

## ЭНДОТЕЛИЙНЕЗАВИСИМАЯ ВАЗОДИЛАТАЦИЯ ЗАДНИХ КОРОТКИХ ЦИЛИАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1–2 СТЕПЕНИ БЕЗ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

Возженников А.Ю.

*ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, e-mail: galina\_v@inbox.ru*

Эндотелийнезависимую вазодилатацию при высоком нормальном артериальном давлении и артериальной гипертензии 1–2 степени без субклинического поражения органов-мишеней исследовали методом функционального нагрузочного теста с сублингвальным введением 0,25 мг нитроглицерина и ультразвукового триплексного сканирования наружной части задних коротких цилиарных артерий. Определяли линейную скорость кровотока ( $V_{med}$ ,  $V_{max}$ ,  $V_{min}$ ,  $V_{vol\ med}$ ), индекс резистентности (IR), индекс пульсации (IP) и отношение максимальной систолической скорости к максимальной диастолической скорости кровотока (S/D). Определение гемодинамического резерва осуществляли путем расчета индекса церебро-вазкулярной реактивности (ИР) определением отношения  $V_{max}$  до приема нитроглицерина к  $V_{max}$  после приема. Индекс реактивности задних коротких цилиарных артерий оказался значительно сниженным и составил 0,95 (референтные или положительные значения ИР=1,1-1,14), т.е. имеет место отрицательная реакция церебро-вазкулярной реактивности, начиная с высокого нормального артериального давления и достигая максимума при 2 степени АГ. Значимого уменьшения скорости линейного кровотока не происходит за счет плотности, ригидности задних коротких цилиарных артерий, а также увеличения периферического сопротивления кровотоку, что свидетельствует о дисфункции миогенных механизмов ауторегуляции мозговых сосудов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, доплерография, эндотелийнезависимая вазодилатация, задние короткие цилиарные артерии.

## ENDOTHELIUM-INDEPENDENT VASODILATION OF THE POSTERIOR BRIEF CILIA ARTERIES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION OF 1–2 DEGREES, WITHOUT SUBCLINICAL LESIONS OF TARGET ORGANS

Vozzhennikov A.Y.

*Ulyanovsk state University, Ulyanovsk, e-mail: galina\_v@inbox.ru*

Endothelium-independent vasodilation with high normal blood pressure and arterial hypertension of 1-2 degrees without subclinical lesion of target organs was studied by functional loading test with sublingual administration of 0.25 mg of nitroglycerin and by ultrasonic triplex scanning of the outside part of the posterior brief cilia arteries. We determined the linear velocities of blood flow ( $V_{med}$ ,  $V_{max}$ ,  $V_{min}$ ,  $V_{vol\ med}$ ), the index of resistance (IR), the pulsation index (IP) and the ratio of maximum systolic velocity of blood flow to the maximum diastolic rate (S/D). Determination of hemodynamic reserve was carried out by calculating the index of cerebrovascular reactivity (IR) by determination of the ratio  $V_{max}$  before administration of nitroglycerin to  $V_{max}$  after ingestion. The posterior brief cilia arteries reactivity index was significantly reduced and amounted to 0.95 (reference or positive values of IR = 1,1-1,14), ie, there is a negative reaction of cerebrovascular reactivity here, starting with high normal blood pressure and reaching a maximum at the arterial hypertension of the 2nd degree. Significant reduction of the linear velocity of blood flow does not occur due to density, rigidity of the the posterior brief cilia arteries, as well as an increase of peripheral resistance to blood flow, that indicates a dysfunction of the myogenic mechanisms of cerebral vessels' autoregulation.

Keywords: arterial hypertension, dopplerography, endothelium-independent vasodilation, posterior brief cilia arteries.

В Российской Федерации более 42 миллионов человек имеют повышенное артериальное давление (АД), что составляет около 40 % взрослого населения страны [5]. Наличие поражений органов-мишеней при АГ увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений при любом уровне АД [2,8]. Артериальная гипертензия способствует изменению состояния единой сосудистой системы головного мозга и глаза на всех ее структурно-

функциональных уровнях [3]. Морфологические изменения церебральных артерий проявляются нарушением системы ауторегуляции мозгового кровотока, которая достигается сужением церебральных артерий при повышении АД и расширением при снижении [4]. При этом утолщаются стенки мозговых сосудов с последующей облитерацией части артериол и нарушением микроциркуляции [10]. Состояние гемодинамического резерва ауторегуляции проверяется с помощью расчета индекса цереброваскулярной реактивности (ИР) и определяет возможности нарушений мозгового кровообращения [5]. Ухудшение цереброваскулярного резерва рассматривается как предиктор «неблагополучия» церебральной гемодинамики [1]. Для визуализации сосудов и определения их структурных поражений наиболее эффективно использование триплексного цветового сканирования [6,7,9]. В настоящее время не решена проблема аспектов гипертонического ремоделирования периферических сосудов, осуществляющих питание глаза (задние короткие цилиарные артерии), при высоком нормальном АД и артериальной гипертензии 1–2 степени без субклинического поражения органов-мишеней.

