

## **ИЗУЧЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ СОВРЕМЕННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ВКЛАДА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ФОРМИРОВАНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ**

*ЕРДАКОВА Т.К., к.м.н., руководитель лаборатории инструментальных методов исследования  
САЛАМАТИНА Л.В., профессор, д.м.н., зам. директора по научной работе  
БУГАНОВ А.А., член-корреспондент РАМН, профессор, д.м.н. ГУ НИИ МПКС РАМН*

Работа выполнена в Государственном учреждении научно-исследовательского института медицинских проблем Крайнего Севера РАМН, Россия, ЯНАО, г. Надым, nii-mpks@mail.ru

### **АННОТАЦИЯ**

Впервые на территории Ямальского региона изучена роль эндотелиальной функции в формировании легочной гипертензии у лиц с артериальной гипертензией. Определение эндотелиальной функции проводили, используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Исследование показателей эндотелиальной функции и легочной артерии проводилось на ультразвуковой системе «Vivid-7» (США). Регистрировались следующие параметры: диаметр плечевой артерии в покое и в фазу реактивной гиперемии, скоростные показатели кровотока, напряжение сдвига на эндотелии в покое и в фазу реактивной гиперемии, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелийнезависимая вазодилатация, коэффициент чувствительности к напряжению сдвига на эндотелии, а также показатели систолического артериального давления в системе легочной артерии.

**Ключевые слова:** Крайний Север, артериальная гипертензия, эндотелиальная функция, легочная гипертензия, ультразвук высокого разрешения.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Медико-социальная проблема артериальной гипертензии (АГ) на Крайнем Севере состоит не только в том, что она достаточно широко распространена на территории высоких широт (до 47,0% в отдельных районах), но еще и в том, что болезнь протекает значительно тяжелее, она специфична по своей клинике, по развивающимся в организме осложнениям [1, 2]. Совокупность данных особенностей течения АГ на Крайнем Севере позволили Авцину А.П. выделить особый – северный – вариант течения АГ [3]. С одной стороны, в настоящее время высказывается предположение, что одной из причин в становлении северного варианта АГ является раннее развитие и формирование артериальной легочной гипертензии, физиологическая роль которой заключается в увеличении объемной перфузии легочных капилляров за счет включения в газообмен структурных и функциональных резервов органов дыхания. С другой стороны, по-новому осмыслить особенности патогенеза артериальной гипертензии в условиях Крайнего Севера помогает изучение эндотелиальной дисфункции (ЭД). Однако работы по изучению взаимосвязи дисфункции эндотелии и легочной гипертензии у лиц АГ, проживающих в условиях Крайнего Севера, немногочисленны и посвящены лишь отдельным ее проявлениям.

В этой связи определена следующая цель исследования: изучить роль эндотелиальной функции в

формировании легочной гипертензии у больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере с помощью ультразвука высокого разрешения.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Обследовано 113 больных артериальной гипертензией (АГ) I–II стадий (ВОЗ-МОАГ, 1999) [4]: 44 мужчины и 69 женщин в возрасте от 20 до 59 лет ( $49,0 \pm 8,2$  лет), стаж заболевания –  $7,1 \pm 5,3$  лет, длительность проживания на Севере –  $23,3 \pm 8,7$  лет. У всех обследованных определяли уровень систолического артериального давления в системе легочной артерии (СДЛА), который рассчитывали по систолическому градиенту между правым желудочком и правым предсердием с учетом давления в правом предсердии.

