

РАЗДЕЛ III ОБЗОРЫ

УДК 616.13.002

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Александрович А.С.

Учреждение образования «Гродненский государственный
медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

ULTRASONIC EVALUATION OF ENDOTHELIAL FUNCTION

Aleksandrovich A.S.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Реферат. Эндотелий, то есть выстилающий сосуды внутренний слой, представляет собой орган, который является важным регулятором и посредником вазоактивных факторов. Доказано, что ряд заболеваний, включая преэклампсию, артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет связаны с дисфункцией эндотелия. Для измерения функции эндотелия было разработано достаточное количество инвазивных тестов, что не позволяет проводить исследования быстро и массово. Ультразвуковая диагностика, позволившая проводить измерение диаметра сосуда с высокой точностью и измерять скорость кровотока, открыла новый этап в диагностике функции эндотелия. Ультразвуковой метод используется для оценки увеличения диаметра сосуда и увеличения скорости кровотока как ответа на реактивную гиперемия после артериальной окклюзии или назначения различных медикаментозных препаратов. В статье обсуждаются основы и современные методы диагностики функции эндотелия сосудов и возможности их применения в рамках скрининговых исследований.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, беременность, эндотелий, доплерография.

Abstract. The endothelium, the inner layer of blood vessels, is the huge organ, is an important regulator and facilitator of vasoactive factors. It has been proven that a number of diseases, including pre-eclampsia, hypertension, coro-

nary heart disease and diabetes are associated with poor endothelial function. For measurement of endothelial function was developed by a sufficient number of invasive tests that does not allow research quickly and massively. Ultrasound diagnosis, allowing measurement of the diameter of the vessel with high precision and measure the speed of blood flow, opened a new phase in the diagnosis of endothelial function. Ultrasonic method is used to evaluate the increasing diameter of the vessel and increase the speed of blood flow as a response to reactive hyperemia after arterial occlusion or assigning different medicines. This article discusses the basics and advanced methods of diagnostics of vascular endothelial function and their potential application in screening studies.

Key words: Ultrasound, pregnancy, endothelium, Doppler.

Введение. Эндотелий является тонким слоем клеток, выстилающих внутреннюю стенку кровеносных сосудов. Эта эндотелиальная прослойка обеспечивает постоянный обмен информацией между сосудом и протекающей кровью и играет важную роль в реакции сосуда на раздражители, активизируя различные вазоактивные системы с помощью специальных вазоактивных веществ.

Производимые эндотелием вещества включают вазодилаторы (например, оксид азота (NO) и простагландины) и вазоконстрикторы (например, эндотелин-1) [1, 2, 17, 25, 30]. Вещества, производимые эндотелием, стабилизируют агрегацию тромбоцитов, контролируют миграцию белых кровяных клеток и липопротеидов в интиму и сдерживают проникновение воспалительных клеток. Кроме того, они контролируют диаметр кровеносных сосудов, действуя на клетки гладкой мускулатуры сосудистой стенки [10, 18, 19, 20, 22].

Нарушение баланса между вазоконстрикторами и вазодилаторами приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки и выделению молекул повышающих адгезию клеток, которые отвечают за противовоспалительные и противokoагуляционные свойства, называется эндотелиальной дисфункцией.

Дисфункция эндотелия является патогенетическим механизмом различных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, преэклампсия, гестоз, задержка внутриутробного развития плода, которые впоследствии оказывают значительное влияние на состояние здоровья населения.

Понимание роли эндотелия в патогенезе заболеваний, в последние годы привело к улучшению тактики лечения таких болезней как ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия, эректильная дисфункция и т.д. [8, 9, 14, 25].

Имеются исследования, показывающие связь между эндотелиальной дисфункцией с последующим развитием заболеваний системы кровообращения, а также таких осложнений беременности, как гестационный сахарный диабет и преэклампсия, которые не только влияют на состояние матери и ребенка в перинатальный период, но и на здоровье населения в отдаленной перспективе, однако исследований на большой группе пациентов не проводилось [6, 11, 27]. Также не исследованы и не определены физиологические изменения функции эндотелия во время беременности. Одной из основных является проблема невозможности применения у беременных инвазивных методов изучения функции эндотелия, а неинвазивные методы до недавнего времени не были достаточно хорошо изучены.