#### **Цель исследования**

Изучить ультразвуковые аспекты гемодинамического резерва задних коротких цилиарных артерий по эндотелийнезависимой вазодилатации у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и у больных артериальной гипертензией 1–2 степени без субклинического поражения органов-мишеней.

#### **Материал и методы исследования**

Нами, у пациентов с высоким нормальным артериальным давлением и АГ 1-2 степени и отсутствием субклинического поражения органов-мишеней, для оценки состояния эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) задних коротких цилиарных артерий (ЗКЦА) проведен функциональный нагрузочный тест с сублингвальным введением 0,25 мг нитроглицерина и ультразвуковым цветовым триплексным сканированием на аппарате Siemens G60S с использованием датчика 5 – 12 МГц. Исследование пациентов проводили в положении лежа на спине до приема нитроглицерина и через 5 минут после. Определяли линейную скорость кровотока ( $V_{med}$ ,  $V_{max}$ ,  $V_{min}$ ,  $V_{vol\ med}$ ), индекс резистентности (IR), индекс пульсации (IP) и отношение максимальной систолической скорости к максимальной диастолической скорости кровотока (S/D). Определение гемодинамического резерва осуществляли путем расчета индекса церебро-васкулярной реактивности (ИР) определением отношения  $V_{max}$  до приема нитроглицерина к  $V_{max}$  после приема. Референтные или положительные значения  $ИР=1,1-1,14$ .

С 2004 по 2015 г. на базе Центра артериальной гипертензии Ульяновского государственного университета было обследовано 267 работающих пациентов в возрасте от

20 до 60 лет. Средний возраст  $45,0 \pm 12,2$  лет. Мужчин – 113 человека (средний возраст  $43,0 \pm 12,4$  года); женщин – 154 (средний возраст  $46,0 \pm 11,4$  лет). Пациентов в возрасте от 20 до 40 лет – 144 (мужчин – 62, женщин – 82); от 41 до 60 лет – 123 (мужчин – 52, женщин – 71). Клиническая характеристика пациентов групп наблюдения представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп наблюдения

Показатель, единицы	Нормальное АД	Высокое нормальное АД	АГ 1 степени	АГ 2 степени
Количество лиц	50	50	86	81
Средний возраст, лет	$43,6 \pm 8,2$	$44,5 \pm 11,5$	$44,8 \pm 11,2$	$45,2 \pm 11,4$

С информированного согласия больных АГ исследование ЭНВД задних коротких цилиарных артерий проводилось в условиях двухнедельного добровольного отказа от приема антигипертензивных препаратов.

Поражение органов-мишеней выявлялось в соответствии с рекомендациями ВНОК (2004–2010 года). У всех пациентов до периода проведения исследования стаж АГ не превышал 3 года и отсутствовала регулярная антигипертензивная терапия.

Критерии исключения из исследования – наличие в анамнезе: инсульта; инфаркта миокарда; ишемической болезни сердца; стенозов и атеросклеротических изменений общих и внутренних сонных артерий; хронической сердечной недостаточности; фибрилляций предсердий и блокады ножек пучка Гиса; симптоматических (вторичных) артериальных гипертензий; диастолической, изолированной систолической форм артериальных гипертензий; печеночной недостаточности; сахарного диабета; злокачественных заболеваний; аутоиммунных заболеваний; ожирения; исключены пациентки, использующие пероральные противозачаточные средства, а также с проявлениями климактерического синдрома.

В качестве контроля представлены данные состояния эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) ЗКЦА у 50 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу, с нормальным артериальным давлением и такими же критериями исключения из исследования. Статистическую обработку материала проводили с помощью русифицированного лицензионного пакета “Statistic 6,0”.

Использовали для расчетов параметрические методы (t-критерий Стьюдента для связанных и несвязанных выборок). Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Различие считали значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Для выяснения состояния кровоснабжения глаза в ответ на гипоксию и ишемию мы оценивали гемодинамический резерв ЗКЦА, питающей глаза, по аналогии с цереброваскулярным резервом мозга, определяющимся уровнем реактивности мозговых сосудов [7], т.к. сетчатка и сосудистые структуры глаза являются производными мозговых, вынесенных на периферию.