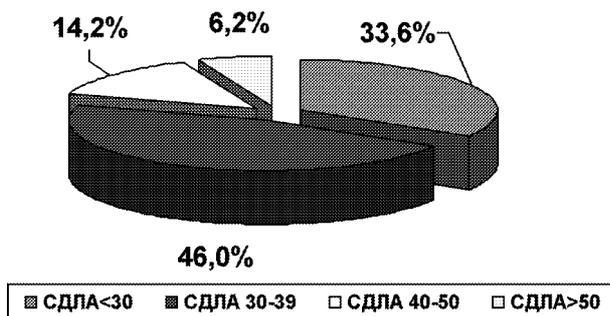
Определение эндотелиальной функции [5] проводили, используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Изменения диаметра правой плечевой артерии оценивали с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы «Vivid-7» (США). Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. Исследование проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот). Регистрировались следующие параметры – базальный диаметр плечевой артерии – ПА ( $D_0$ , мм), диаметр ПА в фазу реактивной гиперемии – РГ ( $D_1$ , мм), исходная скорость кровотока ( $V_0$ , см/сек), исходное напряжение сдвига на эндотелии ( $\tau_0$ , дин/см<sup>2</sup>), напряжение сдвига на эндотелии в фазу РГ ( $\tau_1$ , дин/см<sup>2</sup>), изменение скоростных параметров кровотока в покое, а также в фазу РГ ( $\Delta V$  при РГ, %), эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД, %), эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНЗВД, %), коэффициента чувствительности к напряжению сдвига на эндотелии (K, у.е.). Вазодилатационный потенциал расценивали как вариант нормы, если ЭЗВД > 10%, ЭЗВД от 0 до 9,9% – умеренное снижение эндотелийзависимой вазодилатации, ЭЗВД < 0% – грубые нарушения вазодилатации. Эхокардиографическое исследование проведено на ультразвуковом сканере «Vivid-7» (США) в 2D- и M-режимах (3,5 МГц).

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением программы «Биостат». Определялись средние величины полученных данных (M), их дисперсия ( $\pm \sigma$ ). Применялись непарамет-

рические критерии: при определении ранговой корреляции Спирмена, для оценки межгрупповых различий – критерий Крускала-Уоллиса. При наличии корреляционной связи определялись достоверность (р) и сила этой связи (r). Достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе показателей СДЛА установлено, что только у 38 лиц с АГ (33,6%) наблюдаются нормальные показатели систолического артериального давления в системе легочной артерии (СДЛА  $< 30$  мм рт. ст.), у 52 больных АГ (46,0%) отмечалась незначительная легочная гипертензия (СДЛА 30-39 мм рт. ст.), у 16 лиц с АГ (14,2%) – умеренная легочная гипертензия (СДЛА 40-50 мм рт. ст.) и у 7 больных АГ (6,2%) – выраженная легочная гипертензия (СДЛА  $> 50$  мм рт. ст.) (см. рис.).



**Рис.** Частота встречаемости различных показателей СДЛА у лиц с АГ на Крайнем Севере.

При анализе средних величин эндотелийзависимой вазодилатации у больных АГ в зависимости от уровня давления в легочной артерии средние значения ЭЗВД достоверно уменьшались при повышении показателей СДЛА у лиц с АГ. Так, у лиц АГ (I группы) – с нормальным уровнем СДЛА ( $< 30$  мм рт. ст.) показатели ЭЗВД составили –  $9,23 \pm 4,01\%$ , у больных АГ (II группы) –  $7,29 \pm 3,21\%$ , АГ (III группы) –  $5,45 \pm 2,15\%$ , АГ (IV группы) –  $3,22 \pm 1,77\%$  ( $N=43,57$ ,  $p < 0,05$ ).

При сравнении скоростных показателей кровотока у больных АГ с различным уровнем СДЛА, получено: у лиц I-II групп изменение скорости кровотока при реактивной гиперемии ( $\Delta V$ ) составило  $108,32 \pm 5,32$  и  $114,98 \pm 5,24\%$  соответственно, а у больных АГ III и IV групп –  $143,26 \pm 6,14$  и  $151,3 \pm 9,4$  соответственно ( $N=43,17$ ,  $p < 0,05$ ).

При индивидуальном анализе деление больных на группы по степени легочной гипертензии было выявлено увеличение исходного напряжения сдвига на эндотелии ( $\tau_0$ ) у больных АГ: так, в I группе данный показатель был равен  $63,58 \pm 2,01$  дин/см<sup>2</sup>, во II группе –  $72,41 \pm 2,78$  дин/см<sup>2</sup>, в III группе –  $84,55 \pm 3,21$  дин/см<sup>2</sup>, в IV группе –  $95,9 \pm 4,14$  дин/см<sup>2</sup> ( $N=32,07$ ,  $p < 0,05$ ).

Соответственно напряжение сдвига у больных АГ с незначительным повышением СДЛА было в 1,13 раза выше, чем у больных АГ с нормальными показателями СДЛА и на 32,9% ниже, чем у больных АГ с умеренным повышением СДЛА резервом. Самые высокие показатели напряжения сдвига на эндотелии до проведения пробы с реактивной гиперемией получены у лиц со значительным повышением СДЛА – в 1,5 раза больше по сравнению с больными АГ с

нормальными показателями СДЛА ( $N=36,04$ ,  $p < 0,05$ ).

