

## АННОТАЦИЯ

Дисфункция эндотелия (ДЭ) представляет собой дисбаланс факторов, регулирующих сосудистый тонус, местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и связана с нарушением продукции или биодоступности оксида азота (Небиеридзе Д.В., 2005, Félétou M. and Vanhoutte P.M., 2006). ДЭ может рассматриваться как фактор риска заболеваний, связанных с повышением артериального давления (АД) и развитием атеросклероза (Bonetti P.O., 2007). Эндотелиальная дисфункция характеризуется нарушением синтеза окиси азота (NO) или увеличением его разрушения.

Целью исследования явилось изучение влияния табакокурения на показатели эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии.

Материалы собраны методом анкетирования и опроса у 50 здоровых мужчин в возрасте 20-35 лет, которые до даты исследования курили не менее 10 сигарет в день в течение не менее 2 лет и 30 здоровых некурящих мужчин.

Измерения диаметра плечевой артерии и скоростных показателей функции эндотелия проводились на УЗ сканере Sonoscape SSI-5000 с линейным датчиком 7,5 МГц и «Mindray DR 6900» с использованием мультислотного датчика 7,0-11,0 МГц по стандартной методике.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция это ранний маркер сосудистой патологии, который неизменно приводит к возникновению заболеваний сосудов. Внедрение комплексного ультразвукового метода в широкую клиническую практику обеспечит раннюю диагностику дисфункцию эндотелия, что позволит своевременно начать лечение и избежать возможных осложнений.

## ABSTRACT

Endothelial dysfunction (ED) is an imbalance of factors regulating vascular tone, local processes of hemostasis, cell proliferation, cell migration in the blood vessel wall and is connected with the violation of the products or the bioavailability of nitric oxide (Nebieridze DV 2005, Félétou M. And Vanhoutte P.M., 2006). DE can be considered as a risk factor for diseases associated with increased blood pressure (BP) and the development of atherosclerosis (Bonetti PO, 2007). Endothelial dysfunction is characterized by impaired synthesis of nitric oxide (NO), or an increase in its destruction.

The aim of the study was to investigate the effect of smoking on the performance endothelium dependent vasodilatation (EDVD) of the brachial artery.

Materials collected by questionnaire and survey in 50 healthy men aged 20-35 years who before the date of the study smoked at least 10 cigarettes a day for at least 2 years, and 30 healthy non-smoking men.

Measurements of the diameter of the brachial artery endothelial function speed parameters were performed on the ultrasonic scanner Sonoscape SSI-5000 with 7.5 MHz linear transducer and «Mindray DR 6900" using the multifrequency probe 7,0-11,0 MHz by the standard method.

Thus, endothelial dysfunction is an early marker of vascular disease, which invariably leads to the occurrence of vascular disease. The introduction of an integrated ultrasound technique in clinical practice will provide early diagnosis of endothelial dysfunction, allowing early treatment and avoid possible complications.

## ANNOTATSIYA

Endotelial quvvatsizlik (ED) qon tomir devoridagi qon tomir tonusini, gemostaz mahalliy jarayonlari, hujayra avjga, hujayra ko'chishi tartibga soluvchi omillar bir muvozanati va mahsulotlar buzilishi yoki nitrat oksidi biologik (Nebieridze DV 2005, FélétouM. AndVanhoutteP.M bilan bog'liq. , 2006). DE ortdi qon bosimi (BP) va ateroskleroz rivojlanishiga (Bonetti PO, 2007) bilan bog'liq kasalliklar uchun xavf omili sifatida qabul qilinadi. Endotelial quvvatsizlik buzilgan nitrat oksidi sintez (NO), yoki uning vayron ortishi bilan ifodalanadi.

Tadqiqot maqsadi brakiyal arter bajarish endoteliysi qaram vazodilatasyon (EDVD) bo'yicha chekish ta'sirini tadqiq qilish edi.

50 sog'lom erkaklarda anketa va so'rov tomonidan to'plangan materiallar ishlashning oldin kamida 2 yil, va 30 sog'lom bo'lmagan chekish odamlar uchun bir kunda kamida 10 sigaret kulrang 20-35 yosh.

Brakiyal tomir endotelial funktsiya tezlikni parametrlarini diametri o'lchov standart usuli bilan Juda fonksiyonlu prob 7,0-11,0 MGts yordamida «Mindray DR 6900" 7,5 MGts chiziqli Konverter bilan Sonoscape SSI-5000 ultratovush brauzer amalga va qilingan.

Shunday qilib, endotelial quvvatsizlik doim qon tomir kasalligi paydo bo'lishiga olib keladi, qon tomir kasalliklari, erta marker hisoblanadi. klinik amalda integratsiya, ultratovush texnikasi joriy etish erta davolash imkonini beradigan, endotelial quvvatsizlik, erta tashxis ta'minlash va iloji tug'ruq oldini olish bo'ladi.

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
<b>ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....</b>	<b>8</b>
1.1. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок».....	9
1.2. Распространение табакокурения и факторы, влияющие на него.....	10
1.3. Законодательство Республики Узбекистан по курению и борьбе с ним.....	11
1.4. Смертность и заболеваемость, связанные с курением.....	13
1.5. Состав табачного дыма и механизмы действия никотина.....	15
1.6. Курение - как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.....	19
1.7. Дисфункция эндотелия. Метаболизм оксида азота.....	22
<b>Выводы к главе 1.....</b>	<b>22</b>
<b>ГЛАВА II. Материалы и методы исследования.....</b>	<b>32</b>
2.1. Материалы исследования.....	33
2.2. Методы исследования.....	34
2.3. Оценка функции эндотелия методом дуплексного сканирования плечевой артерии.....	36
2.4. Анкетирование по Фагерстрому.....	40
2.5. Статистическая обработка получения результатов.....	41
<b>Выводы к главе 2.....</b>	<b>43</b>
<b>ГЛАВА III. Результаты собственных исследований и их обсуждение ...</b>	<b>44</b>
	45

3.1. Результаты анкетирования по опроснику K.Fagerstrom.....	46
3.2. Результаты эхографического исследования плечевой артерии.....	47
3.3.Результаты исследования эндотелийзависимой вазодилатации.....	54
<b>Выводы к главе 3</b> .....	55
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	59
ВЫВОДЫ.....	60
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	60
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	61

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДЭ – дисфункция эндотелия

ИК – индекс курящего человека

ИБС – ишемическое болезнь сердца

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ПА – плечевая артерия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭЭВД – эндотелийзависимая вазодилатация

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** В последнее десятилетие наблюдается повышенный интерес к изучению вазорегулирующей функции эндотелия, которая страдает при атеросклерозе и его факторах риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, курение), острых коронарных синдромах (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), в постменопаузальном периоде, а также у лиц, употребляющих наркотические средства.

Нормальная функция эндотелия, характеризуется тем, что при увеличении объемной скорости кровотока в артерии тонус артерии снижается, растяжимость увеличивается и происходит расширение артерии в диастолу. То есть основной задачей эндотелия является поддержание стабильного периферического сопротивления при увеличении или снижении потока крови через сосуд.