При проведении оценки состояния ЭНВД после сублингвального применения 0,25 мг нитроглицерина (НГ) у лиц с нормальным АД получены следующие данные изменения состояния ЗКЦА (табл. 2).

Таблица 2

Показатели цветового триплексного сканирования задних коротких цилиарных артерий при нормальном АД до и после приема 0,25 мг нитроглицерина

Показатель, единицы	ЗКЦА до приема НГ (n = 100)		ЗКЦА после приема НГ (n = 100)	
	М	± SD	М	± SD
Средняя скорость (Vmed), см/с	9,5	1,21	8,3*	1,32
Максимальная скорость (Vmax), см/с	19,8	1,62	17,4*	1,51
Минимальная скорость (Vmin), см/с	8,3	1,23	7,3*	1,62
IR	0,61	0,06	0,58*	0,05
IP	1,21	0,11	1,20	0,20
Объемная средняя скорость (Vvol med), мл/мин	79,3	2,30	87,4*	3,50
Отношение максимальной систолической скорости к максимальной диастолической (S/D)	2,38	0,20	2,08*	0,20

Примечание: Значимость различий \* < 0.05.

У пациентов с нормальным АД функциональный нагрузочный тест с нитроглицерином показал, что в результате эндотелийнезависимой вазодилатации ЗКЦА статистически значимо снижаются средняя, максимальная и минимальная линейные скорости кровотока, IR и S/D, при остающемся неизменным IP. Значимо увеличивается средняя объемная скорость кровотока. При этом индекс васкулярной реактивности (IP), отражающий гемодинамический, цереброваскулярный резерв или церебральный перфузионный резерв (ЦПР), имеет нормальную (положительную) реакцию (IP=1,13 - 1,14). Данные свидетельствуют о нормальном, адекватном функционировании механизмов ауторегуляции кровотока.

Для оценки влияния различной степени повышения артериального давления на гемодинамический резерв полученные данные при высоком нормальном АД представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели цветового триплексного сканирования задних коротких цилиарных артерий при высоком нормальном АД до и после приема 0,25 мг нитроглицерина

Показатель, единицы	ЗКЦА до НГ (n = 100)		ЗКЦА после НГ (n = 100)	
	М	± SD	М	± SD
Vmed, см/с	8,7	1,40	8,4	1,51
Vmax, см/с	18,2	1,91	18,0	1,82
Vmin, см/с	6,4	1,42	6,1	1,51
IR	0,65	0,05	0,66	0,05
IP	1,36	0,10	1,41	0,21
Vvol med, мл/мин	76,3	2,22	77,4	2,50
S/D	2,83	0,31	2,95*	0,23

Примечание: Значимость различий \* < 0.05.

Как видно из таблицы, после приема нитроглицерина в группе пациентов с высоким нормальным АД эндотелийнезависимая вазодилатация способствовала статистически незначимому уменьшению средней, максимальной и минимальной линейной скорости, при значимом повышении периферического сопротивления кровотоку (по S/D), на фоне незначимого увеличения средней объемной скорости кровотока. При этом IP оказался равен 1,10. В данном случае индекс церебро-вазкулярной реактивности находится на нижней границе нормы, что в совокупности с данными линейной и объемной средней скоростей кровотока свидетельствует об участии компенсаторных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока уже при высоком нормальном АД.

Состояние гемодинамического резерва ЗКЦА у пациентов с АГ 1 степени отражено в таблице 4.

Таблица 4

Показатели цветового триплексного сканирования задних коротких цилиарных артерий при АГ 1 степени до и после приема 0,25 мг нитроглицерина

Показатель, единицы	ЗКЦА до НГ (n = 172)		ЗКЦА после НГ (n = 172)	
	М	± SD	М	± SD
Vmed, см/с	7,7	1,72	8,1	1,61
Vmax, см/с	17,5	2,61	18,0	2,22
Vmin, см/с	5,9	5,80	6,0	1,61
IR	0,73	0,07	0,67*	0,06
IP	1,50	0,21	1,48	0,20
Vvol med, мл/мин	75,1	2,40	77,2	2,31
S/D	2,94	0,21	3,0	0,42

Примечание: Значимость различий \* < 0.05.

При АГ 1 степени выявлено незначимое увеличение линейной скорости кровотока и средней объемной скорости на фоне значимого снижения IR, отражающего плотность или тонус сосудов. Данный факт свидетельствует о повышении тонуса, ригидности сосудов

микроциркуляторного русла ЗКЦА при АГ 1 степени, т.е. миогенную природу повышения АД. ИР оказался отрицательным в пределах от 0,95 до 0,98 у всех пациентов данной группы. Это отрицательные значения индекса церебро-вазкулярной реактивности, свидетельствующие о значительном, близком к срыву, напряжении механизмов сосудистой мозговой регуляции.