При анализе коэффициента чувствительности к напряжению сдвига у лиц с различной степенью повышения цифр СДЛА было установлено, что у лиц с АГ I группы К составил –  $0,034 \pm 0,002$  у.е. и отличался от аналогичного показателя лиц с АГ II группы –  $0,032 \pm 0,001$  у.е., также имел различия с пациентами АГ III группы –  $0,024 \pm 0,002$  у.е. Наименьшие показатели коэффициента чувствительности к напряжению сдвига получены у больных АГ со значительным повышением цифр систолического артериального давления в системе легочной артерии (IV группа) –  $0,024 \pm 0,001$  у.е. ( $N=43,6$ ,  $p < 0,05$ ).

Мы изучили частоту различных вариантов ответа плечевой артерии на реактивную гиперемии и, прежде всего, выраженных нарушений вазорелаксирующей функции эндотелия, отражающих наиболее неблагоприятное состояние эндотелиоцитов, в зависимости от уровня систолического артериального давления в легочной артерии. Оказалось, что с прогрессированием нарушений легочной гемодинамики у пациентов с АГ возрастала не только частота эндотелиальной дисфункции (ЭД) в виде снижения средней величины вазодилатационного ответа, но и выраженность этих нарушений. Так, выраженные (грубые) нарушения ЭЗВД наиболее часто встречались у пациентов IV группы и имели место в 43,5% случаев, в III группе – в 32,4%, во II группе – в 28,2% ( $N=23,9$ ,  $p < 0,05$ ).

Нами выявлено достоверное повышение показателей СДЛА с увеличением длительности северного стажа. Так, у пациентов с длительностью северного стажа менее 5 лет СДЛА составила  $28,41 \pm 3,89$  мм рт. ст., с длительностью от 5-10 лет –  $35,03 \pm 4,12$  мм рт. ст., а более 10 лет –  $43,21 \pm 6,15$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Отмечалась тесная связь показателей СДЛА с длительностью северного стажа, причем сила и выраженность этой связи достоверно возрастала с увеличением срока проживания в высоких широтах ( $r=0,74$ ;  $p < 0,05$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

В условиях высоких широт и холодových воздействий постоянно наблюдается напряжение кислородного режима организма, которое закономерно ведет к развитию легочной гипертензии. Повышение артериального давления в малом круге кровообращения у северян возникает на уровне моря в условиях нормального барометрического давления и содержания кислорода в воздухе, без признаков патологии легких, протекает бессимптомно. Следует подчеркнуть, что гипоксическая легочная вазоконстрикция в ответ на напряжение кислородного режима наиболее выражена в верхних отделах легких. Это позволяет снизить эффект гидростатического (гравитационного) давления крови и направить ее в верхние отделы легких, тем самым более равномерно распределить кровоток в органе и улучшить соотношение перфузии и альвеолярной вентиляции [6].

Согласно современным представлениям, гипоксическая легочная вазоконстрикция является важным физиологическим механизмом, направленным на перераспределение кровотока от гипоксических альвеол [7]. Такое перераспределение кровотока от

плохо вентилируемых участков легких к лучше вентилируемым улучшает равновесие между вентиляцией и перфузией и тем самым позволяет свести к минимуму артериальную гипоксемию. При распространенной гипоксии перераспределение кровотока из гиповентилируемых участков легких становится менее эффективным, однако продолжает служить цели увеличения перфузии верхушек легких через повышение легочного артериального давления. Верхушки легких хуже перфузируются, чем их основания, при более низком давлении в легочной артерии, чем объясняется эффект земного притяжения. При повышении давления в легочной артерии увеличивается перфузия верхушек легких, в результате чего дополнительные альвеолы вовлекаются в эффективный газообмен и таким образом улучшается оксигенация артериальной крови [6].

Следовательно, гипоксическая легочная вазоконстрикция, возникающая при действии неблагоприятных климатогеографических факторов Крайнего Севера, может рассматриваться как защитно-приспособительный механизм, обеспечивающий соответствие между легочной вентиляцией и перфузией в условиях гипоксии. Тем не менее, если легочная вазоконстрикция сохраняется на протяжении достаточно длительного времени, она вызывает повышение давления в легочной артерии, приводит к структурным изменениям легочных сосудов и в итоге к развитию стойкой легочной гипертензии.