Дисфункция эндотелия (ДЭ) представляет собой дисбаланс факторов, регулирующих сосудистый тонус, местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и связана с нарушением продукции или биодоступности оксида азота (Небиеридзе Д.В., 2005, Félétou M. and Vanhoutte P.M., 2006). ДЭ может рассматриваться как фактор риска заболеваний, связанных с повышением артериального давления (АД) и развитием атеросклероза (Bonetti P.O., 2007). Эндотелиальная дисфункция характеризуется нарушением синтеза окиси азота (NO) или увеличением его разрушения. Возможными негативными последствиями этого процесса являются вазоконстрикция, агрегация тромбоцитов, адгезия лейкоцитов и пролиферация гладкомышечных клеток. В результате уменьшается кровоснабжение как отдельных органов, так и всего организма, как следствие, возникают поражения органов-мишеней и ишемические события. Таким образом, эндотелиальная дисфункция – ранний маркер

сосудистой патологии, который неизменно приводит к возникновению заболеваний сосудов.

Вазорегулирующую функцию эндотелия позволяет изучать метод визуализации просвета плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения, который используется всё шире, так как имеет неоспоримые преимущества перед инвазивными ангиографическими методами.

Всё выше перечисленное диктует необходимость дальнейшего изучения вопросов ультразвуковой оценки эндотелиальной функции плечевой артерии у курильщиков и определяет актуальность исследования.

### **Цель работы.**

Изучить влияние табакокурения на показатели эндотелий зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии.

### **Задачи исследования.**

1. Изучить эхографическую анатомию плечевой артерии.
2. Анализ привычки к табакокурению среди здоровых мужчин с помощью опросника K.Fagerstrom «Степень никотиновой зависимости».
3. Оценка эндотелий-зависимой вазодилатации и скоростных показателей плечевой артерии с применением пробы с реактивной гиперемией у курящих мужчин.

### **Материалы и методы исследования.**

Методом анкетирования и опроса были отобраны 50 здоровых мужчин в возрасте 20-35 лет, которые до даты исследования курили не менее 10 сигарет в день в течение не менее 2 лет (основная группа) и 30 здоровых некурящих мужчин.

Измерения диаметра плечевой артерии (ПА) и скоростных показателей функции эндотелия проводились на УЗ сканере высокого разрешения Sonoscape SSI-5000 с линейным датчиком 7,5 МГц и «Mindray DR 6900» с использованием мультисигментного датчика 7,0-11,0 МГц по стандартной методике.

### **Научная новизна.**

Проведенное научное исследование позволило выявить действие курения табака на функцию эндотелия, а также получить количественные показатели оценки эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии у курящих мужчин.

### **Практические рекомендации.**

Внедрение высокоинформативного, быстрого и экономически доступного методов широкую клиническую практику обеспечит раннюю диагностику ДЭ, что позволит своевременно начать лечение и избежать возможных осложнений.

### **Опубликованность результатов исследования.**

По теме магистерской диссертации опубликовано 1 статья и 4 тезисов.

### **Структура и объем магистерской диссертации.**

Диссертация изложена на 67 страницах компьютерного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 12 рисунками и эхограммами, содержит 6 таблиц.

Указатель литературы представлен 74 источниками (39 отечественных и 35 зарубежных публикаций).

### **Внедрение в практику.**

Основные положения и результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику в отделении терапии взрослой клиники ТашПМИ и могут быть использованы в отделениях занимающихся проблемой обследования и лечения курящих людей.

### **Личный вклад автора.**

Автор самостоятельно осуществлял набор пациентов, проводил комплексное ультразвуковое исследование, заполнял соответствующие и специально разработанные для данного исследования учетные формы, принимал активное участие в анализе и обобщении полученных результатов.

### **Апробация диссертации.**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на кафедральной апробации 28 февраля 2015 при участии сотрудников кафедры Клинической радиологии и студентов магистратуры 1, 2, 3 курсов по специальности «Медицинская радиология».

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Национальная модель охраны здоровья матери и ребенка в Узбекистане: «Здоровая мать – здоровый ребенок»

Для нас большая честь и высокая привилегия, что с Вашим участием, с участием выдающихся иностранных ученых и авторитетных в медицинском мире специалистов будет обсуждаться сложившаяся в Узбекистане модель охраны здоровья матери и ребенка, как важнейшая составная часть реализуемой в стране общенациональной программы по охране здоровья населения и воспитанию здорового, гармонично развитого подрастающего поколения. Получивший всеобщее признание лозунг – принцип «Здоровая мать – здоровый ребенок» по своей сущности явился объединяющим и мобилизующим обращением к населению, стал тем приоритетом, который был поднят на государственный и общественный уровень.

Разумеется, мы отдавали себе отчет в том, что достижение поставленной цели возможно только на основе глубокого реформирования и модернизации всей системы охраны здоровья людей [1].

Сегодня у нас есть все основания заявить, что за годы независимого развития создан практически капитальный фундамент, на котором продолжает строиться и обновляться система здравоохранения страны.

Во-первых, сформирована принципиально новая и по-своему уникальная единая система по оказанию бесплатной неотложной высококвалифицированной медицинской помощи населению, состоящая из специализированных областных больниц и отделений в городах и районах, отвечающих самым высоким требованиям и международным стандартам, служб скорой медицинской помощи, руководство и координацию деятельности которых осуществляет Республиканский научный центр

экстренной медицинской помощи. Во-вторых, чрезвычайно важную роль в реформировании системы охраны здоровья людей и усилении ее низового звена играет создание в стране более 3200 сельских врачебных пунктов. Хочу обратить ваше внимание – речь идет не о фельдшерско-акушерских пунктах, как это имеет место в других странах, а о пунктах, оборудованных современной медицинской техникой, в которых первичную медицинскую помощь оказывают врачи общей практики. В-третьих, осуществлена оптимизация сети учреждений здравоохранения на районном и областном уровнях, созданы компактные, хорошо оснащенные современным оборудованием и кадрами районные медицинские объединения и областные многопрофильные больницы и поликлиники. В-четвертых, сегодня в стране функционируют 10 республиканских специализированных научно-практических медицинских центров на базе признанных научных школ по таким направлениям, как кардиология и кардиохирургия, акушерство и гинекология, урология, офтальмология, пульмонология и фтизиатрия, эндокринология, и другим, где сосредоточены высококвалифицированные, профессионально подготовленные кадры, которые оказывают высокотехнологичные медицинские услуги на современном оборудовании. Все эти годы наши усилия были направлены прежде всего на создание условий для рождения и воспитания здорового поколения с целью достижения долгосрочного эффекта – сохранения и улучшения генофонда нации, повышения продолжительности и качества жизни населения. Естественно, что для этого нам пришлось провести огромную работу, в том числе по изменению психологии и сознания людей.

В частности, с целью формирования здоровой семьи и снижения числа возможных случаев наследственных заболеваний в стране была введена система обязательного добрачного медицинского освидетельствования лиц, вступающих в брак. Если рассматривать этот аспект шире, хотел бы особо отметить, что такие ценности, как моральный климат и нравственность в обществе, особенно в молодежной среде, внимание, которое уделяется

укреплению семьи, устойчивости и крепости семейных уз, всегда были и сегодня высоко ценятся в нашей стране. Думаю, нет необходимости доказывать кому-то, что этот фактор, то есть здоровая семья, здоровая обстановка в семье, играет огромную роль в рождении здорового ребенка [1].