Особенности состояния показателей гемодинамического резерва ЗКЦА у пациентов с АГ 2 степени представлены в таблице 5.

Таблица 5

Показатели цветового триплексного сканирования задних коротких цилиарных артерий при АГ 2 степени до и после приема 0,25 мг нитроглицерина

Показатель, единицы	ЗКЦА до НГ (n = 162)		ЗКЦА после НГ (n = 162)	
	М	± SD	М	± SD
Vmed, см/с	7,3	1,70	7,4	1,62
Vmax, см/с	16,3	2,41	16,8	2,52
Vmin, см/с	4,7	1,72	5,0	1,61
IR	0,76	0,06	0,70*	0,05
IP	1,57	0,22	1,59	0,23
Vvol med, мл/мин	73,1	2,20	74,2	2,52
S/D	3,45	0,23	3,36*	0,32

Примечание: Значимость различий \* < 0.05.

Анализ результатов функционального нагрузочного теста с нитроглицерином в группе пациентов с АГ 2 степени показал, что имеется еще большие, чем в группе с повышением АД 1 степени, плотность и тонус сосудистых стенок ЗКЦА и периферическое сопротивление кровотоку. При этом линейная скорость кровотока практически не изменяется под действием нитроглицерина на фоне значимого увеличения IR и S/D. Индекс реактивности составил от 0,94 до 0,98, т.е. отрицательная реакция.

### Заключение

Таким образом, гемодинамический, цереброваскулярный резерв или церебральный перфузионный резерв (ЦПР) микроциркуляторного русла, определяемый по состоянию эндотелийнезависимой вазодилатации ЗКЦА в ответ на функциональную нагрузку при сублингвальном введении 0,25 мг нитроглицерина, оказался значительно сниженным, начиная с высокого нормального артериального давления и достигая максимума при 2 степени АГ. Значимых уменьшений скорости кровотока по ним не происходит за счет плотности, ригидности и, возможно, тонуса артерий, увеличения периферического сопротивления кровотоку в микроциркуляторном русле и капиллярной сети, а также затруднения венозного оттока. С увеличением степени повышения АД у пациентов с АГ без субклинического изменения органов-мишеней и небольшой длительностью ее существования (до 3 лет) гипертоническое ремоделирование ЗКЦА, в виде увеличения

плотности и ригидности их, возрастает, способствуя снижению ЦПР, что приводит к активации и в последующем к дисфункции миогенных механизмов ауторегуляции мозговых сосудов. Данные факты свидетельствуют о необходимости антигипертензивной терапии на ранней стадии АГ, а также выявлению причин полученного эффекта после приема нитроглицерина. Статистически значимых гендерно-возрастных отличий не выявлено, что свидетельствует о схожести механизмов изменения сосудов на начальном этапе развития гипертонического ремоделирования. При этом состояние эндотелийнезависимой вазодилатации правых и левых ЗКЦА существенных отличий не имеет.

### Список литературы

1. Белова Л.А. Гипертоническая энцефалопатия: клинко-патогенетические подтипы, классификация, диагностика / Л.А. Белова, В.В. Машин, Ю.М. Никитин, В.Г. Белов. – Ульяновск: УлГУ, 2010. – 204 с.
2. Белоусов Ю.Б. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии // Тер. архив. – 1997. – Т.69. – С.12-15.
3. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2009. – 296 с.
4. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Цереброваскулярные осложнения АГ. Возможности антагонистов рецепторов ангиотензина II / Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева // Сердце. – 2003. – 2 (4). – С. 165–172.
5. Лелюк В.Г. Церебральное кровообращение и артериальное давление / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М.: Реальное время, 2004. – 304 с.
6. Нанчикеева М.Л. Значение ультразвуковой диагностики для оценки поражения органов-мишеней и определения тактики ведения пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – № 3. – С. 74-83.
7. Никитин Ю.М. Алгоритм ультразвуковой диагностики поражений функционально-морфологических уровней кровоснабжения головного мозга в неврологической практике // Журн. неврол. и психол. им. С.С. Корсакова. Инсульт (прил.). – 2007. – Вып. 20. – С. 46-49.
8. Шляхто Е.В., Конради А.О. Классификация артериальной гипертензии: от болезни Брайта до сердечно-сосудистого континуума // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т 10; 2.
9. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов. Учебно-методическое руководство. – 2-е изд., доп. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2012. – 384 с., цв. ил.

10. Yamamoto Y. Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease / Y. Yamamoto, I. Akiguchi, K. Oiwa et al. // Stroke 1995; 26: 829–33.