

скольких сосудистых бассейнов. При этом ТКИМ, возможно, имеет большее прогностическое значение на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума. Ранее в нескольких работах была показана связь ЭЗВД и наличием АСБ в сонных артериях, но не со степенью стенозирования просвета сосудов [11, 15].

ВЫВОДЫ

1. Эндотелиальная дисфункция, диагностированная в случае дилатационного ответа плечевой артерии менее 10% изначального диаметра, была выявлена у 64% обследованных пациентов с гипертонической болезнью.

2. У пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом периферических артерий зарегистрировано снижение дилатационного ответа в пробе с эндотелий-зависимой вазодилатацией вне зависимости от локализации атеросклеротического поражения.

3. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с гипертонической болезнью ассоциировалась с нарушением углеводного обмена, дислипидемией, и хронической сердечной недостаточностью.

4. Эндотелиальная дисфункция при гипертонической болезни ассоциировалась с максимальным процентом стенозирования сонных артерий и артерий нижних конечностей на уровне берцового сегмента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоцерковская М.А., Родин Ю.В., Юсупов Р.Ю. Эндотелий-зависимая вазодилатация и гомоцистеин как маркеры эндотелиальной дисфункции у больных со стенотическими поражениями сонных артерий. *Международ. неврол. ж.* 2014; 8 (70): 24–28. [Belotserkovskaya M.A., Rodin Yu.V., Yusupov R.Yu. Endothelium-dependent vasodilation and homocysteine as markers of endothelial dysfunction in patients with stenotic lesions of carotid arteries. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal.* 2014; 8 (70): 24–28. (In Russ.)]
2. Куликов В.П. *Основы ультразвукового исследования сосудов.* М.: Видар-М. 2015; 392 с. [Kulikov V.P. *Osnovy ul'trazvukovogo issledovaniya sosudov.* (Basics of vascular ultrasound study.) Moscow: Vidar-M. 2015; 392 p. (In Russ.)]
3. Brevetti G., Silvestro A., Schiano V. et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index.

Circulation. 2003; 28 (108): 2093–2098.

4. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction — a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 168–175.
5. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007; 13 (10): 1285–1295.
6. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998; 9 (351): 1379–1387.
7. Giannotti G., Doerries C., Mocharla P.S. et al. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2010; 55: 1389–1397.
8. Gokce N., Keaney J.F., Hunter L.M. et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 21 (41): 1769–1775.
9. Hage F.G., Oparil S., Xing D. et al. C-reactive protein-mediated vascular injury requires complement. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 1189–1195.
10. Kizhakekuttu T.J., Widlansky M.E. Natural antioxidants and hypertension: promise and challenges. *Cardiovasc. Ther.* 2010; 28: 20–32.
11. Lind L. Flow-mediated vasodilation was found to be an independent predictor of changes in the carotid plaque status during a 5-year follow-up. *J. Atheroscler. Thromb.* 2014; 21 (2): 161–168.
12. Maldonado F.J., Miralles J.H., Aguilar E.M. et al. Relationship between noninvasively measured endothelial function and peripheral arterial disease. *Angiology.* 2009; 60 (6): 725–731.
13. Oz F., Elitoka A., Bilgea A.K. et al. Relationship between brachial artery flow-mediated dilation, carotid artery intima-media thickness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Cardiol. Res.* 2012; 3 (5): 214–221.
14. Ross R., Glomset J.A. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science.* 1973; 80: 1332–1339.
15. Rundek T., Hundle R., Ratchford E. et al. Endothelial dysfunction is associated with carotid plaque: a cross-sectional study from the population based Northern Manhattan Study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2006; 17: 6–35.
16. Sitia S., Tomasoni L., Atzeni F. et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9 (12): 830–834.
17. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S. et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004–2006–2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc. Dis.* 2012; 34 (4): 290–296.
18. Yang Z., Ming X.Z. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clin. Med. Res.* 2006; 4: 53–65.