Цель исследования: проанализировать результаты научных исследований по вопросам возможности применения у беременных неинвазивных методов изучения функции эндотелия.

Материал и методы исследования. Обобщены данные 30 англоязычных источников, наиболее полно отражающих вопросы применения у беременных неинвазивных методов изучения функции эндотелия.

Результаты исследования и их обсуждение. В настоящее время для оценки функции эндотелия имеется достаточное количество методов как *in vitro*, так и *in vivo*. В экспериментальных условиях исследователи использовали нитроглицерин для оценки эффекта максимальной релаксации гладкой мускулатуры сосудистой стенки, N^G -monomethyl-L-arginine (L-NMMA) для подавления производства монооксида азота (далее – NO) эндотелием, L-аргинин для стимулирования производства NO, антиоксиданты, замедляющие, и окислители, ускоряющие распад NO, фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5) ингибитора, потенцирующего и прологгирующего эффект NO и ацетилхолина, приводящего к реактивной гиперемии, для стимулирования производства NO эндотелием [2, 5, 7, 13, 21, 26, 28, 29].

В клинической практике для оценки эндотелия, чаще всего используются две инвазивные методики (катетеризация плечевой артерии с венозной окклюзионной плетизмографией тензодатчиком и внутрикоронарное введение агонистов с использованием коронарного потокового доплеровского датчика для измерения скорости тока крови в коронарной артерии) и два неинвазивных метода (ультразвуковая оценка изменений диаметра и скорости кровотока в плечевой артерии в ответ на постокклюзионную реактивную гиперемию и неинвазивная оценка коронарного резерва с использованием доплерографии). При их применении показано, что имеется тесная взаимосвязь между функцией эндотелия коронарных и периферических сосудов [4, 15, 23]. Однако вопрос корреляции эндотелиальной дисфункции разных сосудистых бассейнов и отражения функции эндотелия всего организма одним сосудом остается спорным.

Очевидно, что инвазивные методы не подходят для изучения бессимптомной дисфункции эндотелия и поэтому не могут быть применены для скринингового обследования населения. Два других, предложенных метода для оценки функции эндотелия (лазерный доплеровский ионофорез для оценки ответа микрососудов кожи предплечья на воздействие ацетилхолином [3, 12] и импульсно волнового анализа с использованием сосудистой тонометрии [22 – 24]), несмотря на корреляцию с потоковой вазодилатацией (ПВД), до сих пор не являются общепринятыми для измерения функции эндотелия, так как на результаты измерений влияет множество факторов, например, проникающие свойства кожи, настоящая индуцированная вазодилатация, гемодинамический статус сосудистых структур и т.д. Тем не менее, ПВД плечевой артерии является наиболее подходящим методом для проведения массовых скрининговых исследований и для последовательной оценки функции эндотелия, тогда как исследование коронарного резерва с использованием доплерографии может быть предусмотрено для пациентов повышенного риска, таких как у женщин с тяжелой преэклампсией в анамнезе [3, 16].

Измерение потоковой вазодилатации. Быстрое соприкосновение противоположных стенок сосуда приводит к увеличению эндотелиального напряжения, которое, действуя на артери-

альный эндотелий индуцирует вазодилатацию периферически расположенных артерий in-vivo, благодаря увеличению выброса эндотелиального NO [25]. Эта способность эндотелия генерировать биоактивный NO в периферически расположенных артериях оценивается путем измерения потоковой вазодилатации плечевой артерии при реактивной гиперемии. Изменения диаметра правой плечевой артерии оценивается с помощью линейного датчика 10–12 МГц. Плечевая артерия лоцируется в продольном сечении на 2–10 см выше локтевого сгиба. Исследование проводится в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот).