В свою очередь, хроническая гипоксическая легочная вазоконстрикция вызывает структурные изменения в стенке легочных сосудов, которые выражаются в пролиферации гладкомышечных клеток, приводящей к утолщению средней оболочки (медии) артерии, а также в эксцентрическом утолщении внутренней оболочки (интимы). Изменения в стенке легочных артерий при длительной или повторяющейся гипоксической вазоконстрикции сопровождаются повышенной агрегацией тромбоцитов и образованием пристеночных тромбов, которые могут вызывать дальнейшее и стойкое повышение легочного сосудистого сопротивления. В результате этого поперечное сечение легочного сосудистого ложа уменьшается и легочная гипертензия из функциональной, или обратимой, становится необратимой. Происходит структурно-функциональное ремоделирование сосудов легочного русла с формированием определенного варианта гемодинамики в сосудах малого круга кровообращения [8, 9]. Так, Агаджанян Н.А. и соавт. (1999) выделяли у северян три основных варианта приспособительных реакций легочного кровообращения. При реакциях первого варианта величины СДЛА и общего легочного сопротивления имеют нормальные значения. Такой вариант реакций легочного кровообращения встречается примерно у 20,0-60,0% лиц, проживающих на Крайнем Севере. При реакциях второго типа (адаптивная форма легочной гипертензии) повышение показателей систолического артериального давления в системе легочной артерии не превышает 40 мм рт. ст. Этот вариант реакций встречается у 20,0-50,0% северян. Третий вариант реакций легочного кровообращения (дизадаптивная форма легочной гипертензии) встречается при длительном проживании на Севере (свыше 10 лет). Этот вариант не может относиться

к физиологическим, так как подобные изменения гемодинамики характеризуют состояние предболезни с явными признаками истощения дыхательной и сердечно-сосудистой систем, то есть декомпенсированной формы первичной северной легочной гипертензии [6].

По нашим данным, у большинства (66,3%) больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере имеет место легочная гипертензия различной степени тяжести: у 46,0% больных артериальной гипертензией отмечалась незначительная легочная гипертензия, у 14,2% – умеренная легочная гипертензия, и у 6,2% – выраженная легочная гипертензия. Вместе с тем с увеличением показателей систолического артериального давления в системе легочной артерии происходит снижение вазодилатационного потенциала эндотелия, а выраженность легочной гипертензии нарастает с увеличением длительности северного стажа.

Точные механизмы снижения эндотелийзависимой вазодилатации при легочной гипертензии неизвестны, но в настоящее время уже доказано, что торможение образования оксида азота с помощью аналогов L-аргинина значительно усиливает легочную прессорную реакцию на острую гипоксию [9]. Кроме того, при хронической гипоксической вазоконстрикции имеет место нарушение образования оксида азота (или его высвобождения) в эндотелиальных клетках. Оксид азота является вазоактивным медиатором с мощным сосудорасширяющим действием. Он вызывает вазодилатацию как системных, так и легочных артерий. Кроме того, оксид азота тормозит митогенез и пролиферацию клеток сосудистой стенки, поэтому недостаточное образование оксида азота эндотелиальными клетками в условиях гипоксии может облегчать митогенез и пролиферацию гладкомышечных и других клеток внутри сосудистой стенки. Известно также, что сниженное образование оксида азота усиливает эффекты вазоактивных медиаторов (таких, например, как тромбоксан A<sub>2</sub> и эндотелин-1), которые вызывают легочную вазоконстрикцию, а также гиперкоагуляцию и пролиферацию гладкомышечных клеток легочных артерий. То есть, можно предположить, что ослабление эндотелийзависимой вазодилатации может проявляться не только легочной вазоконстрикцией, но и агрегацией тромбоцитов, образованием пристеночных тромбов, пролиферацией эндотелиальных, гладкомышечных клеток сосудистой стенки, приводящее в целом к сужению просвета легочной артерии и активации процессов структурно-функционального ремоделирования сосудов всего легочного ложа.