## **1.2. Распространение табакокурения и факторы, влияющие на него**

Согласно оценке Всемирной организации здравоохранения, приблизительно 1,1 миллиарда человек в мире являются курильщиками. Это составляет около 1/3 всей популяции старше 15 лет. По прогнозам, к 2025 г. число курящих людей увеличится до 1,6 миллиарда человек. Курение табака приобрело характер эпидемии, с которой связан катастрофический рост сердечно-сосудистых заболеваний, болезней органов дыхания, онкологической патологии. Причины возникновения более чем 25 болезней, многие из которых (инфаркт миокарда, инсульт, рак легкого и др.) представляют угрозу жизни, обусловлены табакокурением. Курение снижает качество жизни людей, приводит к утрате трудоспособности, обуславливает преждевременную смертность.

По данным ВОЗ (1996г.), курение, не считая СПИДа, является единственной главной причиной быстрого роста смертности.

Были проведены также исследования, доказывающие значительное влияния курения на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, риск которых у курящих на 70% выше, чем у некурящих. Причем, интенсивность курения увеличивает риск ССЗ: у лиц, выкуривающих 2 и более пачки сигарет в день, риск в 2-3 раза выше.

Курение не только само по себе, но и в сочетании с другими факторами риска значительно увеличивает риск ССЗ и смертности от них.

### **1.3. Законодательство Республики Узбекистан по курению и борьбе с ним**

В Узбекистане табачные изделия употребляют 20% мужского и 1,1% женского населения. Исходя из мировой практики, это невысокие показатели, однако вызывает опасение здоровье населения [2, 5]. Из всех случаев смертности мужчин в возрасте старше 35 лет 27,4% происходит вследствие болезней, инициированных табаком. Также подсчитано, что употребление табачных изделий ежегодно приносит ущерб государственному бюджету в размере более чем 30 миллиардов сумов. Объясняется это, в первую очередь, снижением работоспособности курящих, увеличением расходов на оказание помощи, страдающим болезнями, развившимися из-за воздействия табака [1, 4].

Закон Республики Узбекистан «Об ограничении распространения и употребления алкогольной и табачной продукции» на основании решения, принятого главой нашего государства 6 октября 2010 года был принят 27 июня 2011 года Законодательной палатой Олий Мажлиса Республики Узбекистан и одобрен 26 августа того же года Сенатом Олий Мажлиса Республики Узбекистан [2, 3].

Закон определяет основные принципы государственной политики и государственные гарантии в области ограничения распространения и употребления алкогольной и табачной продукции, полномочия Кабинета Министров, Министерства здравоохранения и органов государственной власти на местах, а также вопросы участия в этом деле органов самоуправления граждан, предприятий, учреждений и организаций.

Документ устанавливает правовые нормы, регулирующие производство, реализацию и рекламу алкогольной и табачной продукции, в том числе требования к их упаковке и маркировке, предельно допустимую норму содержания вредных для жизни и здоровья человека веществ, обязанность продавцов уточнять возраст покупателя и другие.

Отдельная глава закона посвящена мерам по охране здоровья граждан от негативного воздействия алкогольной и табачной продукции. В ней описываются вопросы запрета на пропаганду употребления алкогольной и табачной продукции и уточняется список мест, где запрещено их употребление.

В частности, предусматривается запретить употребление алкогольной и табачной продукции на рабочих местах, в учреждениях здравоохранения, образовательных и спортивно-оздоровительных учреждениях, зданиях органов государственной власти и управления, органов хозяйственного управления, объектах торговли и общественного питания, в кинотеатрах, театрах, цирках, концертных и выставочных залах, музеях, информационно-библиотечных учреждениях, местах отдыха детей и молодежи.

Запрет на употребление алкогольной и табачной продукции также охватит все виды общественного транспорта и остановки, улицы, стадионы, скверы, парки, места общего пользования многоквартирных домов и иные общественные места.

Курение разрешено только в специально отведенных местах и закрытых, отделенных от других помещениях с вентиляцией воздуха, а также помещениях для употребления табачной продукции.

Законом запланировано введение полного запрета на реализацию алкогольной и табачной продукции в объектах торговли, расположенных в радиусе менее 500 м от образовательных, спортивных и религиозных учреждений. Кроме того, эту продукцию нельзя будет приобрести на остановках общественного транспорта, в общественных местах и местах отдыха, в лечебных учреждениях, а также в местах, прилегающих к аэропортам, вокзалам и автостанциям.

Дополнительно предлагается запретить реализацию алкогольной и табачной продукции без сертификата соответствия, с истекшим сроком годности, без акцизных марок (кроме пива) и четкой маркировки, а также (в отношении табачной продукции) без пачки, т.е. поштучно.

Закон предусматривает ответственность за вовлечение лиц, не достигших 20-летнего возраста, в употребление и реализацию алкогольной и табачной продукции. К этому относятся приобщение к употреблению названной продукции, ее продажу и оказание содействия в приобретении, а также допуск к участию в реализации, рекламе или пропаганде алкоголя либо табака [4].

Закон Республики Узбекистан «Об ограничении распространения и употребления алкогольной и табачной продукции» послужит дальнейшему расширению масштаба осуществляемой в данном направлении благородной работы. Этот закон станет важным фактором охраны здоровья человека, являющегося бесценным богатством общества, ограждения граждан, прежде всего молодежи, от пагубных последствий употребления алкогольной и табачной продукции, связанных с этим социальных и других негативных явлений, а также формирования здорового образа жизни в обществе.

Посредством формирования навыков здорового образа жизни в обществе и повышения медицинской культуры в семьях можно добиться уменьшения употребления продукции, вредной для здоровья человека, предотвращения, возникающих впоследствии их заболеваний, инвалидности и смертности [5].

#### **1.4. Смертность и заболеваемость, связанные с курением**

Сегодня потребление табака - ведущая причина смерти в мире, которую можно предотвратить. Употребление табака является причиной 10% смертности взрослого населения в мире в целом, убивая каждый год 5,4 миллиона людей. Это превышает общее количество людей, погибающих от заболевания туберкулезом, ВИЧ/СПИДом и малярией в совокупности [15].

Показатели смертности всегда выше среди курящих по сравнению с некурящими независимо от пола и возраста, в котором наступила смерть. Повышенная смертность курильщиков сигарет пропорционально выше в

возрастной группе 45-54 года, чем для более молодых или более старших возрастов. Рядом исследований было установлено, что избыточная смертность выше среди курящих сигареты без фильтра. Было показано, что сигареты с большим содержанием смолы и никотина более опасны, чем сигареты с меньшим содержанием этих веществ. Тем не менее даже среди курящих сигареты с низким содержанием смолы и никотина показатели смертности выше, чем среди некурящих.

Вред потребления табака для здоровья абсолютно надежно доказан. В частности, начиная с 1950-х годов, на эту тему опубликовано более 70 тысяч научных статей. Нет никаких сомнений в том, что курение является самой важной причиной преждевременной смертности и инвалидности во всем мире [20].

Курящие удваивают риск умереть, не дожив до 65 лет, повышенный уровень смертности среди курящих варьирует в зависимости от количества выкуренных сигарет, возраста, когда началось курение, и того, насколько глубоко затягиваются табачным дымом.

Хронический бронхит, пневмония и эмфизема облигатно сопровождают курильщиков табака. Во многих случаях курение является причиной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), включая эмфизему и хронический бронхит [12, 18]. Курение вызывает более 90% всех случаев смерти от ХОБЛ [8, 13, 32].