В исходном состоянии, после 10 минут покоя, измеряется диаметр артерии и скорость артериального кровотока. При анализе доплеровской кривой оцениваются следующие показатели: максимальная систолическая и конечно-диастолическая скорость кровотока, систоло-диастолическое соотношение (S/D), пульсационный индекс (Pi), индекс резистентности (Ri). Затем для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывается манжета тонометра (выше места локации плечевой артерии) и накачивается до давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое артериальное давление на 5 мин. Сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15–20 сек. измеряется скорость кровотока в артерии и записывается диаметр артерии. Изменения диаметра сосуда и скорости кровотока при реактивной гиперемии определяется в процентном отношении к исходной величине [3].

Учитывая достаточную сложность сравнения результатов исследования функции эндотелия при проведении исследования в разных группах, когда у одних пациенток значительно возрастает скорость кровотока, но при этом не происходит достоверного изменения диаметра артерии, а у других значительно меньше изменяется диаметр артерии при сравнимых скоростях кровотока, предложено использовать параметр напряжения сдвига на эндотелии. Напряжение сдвига пропорционально произведению расхода жидкости на ее вязкость, при этом повышение скорости кровотока должно, увеличивая напряжение сдвига, приводить к дилатации артерии.

Напряжение сдвига на эндотелии t вычисляется (в предложении Пуазейлевского течения) по следующей формуле:

$$t = 4\eta V/D,$$

где η – вязкость крови (в среднем 0.05 Пз);

V – максимальная скорость кровотока;

D – диаметр плечевой артерии.

По этой формуле можно вычислить исходное напряжение сдвига t_0 и напряжение сдвига при реактивной гиперемии t_1 . Зная изменение стимула – напряжения сдвига (Δt) и соответствующее ему изменение диаметра ПА (ΔD), вычисляют чувствительность ПА к напряжению сдвига, то есть ее способность к дилатации (K):

$$K = (\Delta D/D_0)/(\Delta t/t_0).$$

Для получения более достоверных результатов рекомендуется трехкратное повторение измерений. Исследование предпочтительно выполнять утром в состоянии покоя, так как употребление пищи может изменить артериальное давление и результаты исследования. Перед проведением исследования следует исключить курение, употребление чая, кофе или любых других стимуляторов. Целесообразно проведение исследования в комнате с регулируемой температурой (23 ± 1 градусов по Цельсию), в положении лежа (беременным женщинам исследование должно проводиться на ровной поверхности, лежа на спине или в левой боковой позиции во избежание синдрома сдавления нижней полой вены).

Эндотелиальная функция при нормальной беременности. Исследования некоторых авторов показали, что ПВД усиливается с увеличением срока физиологически протекающей беременности, что свидетельствует об увеличении NO-зависимой вазодилатации. Некоторые авторы утверждают, что ПВД может быть снижаться к концу III триместра беременности [20].

Выводы:

1. Ультразвуковая оценка функции эндотелия может использоваться как скрининговый метод диагностики.

2. Использование метода может помочь в прогнозировании развития преэклампсии и оценки ее тяжести, особенно в сочетании с другими тестами.

3. Метод может использоваться для формирования группы женщин, у которых имеется повышенный риск развития таких осложнений беременности как гестоз, фето-плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, а также их последствий после окончания срока беременности.

4. Включение ультразвукового исследования функции эндотелия, в стандартное обследование беременных женщин из групп риска развития осложнений беременности может быть дополнительным шагом для профилактики осложнений в перинатальном периоде.