Таким образом, можно предположить, у больных АГ на Крайнем Севере в основе развития легочной гипертензии лежит снижение эндотелийзависимой вазодилатации, то есть нарушение равновесия между вазоактивными медиаторами в пользу вазоконстрикции, тромбообразования и пролиферации клеток сосудистой стенки, вызванное длительным напряжением кислородного режима организма, характерного для условий высоких широт. Всеми этими механизмами можно объяснить, почему при длительной гипоксии первоначально функциональные нарушения легочного кровообращения сменяются структурными изменениями в стенке легочных ар-

терий, которые в итоге ведут к облитерации легочного русла, в результате чего преходящее повышение давления в легочной артерии переходит в стойкую легочную гипертензию.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У большинства (66,3%) больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере имеет место легочная гипертензия различной степени тяжести: у 46,0% больных артериальной гипертензией отмечалась незначительная легочная гипертензия, у 14,2% – умеренная легочная гипертензия, и у 6,2% – выраженная легочная гипертензия.

2. С возрастанием длительности северного стажа происходит увеличение показателей систолического артериального давления в системе легочной артерии у лиц с артериальной гипертензией в условиях высоких широт.

3. Системная эндотелиальная дисфункция у больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере может быть возможным механизмом возникновения и развития изменений гемодинамики в сосудах малого круга кровообращения и формирования легочной гипертензии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Буганов А.А., Зверев Г.А. Здоровье человека на Севере. Стратегия и тактика. // Тезисы докладов международной медицинской конференции «Проблемы охраны здоровья и социальные аспекты освоения газовых и нефтяных месторождений в Арктических регионах» г. Надым, 1993. – Надым. – 1993. – С. 42.

2. Иевлева Г.И., Мамедова С.И., Саламатина Л.В. Особенности течения артериальной гипертензии на Крайнем Севере. // Здоровье населения Ямало-Ненецкого автономного округа: состояние и перспективы. // Под ред. А.А. Буганова. – Надым-Омск, 2006. – С. 656-722.

3. Авцин А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. – М.: Медицина, 1985. – С. 46.

4. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. – *Hypertens.* – 1999. – № 17. – P. 151-183.

5. Gelermajer D.S., Sorensen K. E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis// *Lancet.* – 1992. – № 340. – P. 1111-1115.

6. Агаджанян Н.А., Марачев А.Г., Бобков Г.А. Экологическая физиология человека. – М.: КРЭК, 1999. – С. 46.

7. Farber H.W., Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* – 2004. – № 351. – P. 1655-1665.

8. Liu S.F., Crawley D.E., Barnes P.J., Evans T.W. Endothelium-derived relaxing factor inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. *Am Rev Respir Dis.* – 1991. – № 143. – P. 32-37.

9. Loscalzo J. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. – *N Engl J Med.* – 1992. – № 327. – P. 117-119.

### РЕЗЮМЕ

Обследовано 113 больных артериальной гипертензией (АГ) I-II стадий (44 мужчины и 69 женщин) в возрасте от 20 до 59 лет. В результате проведенного исследования установлено, что у большинства (66,3%) больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере имеет место легочная гипертензия различной степени тяжести: у 46,0% больных артериальной гипертензией отмечалась незначительная легочная гипертензия, у 14,2% – умеренная легочная гипертензия, и у 6,2% – выраженная легочная гипертензия. С увеличением длительности северного стажа происходит повышение показателей систолического артериального давления в системе легочной артерии у лиц с артериальной гипертензией в условиях высоких широт. Системная эндотелиальная дисфункция у больных артериальной гипертензией на Крайнем Севере может быть возможным механизмом возникновения и развития изменений гемодинамики в сосудах малого круга кровообращения и формирования легочной гипертензии.

### ABSTRACT

113 hypertensive patients (arterial hypertension, stage I-II, 44 men and 69 women, aged 20-59 years) were examined. In most hypertensives residing in the Far North (66,3%) pulmonary hypertension of different stages was revealed. 46% of patients suffered mild pulmonary hypertension, 14,2% showed moderate pulmonary hypertension, severe pulmonary hypertension was diagnosed in 6,2%. In hypertensive patients systolic blood pressure in lung artery system rise at prolongation of period of residing in the Far North. System endothelial dysfunction in hypertensive patients of high latitudes could be a possible mechanism of emerging and development of haemodynamic changes in lesser circulation vessels and pulmonary hypertension development.