Поражение аорты, коронарных артерий, сосудов головного мозга, периферических сосудов, повышение свертываемости крови, вызываемые курением, приводит к многочисленным осложнениям (инфаркт миокарда, инсульт головного мозга, гангрена нижних конечностей вследствие облитерирующего эндартериита и т.п.). Гастродуоденальные язвы встречаются у курящих вдвое чаще, чем у некурящих. Было показано, что курение сигарет ускоряет эвакуацию содержания желудка, что может служить важным фактором в патогенезе язвы двенадцатиперстной кишки и в задержке при заживлении пептических язв, которая у курильщиков очевидна.

Курение часто становится причиной развития неопластических процессов в различных органах. Чаще всего вызванные курением опухоли развиваются в легких, гортани, пищеводе, мочевом пузыре, шейке матки поджелудочной железе и желудке [16, 26, 29]. Доказано, что курение часто является причиной рака легких, гортани, полости рта, мочевого пузыря, поджелудочной железы, матки, почки, желудка и пищевода [14, 19, 39, 41].

Пассивное курение является совокупностью «основного дыма» (дым, который курильщик выдыхает) и «побочной струи дыма» (от зажженного конца сигареты). Это комплексная смесь более 4000 химических веществ, производных продуктов сгорания в сигарете. У детей, подвергаемых воздействию пассивного курения, повышен риск развития и обострений астмы, хронических дыхательных симптомов, инфекций среднего уха. Такие дети чаще страдают острыми заболеваниями нижних дыхательных путей [17, 22, 23]. Среди взрослых воздействие пассивного курения повышает риск заболевания раком легких, раком придаточных пазух носа, риск развития болезней сердца и сосудов, респираторных и аллергических заболеваний, риск раздражения глаз и слизистых носа [17, 19, 24].

Смертность среди курящих на 22% выше, чем среди некурящих. Опасность курения для жизни возрастает с увеличением количества выкуриваемых сигарет. По мнению учёных, курение сокращает жизнь в среднем на 5 лет. Один из основоположников клинической медицины профессор-терапевт С. П. Боткин, умирая в возрасте 57 лет, с горечью отметил, что, если бы он не курил, то прожил бы ещё 10-15 лет. Учёные утверждают, что уже в настоящее время средняя продолжительность жизни человека может составлять 85 и даже 90 лет. Путь к этому лежит, прежде всего, в отказе от вредных привычек [7, 11, 15, 26].

## 1.5. Состав табачного дыма и механизмы действия никотина

Табачный дым содержит более 4500 химических веществ, часть из которых обладает фармакологической активностью. Основным активным компонентом табака - никотин. В организме человека он взаимодействует с никотинчувствительными холинергическими рецепторами (н-холинорецепторами) [20]. Никотин влияет как на центральные, так и на периферические Н-холинорецепторы. Человек, впервые приступающий к табакокурению или возобновляющий его после перерыва, испытывает головокружение, тошноту, мышечную слабость, головную боль - признаки, свидетельствующие о центральном действии никотина. Отрицательная соматическая реакция сочетается с переживанием психического комфорта (легкость в мыслях, приятность ощущений), обусловленного токсическим воздействием табачного дыма. По мере продолжения курения симптомы соматического неблагополучия угасают, курящий испытывает удовольствие от вдыхания табачного дыма. Постепенно формируется толерантность: для достижения желаемого эффекта требуются большие дозы никотина, в связи с чем курящий человек вынужден увеличивать количество выкуриваемых сигарет. Переход от эпизодического к систематическому ежедневному курению табака свидетельствует о развитии табачной зависимости.

Формирование толерантности к воздействию никотина и развитие зависимости являются строго индивидуальными процессами для каждого курящего человека. В основе их лежит двойное воздействие никотина на Н-холинорецепторы. Первичный эффект состоит в их стимуляции (функция агониста). Всасываясь со слизистой оболочки полости рта и дыхательных путей, никотин быстро достигает головного мозга и, воздействуя на н-холинорецепторы, способствует выделению ряда нейротрансмиттеров (ацетилхолина, дофамина, норадреналина, серотонина и др.). Они играют важную роль в передаче нервных импульсов и изменении функционального состояния органов и систем. Усиленное высвобождение нейромедиаторов

сопровождается повышением в крови уровня адренкортикотропного гормона и  $\beta$ -эндорфина. Некоторые из перечисленных соединений относятся к числу модуляторов психики (настроения) человека и его поведенческих реакций. Повышение концентрации ( $\beta$ -эндорфина в крови отражает реакцию на курение опиатных систем. Происходит накопление эндогенных опиоидов непосредственно в тканях гиппокампа и гипоталамуса, что обуславливает модификацию секреции ряда гормонов гипофиза [21]. Активация центральных Н-холинорецепторов при курении влияет на познавательную деятельность человека и его эмоциональное состояние, повышает умственную работоспособность, улучшает концентрацию внимания. Выброс норадреналина оказывает возбуждающее действие на организм, обуславливает повышение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений и дыхания. Секреция дофамина в участках мозга, контролирующих чувство удовольствия и мотивации, определяет достижение психического комфорта при курении. Усиленное высвобождение  $\beta$ -эндорфина лежит в основе развития физической зависимости от никотина. Аналогичные процессы наблюдаются при употреблении героина и кокаина, что объясняет сходство многих поведенческих реакций при этих видах наркоманий и никотиновой зависимости.

Табачный дым состоит из двух фаз - газовой фазы и фазы частиц, причем главная струя дыма по массе более чем на 90% состоит из газообразных веществ. В каждой из этих фаз можно провести дальнейшую градацию: газовой фазы - на собственно газы и пары, фазы частиц - на летучие и нелетучие компоненты. Фаза частиц - это смола (которая, в свою очередь, состоит из множества химических веществ), никотин, бензпирен и другие вещества. Газовая фаза состоит из оксида углерода, аммиака, диметилнитрозамина, формальдегида, цианистого водорода, акролеина и других компонентов. Некоторые из этих веществ имеют явно выраженные раздражающие свойства, а около 60 из них являются известными или предполагаемыми канцерогенами.

Основным для табачных изделий веществом, из-за которого их употребляют, является никотин. Никотин является естественным компонентом табачных растений и естественной защитой табачного растения от поедания насекомыми. В больших количествах он весьма токсичен. В равных количествах более ядовит, чем стрихнин, и обладает в три раза большей токсичностью, чем мышьяк. По химической структуре никотин близок к ацетилхолину, который регулирует передачу нервных импульсов.

В результате воздействия никотина нарушается синаптическая передача - искажается передача нервного импульса, который управляет состоянием сосудов, мышечной ткани, желез внешней или внутренней секреции. Под воздействием никотина возрастает кровяное давление, а периферическое кровообращение замедляется. Все это дает толчок целому ряду эндокринных и метаболических эффектов. Главная опасность никотина заключается в том, что никотиновая зависимость поддерживает потребление табака.

Последующий эффект никотина проявляется блокадой функциональной активности Н-холинорецепторов. Она длится дольше, чем стимуляция, и сопровождается сложными механизмами нейроадаптации. Увеличивается количество рецепторов, связывающих никотин, появляются новые их подтипы. Это требует увеличения дозы никотина, поступающей в организм. Оба эффекта - стимулирующий и блокирующий - лежат в основе формирования толерантности к никотину и развития табачной зависимости. Длительное курение сопровождается расстройством регуляторной деятельности н-холинергической системы организма, полностью зависимой от стимулирующего эффекта никотина.