Литература

1. Beckman, J. S. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly / J. S. Beckman, W. H. Koppenol // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 1996. – № 271. – P. 1424–1437.
2. Circulating endothelial cells / A. D. Blann [et al.] Biomarker of vascular disease. – *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 93. – P. 228–235.
3. Celermajer, D. S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer // *Lancet.* – 1992. – Nov 7. – Vol. 340 (8828). – P. 1111–1115.
4. Differential role of extra- and intracellular superoxide anions for nitric oxide-mediated apoptosis induction / M. Steinmann [et al.] // *In Vivo.* – 2004. – Vol. 18 (3). – P. 293–309.
5. Factors determining the selectivity of protein tyrosine nitration / J. M. Souza [at al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1999. – Vol. 371. – P. 169–178.
6. Forstermann, U. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace / U. Forstermann, T. Munzel // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113 (13). – P. 1708–1714.
7. Gebicka, L. Oxidative stress induced by peroxynitrite / L. Gebicka, J. Didik // *Postepy Biochem.* – 2010. – Vol. 56 (2). – P. 103–106.
8. Greishen, G. Ischemia of the preterm brain / G. Greishen // *Biol. Neonate.* – 1992. – P. 243–247.
9. Hardin, R. Fetal – growth and development / R. Hardin, D.A. Bockin. – Cambrie university press, 2001. – 266 p.
10. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // *Physiologia bohemoslovaca.* – 1978. – Vol. 27. – P. 400.
11. Inder, T. E. Mechanisms of perinatal brain injury / T. E. Inder, J. J. Volpe // *Semin. Neonatology.* – 2000. – Vol. 5 (1). – P. 3–16.
12. Intrauterine blood flow and long-term intellectual, neurologic and social development / H. Wienerroither [at al.] // *Ibid.* – 2001. – Vol. 97. – P. 449.
13. Kinetics of superoxide dismutase- and iron-catalyzed nitration of phenolics by peroxynitrite / J. S. Beckman [at al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1992. – Vol. 298. – P. 438–445.

14. Learning, cognitive and attentional problems in adolescents born small for gestational age / M.J. O'Keeffe [et al.] // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 112. – P. 301.
15. Martindale, J. L. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival / J. L. Martindale, N. J. Holbrook // *J. Cell Physiol.* – 2002. – Vol. 192 (1). – P. 1–15.
16. Neurodevelopmental outcome in children with intrauterine growth retardation: a 3-year follow-up / A. Fattal-Valevski [et al.] // *J. Child Neurol.* – 1999. – Vol. 14. – P. 724.
17. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87 (1). – P. 315–324.
18. Nitrite as regulator of hypoxic signaling in mammalian physiology / E. E. van Faassen [et al.] // *Med. Res. Rev.* – 2009. – Vol. 29 (5). – P. 683–741.
19. Novel sources of reactive oxygen species in the human body / A. Orient [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – Vol. 22 (5). – P. 1281–1288.
20. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life / J. H. Kok [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1998. – Vol. 105. – P. 162.
21. Oxidants, and aging / R. S. Balaban [et al.] // *Cell*. – 2005. – № 120. – P. 483–495.
22. Packer, L. *Oxidative stress and Aging* / L. Packer. – Oxford: Clarendon Press, 1995. – 426 p.
23. Pavlova, N. Fetal neurological tests / N. Pavlova // *Invited lectures of the 7th World Congress of Perinat. Med.* – 2005. – P. 197–203.
24. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide / W. H. Koppenol [et al.] // *Chem. Res. Toxicol.* – 1992. – № 5. – P. 834–842.
25. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics / C. Szabo [et al.] // *Nat. Rev. Drug. Discov.* – 2007. – Vol. 6 (8). – P. 662–680.
26. Radi, R. Nitric oxide, oxidants, and protein tyrosine nitration / R. Radi // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2004. – Vol. 101 (12). – P. 4003–4008.
27. Stevenson, D. K. *Fetal and neonatal brain injury* / D. K. Stevenson, W. E. Benitz, P. Sunshine. – Cambridge university press, 2003. – 907 p.
28. The effect of tyrosine nitration of L-type Ca^{2+} channels on excitation-transcription coupling in colonic inflammation / M. Kang [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 159 (6). – P. 1226–35.
29. Two faces of nitric oxide: implications for cellular mechanisms of oxygen toxicity / B. W. Allen [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 106 (2). – P. 662–667.
30. What Part of NO Don't You Understand? Some Answers to the Cardinal Questions in Nitric Oxide Biology / B. G. Hill [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285 (26). – P. 19699–19704.

Поступила 06.06.2018 г.