При отказе от курения начинается процесс ренейроадаптации. Вначале для него характерны избыточное количество Н-холинорецепторов и гиперхолинергическая активность. Это проявляется клиническими признаками синдрома отмены. Он развивается через 24 ч после прекращения курения, достигает максимума через 48 ч и длится 2-3 нед. [19, 25, 30]. Для

устранения или уменьшения выраженности симптомов отмены в течение этого периода показана никотинзаместительная терапия. Доза никотинсодержащих препаратов определяется степенью никотиновой зависимости пациента. Постепенно количество Н-холинорецепторов уменьшается, исчезают их некоторые подтипы, появившиеся на фоне никотиновой зависимости, то есть происходит обратное развитие изменений, вызванных систематическим курением табака.

Таким образом, никотиновая зависимость соответствует основным критериям наркотической зависимости (патологическое влечение к курению табака, развитие толерантности, наличие синдрома отмены, безуспешность попыток самостоятельного прекращения табакокурения). Активное включение никотина в обменные процессы организма позволяет рассматривать табачную зависимость как сложную клиническую патологию. Становится понятным, что распространенное мнение о табакокурении как о вредной привычке является ошибочным, так как не отражает сути происходящих в организме изменений.

### **1.6. Курение - как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний**

В настоящее время не только установлено многократное увеличение риска развития рака легкого, инфаркта миокарда, инсульта и других заболеваний у курящих по сравнению с некурящими, но и подтверждена прямо пропорциональная зависимость связи "доза-эффект". Доказано, например, что риск развития рака легкого существенно возрастает с увеличением продолжительности и интенсивности курения, то есть зависит от количества выкуриваемых сигарет. Для оценки степени риска в клинической медицине существует такое понятие, как индекс курящего человека (ИК):

$$\text{ИК} = (\text{количество сигарет, выкуриваемых в течение суток}) \times 12^*$$

Если индекс курящего человека превышает 200, риск болезней, связанных с табакокурением, и преждевременной смерти в результате курения очень высокий. В 1997 г. Британское торакальное общество приняло решение о снижении индекса курящего человека до 140. В связи с этим лечебные программы для курящих лиц, не желающих прекратить курение, должны быть направлены на снижение интенсивности курения. Это позволит уменьшить риск развития болезней и смерти, связанных с табакокурением [12, 18, 26].

Замена привычных сигарет на сигареты с низким содержанием никотина не предотвращает развитие заболеваний, вызванных курением. Кроме никотина, в табачном дыме содержится огромное количество веществ (канцерогенов, токсичных органических соединений, ионов тяжелых металлов и др.), оказывающих вредное воздействие на организм. "Безопасный порог" курения отсутствует. Существует единственный способ, позволяющий курящему человеку сохранить здоровье, - отказаться от курения. Непременное условие современных программ лечения табачной зависимости, ориентированных на полный отказ от курения, - твердое решение пациента прекратить курение табака.

В последние годы была доказана роль пассивного курения, т.е. вдыхания табачного дыма из окружающей среды. Так, пассивное курение матерей приводит к рождению детей с низкой массой тела, повышает риск внезапной смерти ребенка, приводит к задержке физического и психического здоровья ребенка, повышает риск развития онкологических заболеваний у детей, может вызвать развитие бронхиальной астмы. Среди взрослой популяции пассивное курение приводит к развитию рака легких.

В последние годы опубликовано несколько исследований, которые показывают, что никотин способствует образованию новых сосудов - ангиогенезу, и этот механизм обеспечивает условия для роста опухолей, вызванного канцерогенами табачного дыма.

Основные исследования роли эндотелиального фактора роста (VEGF) в патогенезе сосудистых осложнений, посвящены осложнению, при котором очевиден рост новых неполноценных сосудов. Однако можно предположить, что в патогенезе и других микро- и макрососудистых осложнений также могут участвовать факторы, способствующие нарушению ангиогенеза. В нормальных условиях ангиогенез представляет собой сложный морфогенетический процесс, который играет ключевую роль в эмбриогенезе и является физиологическим процессом образования кровеносных капилляров из капиллярных отростков и их организации в сосудистую сеть.

Характеристикой фазы активации является начало роста капилляров в ответ на ангиогенный стимул. В ней можно выделить следующие этапы:

1. Стимуляция образующимися факторами роста эндотелиальных клеток кровеносных сосудов.

2. Дестабилизация предсуществующих сосудов в результате ретракции клеток адвентиции и перицитов.

3. Локальная деградация базальной мембраны сосуда и близлежащего внеклеточного матрикса в результате секреции активированными эндотелиальными клетками протеолитических ферментов.

4. Миграция эндотелия в интерстициальное пространство, пролиферация эндотелия с формированием нового сосуда.

**Фаза становления** - это структурная организация мигрирующих эндотелиальных клеток в капилляроподобные структуры, формирование зрелых капилляров и инициация кровеносного потока. В эту фазу происходят снижение миграции и пролиферативной активности эндотелия и восстановление базальной мембраны новообразованных кровеносных капилляров, что завершается интеграцией клеток соединительной ткани (перицитов, фибробластов и др.) в сосудистую стенку и организацией капилляров в сосудистую сеть. У взрослых в физиологических условиях процесс ангиогенеза находится под жестким контролем регуляторных систем организма, которые обеспечивают баланс между позитивными и

негативными регуляторами ангиогенеза. Данный процесс в основном поддерживается на низком уровне или носит периодический и кратковременный характер.

**Избыточный ангиогенез способствует развитию:**

опухолей;  
диабетической ретинопатии;  
ревматоидного артрита.

**Недостаточный ангиогенез способствует:**

развитию ИБС;  
развитию окклюзионных заболеваний периферических сосудов;  
развитию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;  
отторжению трансплантированных органов и тканей.

Нарушения функционирования системы VEGF играют важную роль в патологическом ангиогенезе. В норме у взрослых эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов являются митотически неактивными. Однако при воздействии таких патологических условий, как артериальная гипертензия, ишемия, гипоксия, воспаление и др., происходит активация ростовых факторов, что вызывает деление и миграцию эндотелиальных клеток, способствуя образованию новых сосудов.

Поскольку основным источником VEGF и основной мишенью его действия являются сосудистые эндотелиальные клетки, а при развитии их дисфункции происходит разбалансировка всех процессов, в которых эти клетки принимают участие, логично предположить нарушение ангиогенеза при состояниях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией.

## **1.7. Функция эндотелия и ее роль в регуляции сердечно-сосудистой системы**

В течение многих десятилетий эндотелий рассматривался как относительно инертный клеточный слой, выстилающий кровеносные сосуды

и играющий роль полупроницаемого барьера между кровью и интерстицием. В последние десятилетия многочисленными исследованиями было доказано, что эндотелий обладает огромным диапазоном жизненно важных гомеостатических функций [16, 20, 24].

Впервые о самостоятельной роли сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале «Nature» в 1980г. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами, как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями».

Эндотелий является паракринным органом, имеющим вес около 2 кг, протяженностью около 7 км, представляет собой монослой эндотелиоцитов, вырабатывающих большое количество важнейших биологически активных веществ. Эндотелий принимает участие в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, атеротромбозе, влияет на клеточную пролиферацию, определяет тонус гладкомышечных клеток сосудов и т. д.

Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессе атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки и т.д. В упрощенном виде можно выделить 3 основных стимула, вызывающих "гормональную" реакцию эндотелиальной клетки:

1. изменение скорости кровотока (увеличение напряжения сдвига);
2. тромбоцитарные медиаторы (серотонин, АДФ, тромбин);
3. циркулирующие и/или "внутристеночные" нейрогормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин и др.).

Действие медиаторов и нейrogормонов осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток эндотелия. Ряд веществ (арахидоновая кислота, А-23187) воздействует на эндотелиальную клетку, минуя рецепторы, непосредственно через клеточную мембрану.

### **Основные функции сосудистого эндотелия**

#### **1. Высвобождение вазоактивных агентов**

Оксид азота (NO)

Эндотелин

Ангиотензин I-AI (и, возможно, ангиотензин II-AII)

Простациклин

Тромбоксан

#### **2. Препятствие коагуляции (свертыванию крови) и участие в фибринолизисе**

Тромборезистентная поверхность эндотелия (одинаковый заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов препятствует "прилипанию" - адгезии - тромбоцитов к стенке сосуда

Образование простациклина и NO - естественных дезагрегантов

Образование t-PA (тканевого активатора плазминогена)

Экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина - белка, способного связывать тромбин, и гепариноподобных гликозаминогликанов

#### **3. Иммунные функции**

Представление антигенов иммунокомпетентным клеткам

Секреция интерлейкина-I (стимулятора Т-лимфоцитов)

#### **4. Ферментативная активность**

Экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента - АПФ (конверсия AI в AII)

#### **5. Участие в регуляции роста гладкомышечных клеток (ГМК)**

Секреция эндотелиального фактора роста (ЭФР)

Секреция гепариноподобных ингибиторов роста

#### 6. Защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний

Важность сохранения целостности эндотелия для ряда вазодилатирующих стимулов, например, ацетилхолина.

В норме в ответ на эти стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, и в первую очередь, оксида азота (NO) и его дериватов (эндотелиальные факторы релаксации - ЭФР), а также простаглицлина и эндотелийзависимого фактора гиперполяризации. Важно отметить, что влияние ЭФР-NO не ограничивается дилатацией локального участка, а оказывает также антипролиферативное влияние на ГМК сосудистой стенки. Кроме того, в просвете сосуда этот комплекс оказывает ряд важных системных эффектов, направленных на защиту сосудистой стенки и предупреждение тромбообразования: блокирование агрегации тромбоцитов, окисления липопротеидов низкой плотности (ЛНП), экспрессии молекул адгезии, "прилипания" моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, продукции эндотелина и т.д.

В определенных ситуациях (например, острая гипоксия) клетки эндотелия, напротив, становятся "причиной" вазоконстрикции, как за счет снижения продукции ЭФР-NO, так и вследствие усиленного синтеза веществ с вазоконстрикторным эффектом - эндотелиальных факторов констрикции (ЭФК): сверхокисленных анионов, вазоконстрикторных простаглицлинов типа тромбоксана A<sub>2</sub>, а также эндотелина-1 (ЭТ-1) и др.

При длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, воспаление, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной "дилатирующей" способности эндотелия и преимущественным "ответом" эндотелиальных клеток на обычные же стимулы становится вазоконстрикция и пролиферация [32, 35, 41].

Важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Огромное значение эндотелия для развития сердечно-сосудистых заболеваний вообще и ХСН, в частности, вытекает уже из того, что основная часть АПФ расположена на мембране эндотелиальных клеток. По данным V.Dzau, 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани (10% - на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС является неременным атрибутом эндотелиальной дисфункции [11, 17, 22].

Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез АП, оказывающего мощное вазоконстрикторное влияние посредством стимуляции АТ1-рецепторов ГМК сосудов. Другой механизм, более сопряженный с собственно с эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых В2-рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO-ЭФР и повышению тонуса ГМК сосудов. В экспериментальных работах было показано, что ИАПФ в большей степени способствуют развитию капиллярной сети в сердце млекопитающих, чем блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов, потому, что не только ослабляют эффекты ангиотензина II на АТ1-рецепторы, но и усиливают эффекты брадикинина на В2-рецепторы. Более того, обнаружено, что цитопротективное действие ИАПФ практически полностью опосредуется брадикинином и другими кининами [16, 19, 26].

В регуляции сосудистого тонуса эндотелий принимает активное участие, вырабатывая различные биологически активные вещества. По своему действию вазоактивные вещества делятся на вазоконстрикторы и вазодилататоры.

Не все вазоактивные вещества можно четко отнести к вазоконстрикторам или вазодилататорам: во-первых, для ряда веществ существует несколько типов рецепторов, через одни из них опосредуются сосудосуживающие, а через другие - сосудорасширяющие эффекты; во-вторых, в сосудах постоянно действует принцип антагонистической регуляции. Суммарный эффект для многих веществ зависит либо от их концентрации, либо от типа и локализации сосудов, на которые эти вещества действуют. Таким образом, некоторые вазоактивные вещества отнесены к вазоконстрикторам или вазодилататорам по их преимущественному эффекту на сосудистый тонус.

К факторам, определяющим функциональную активность эндотелиоцитов, относятся: 1) механическое воздействие вследствие изменения давления, скорости кровотока, характера кровотока (ламинарный или турбулентный); 2) циркулирующие в крови нейрогормоны и биологически активные вещества (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, гистамин и др.) [34, 38, 45].

Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) связана с синтезом в эндотелии преимущественно трех основных веществ: оксида азота, эндотелиального гиперполяризующего фактора и простациклина. Механизм эндотелий-зависимой вазоконстрикции преимущественно связан с синтезом эндотелина-1.

Оксид азота (NO) - является важнейшим биологически активным веществом, вырабатываемым эндотелием. Открытие ключевой роли NO в генезе ССЗ было удостоено Нобелевской премии в 1998 г.

В 1980 г. Furchgott и Zawadski впервые показали, что только при наличии эндотелиальных клеток увеличение дозы ацетилхолина вызывало релаксацию сосуда, подвергнувшегося предварительной констрикции под влиянием норадреналина. При отсутствии эндотелиальных клеток в ответ на ацетилхолин наблюдалась либо вазоконстрикция, либо отсутствие релаксации. Это привело к открытию эндотелий-релаксирующего фактора,

который позднее был идентифицирован как NO. Впоследствии было установлено, что в нормальных физиологических условиях NO служит не только мощным вазодилататором, но и тормозит процессы ремоделирования сосудистой стенки, предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов, защищая, таким образом, сосудистую стенку от патологической перестройки с последующим развитием атеросклероза и атеротромбоза.



#### 1.6.1. Действие никотина на сердечно-сосудистую систему

Таким образом, в нормальных физиологических условиях NO является антиатерогенным фактором. NO образуется из аминокислоты L-аргинина под действием фермента NO-синтазы, которая является нестабильным гормоном с периодом полураспада в несколько секунд. Существуют три изомера NO-синтазы [14]: I - нейрональная (в нервных клетках); II - индуцибельная (в макрофагах); III - эндотелиальная (в эндотелии).

Синтезированный NO проникает в гладкомышечные клетки сосудов, где активизирует гуанилатциклазу с образованием цГМФ. Увеличивая

количество цГМФ, он уменьшает содержание кальция в тромбоцитах и гладких мышцах. Ионы кальция - обязательные участники всех фаз гемостаза и сокращения мышц. ЦГМФ, активизируя цГМФ-зависимую протеиназу, создает условия для открытия многочисленных калиевых и кальциевых каналов. Особенно большую роль играют К-Са каналы. Открытие этих каналов для калия приводит к расслаблению гладких мышц благодаря выходу калия и кальция из мышц при реполяризации. Активирование каналов К-Са, плотность которых на мембранах очень велика, является основным механизмом действия оксида азота. Поэтому конечный эффект NO - антиагрегирующий, противосвертывающий и вазодилаторный. NO предупреждает также рост и миграцию гладких мышц сосудов, тормозит выработку адгезивных молекул, препятствует развитию спазма в сосудах. Оксид азота выполняет функции нейромедиатора, транслятора нервных импульсов, участвует в механизмах памяти, обеспечивает бактерицидный эффект.

Основным стимулятором активности оксида азота является напряжение сдвига. Образование NO увеличивается также под действием ацетилхолина, кининов, серотонина, катехоламинов и др. При интактном эндотелии многие вазодилаторы (гистамин, брадикинин, ацетилхолин и др.) оказывают сосудорасширяющий эффект через оксид азота. Особенно сильно NO расширяет мозговые сосуды.

Дисфункция эндотелия, по современным представлениям, лежит в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза. Под дисфункцией эндотелия понимают нарушение процессов, обеспечивающих поддержание местного гемостаза, сосудистого тонуса и регуляцию пролиферации и миграции клеток крови в сосудистую стенку (Drexler H. 1997).

Продукция эндотелиальных факторов релаксации, таких как оксид азота (NO), простаглицлин и эндотелиальный гиперполяризующий фактор — обеспечивает вазодиатирующую функцию эндотелия. Среди них основное

значение имеет оксид азота. Furchgott и Zawadzki (1980) показали, что действие большинства веществ, влияющих на тонус сосудов, опосредуется выделением именно NO из эндотелия. Эндотелиальные клетки были охарактеризованы авторами, как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями».

Дисфункция эндотелия рассматривается в качестве достаточно раннего события при развитии атеросклеротического поражения сосудов, предшествующего формированию атеросклеротической бляшки, т.е. еще до клинических проявлений болезни. Повреждение эндотелия, вызывая дисбаланс в синтезе вазоконстрикторных и вазорелаксирующих веществ, ведет к тромбообразованию, адгезии лейкоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток в артериальной стенке.

Курение является одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и вызывает повреждение эндотелиальной функции (Pepine C.J., Celermajer D.S., Drexler H. 1998; Campisi R., Czernin J., Schoder H., et al. 1998). Доказано нарушение вазомоторной активности эндотелия коронарных артерий у курильщиков с длительным стажем. Эндотелиальная дисфункция коронарных артерий у курильщиков восстанавливалась при назначении L-аргинина, являющегося субстратом синтеза NO (Campisi R., Czernin J., Schoder H., et al. 1999). При гиперхолестеринемии длительное курение усиливает эндотелиальную дисфункцию за счет увеличения окисления ЛПНП (Heitzer T., Yla-Herttuala S., Luoma J., et al. 1996). Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, вызванное курением, у начинающих курильщиков может быть обратимым (Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D., et al. 1993).

С начала 90-х годов XX века появилось большое число исследований, посвященных изучению функционального состояния эндотелия. В настоящее время именно на исследовании степени дилатации плечевой артерии во время реактивной гиперемии с использованием ультразвука основан один из наиболее распространенных в клинических исследованиях методов оценки

функции эндотелия и индивидуального риска у больных. Учитывая тот факт, что вазорегуляторная дисфункция эндотелия выявляется еще до развития атеросклеротических изменений артериальной стенки (при наличии таких факторов риска, как курение, гиперлипидемия, нарушение углеводного обмена), очевидна необходимость выявления ранних форм заболевания и проведения активных профилактических мер в отношении имеющихся факторов риска развития атеросклероза.

К лабораторным методам оценки функции эндотелия можно отнести определение концентрации эндотелина-1, ангиотензина-II, нитритов, нитратов, селектинов, простаглицлинов, фактора Виллебранда. Непрямыми маркерами повреждения эндотелия могут являться СРБ, фибриноген, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , концентрация липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП). К функциональным методам изучения функции эндотелия относят окклюзионную пробу, позволяющую оценить эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию. Доказано, что при ряде заболеваний нарушение функции эндотелия тесно связано с изменениями процессов микроциркуляции. Состояние микроциркуляции в настоящее время изучается с использованием как функциональных (рео- и фотоплетизмография, лазерная доплеровская флоуметрия, термография, радиоизотопные методы исследования и ультразвук высокой частоты), так и биомикроскопических (капилляроскопия ногтевого ложа и бульбарной конъюнктивы) методов исследования. Наиболее часто в настоящий момент используются такие методы, как лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), капилляроскопия ногтевого ложа и бульбарной конъюнктивы.

Для клинической оценки функции эндотелия используется стандартная, предложенная D. Celermajer и соавторами методика или ряд ее модификаций. Косвенно функцию эндотелия оценивают по его сосудодвигательной активности и величине локального кровотока, используя для активации функций действие эндотелийзависимых стимулов (фармакологического или механического). В качестве фармакологического стимула обычно

используют ацетилхолин, а в качестве механического — временную окклюзию крупного сосуда с измерением его реакции (так называемую пробу с реактивной гиперемией). Согласно современным представлениям, неадекватное расширение сосуда при пробе с реактивной гиперемией связано с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) вследствие изменения метаболизма эндотелиального релаксирующего фактора. В качестве модели, на которой производят измерения, как правило, используют плечевую артерию. Использовать плечевую артерию в качестве неинвазивной, удобной для исследования модели стали после установления связи между изменениями эндотелиальной функции плечевой артерии и атеросклерозом коронарных артерий.

### **Выводы к главе I**

По данным ВОЗ (1996г.), курение, не считая СПИДа, является единственной главной причиной быстрого роста смертности. В Узбекистане табачные изделия употребляют 20% мужского и 1,1% женского населения. В Законе Республики Узбекистан «Об ограничении распространения и употребления алкогольной и табачной продукции» приведены меры по охране здоровья граждан от негативного воздействия алкогольной и табачной продукции.

Поражение аорты, коронарных артерий, сосудов головного мозга, периферических сосудов, повышение свертываемости крови, вызываемые курением, приводит к многочисленным осложнениям (инфаркт миокарда, инсульт головного мозга, гангрена нижних конечностей вследствие облитерирующего эндартериита и т.п.). Никотиновая зависимость соответствует основным критериям наркотической зависимости (патологическое влечение к курению табака, развитие толерантности, наличие синдрома отмены, безуспешность попыток самостоятельного

прекращения табакокурения). Для оценки степени риска в клинической медицине существует такое понятие, как индекс курящего человека (ИК).

Дисфункция эндотелия сосудов рассматривается в качестве достаточно раннего события при развитии атеросклеротического поражения сосудов, предшествующего формированию атеросклеротической бляшки, еще до клинических проявлений болезни.

Неадекватное расширение сосуда при пробе с реактивной гиперемией связано с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) вследствие изменения метаболизма эндотелиального релаксирующего фактора. В качестве модели, на которой производят измерения, как правило, используют плечевую артерию.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Методом анкетирования и опроса были отобраны 50 здоровых мужчин 20-35 лет, которые до даты исследования курили не менее 10 сигарет в день в течение не менее 2 лет (основная группа) и 30 здоровых некурящих мужчин. При предварительном исследовании проводилось анкетирование по анкете К. Фагерстрема для выявления уровня никотиновой зависимости и анализировались данные анамнеза и результаты общеклинического обследования (измерение артериального давления (АД), пульса, роста, веса и индекс массы тела (ИМТ), уровня глюкозы крови, липидного спектра: общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХЛНП), триглицериды (ТГ).

Критериями включения в исследование были: мужской пол; возраст 20-35 лет; курение не менее 10 сигарет в день в течение не менее 2 лет; индекс массы тела (ИМТ)  $<27 \text{ кг/м}^2$ ; общий холестерин  $<240 \text{ мг/дл}$ ; письменное согласие на проведение исследования после предварительного разъяснения.

Критериями исключения из исследования были: прием любых медикаментов, витаминов; злоупотребление алкоголем; наркотическая зависимость; артериальная гипертония; сахарный диабет; тяжелые заболевания; особые пищевые привычки; отклонения в анализах крови. Контрольная группа (КГ) состояла из 30 здоровых некурящих мужчин соответствующего возраста. Обе группы были сопоставимы по числу исследуемых и возрасту.

Клинико-функциональная характеристика обследуемых лиц приведена в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1.

Клинико-функциональная характеристика обследуемых по группам

<b>Параметры</b>	<b>Курящие</b>	<b>Некурящие</b>
Возраст, лет	28,5±5,4	27,6±4,7
ИМТ, кг/кв м	27,0±2,3	26,2±3,2
Глюкоза крови, ммоль/л	4,7±2,3	4,5±3,7
Общий холестерин, мг/дл	168,3±31,4	154,1±21,3
ХЛВП, мг/дл	62,5±10,1	67,4±9,3
ХЛНП, мг/дл	96,2±30,4	78,6±20,8
ТГ, мг/дл	70,8±33,4	55,9±12,7
Систолическое АД, мм рт ст	128,6±38,2	117,4±28,7
Диастолическое АД, мм рт ст	81,4±11,5	74,4±10,5

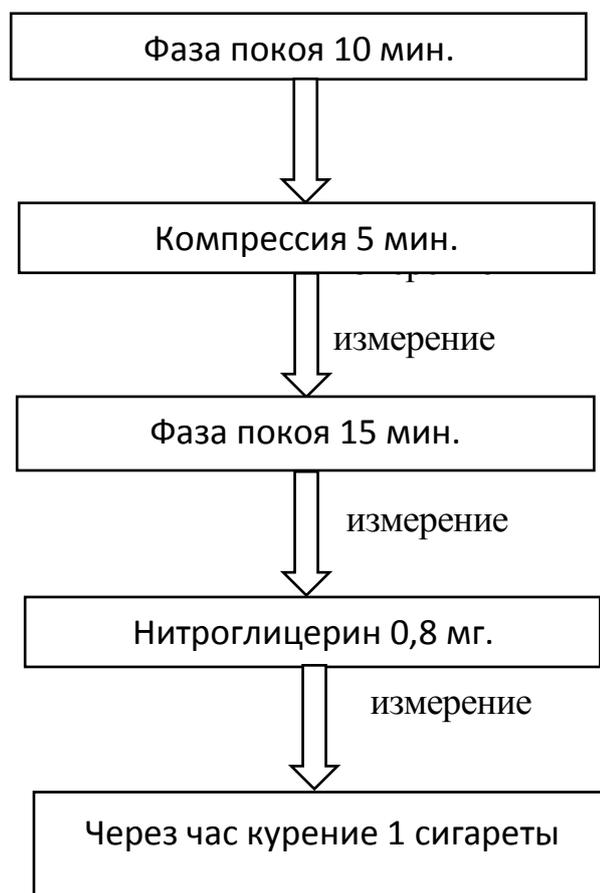
Как видно из таблицы, по рассмотренным параметрам существенной разницы не выявлено. Отмечалась тенденция к повышению уровня ХЛНП, ТГ, а также уровня САД и ДАД в 1 группе по сравнению со 2-ой группой.

## 2.2. Методы исследования

Измерения диаметра плечевой артерии (ПА) и скоростных показателей функции эндотелия проводились на УЗ сканере высокого разрешения Sonoscape SSI-5000 с линейным датчиком 7,5 МГц и «Mindray DR 6900» с использованием мультимодального датчика 7,0-11,0 МГц по стандартной методике (схема 2.2.1). С целью минимизации факторов, влияющих на результаты исследования, все измерения проводились утром между 8:00 и 10:00 часов утра после не менее 10-часового голодания и воздержания от курения.

Проксимальный и дистальный отделы обоих сосудов были видны при расположении руки в положении супинации с легким отведением. Синдромы защелкивания в руке можно было пропустить, если отведение недостаточно, поскольку в этой позиции подавляются типичные постстенотические изменения спектральных волн.

Схема 2.2.1.





измерение

После идентификации сосудов в В-режиме обследовали их в режиме ЦДК по продольной оси и, при необходимости, по поперечной. Цветовой режим изначально использовали лишь в области предплечья, поскольку позволяло определить локализацию и ход сосудов. До измерения скорости кровотока для продольного сканирования изменяли луч и выбирали угол датчика, чтобы улучшить угол между лучом и сосудом и оптимизировать цветное изображение. Вследствие высокого периферического сопротивления спектры от периферических артерий показывали типичную картину кровотока, состоящую из систолического подъема, систолического пика, компонента обратного кровотока «погружение» в раннюю диастолу прямого кровотока в позднюю диастолу и пресистолического нулевого кровотока. Обращали внимание на типичный постоянный кровоток в одноименной вене на каждой стадии сердечного цикла.

### **2.3. Оценка функции эндотелия методом дуплексного сканирования.**

#### **Проба с реактивной гиперемией и критерии оценки**

Эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии изучали по методу, предложенному D. Celermajer и соавт. Прирост диаметра плечевой артерии (ПА) от исходного менее 10 % оценивался как дисфункция эндотелия. Плечевую артерию лоцировали на 3-10 см выше локтевого сгиба.

Исследование проводили в режиме двухмерного сканирования; диаметр артерии измеряли в фазу диастолы в В-режиме, в доплер-режиме оценивали изменение скорости кровотока до и во время пробы с реактивной гиперемией. Стимулом эндотелийзависимой вазодилатации была реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной дистальнее изучаемого участка (рис. 2.3.1.).

Диаметр плечевой артерии измеряли в покое (через 10-15 мин отдыха). В манжете создавали давление 200-300 мм рт. ст. на 5 мин, после чего давление устраняли, диаметр и скорость кровотока измеряли сразу после снятия манжеты в течение пяти минут с интервалом в 30 секунд (рис. 2.3.2.).



Рис. 2.3.1. Наложение манжеты на проксимальный отдел плеча.



Рис. 2.3.2. Изменение диаметра плечевой артерии в состоянии покоя

Увеличение диаметра плечевой артерии через 60-90 секунд на фоне реактивной гиперемии на 10% и более считали нормальной реакцией. Меньшую степень дилатации или вазоконстрикцию оценивали, как патологическую реакцию.



Рис. 2.3.3. Изменение диаметра плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией

После первого измерения функции эндотелия с целью оценки острого эффекта курения проводилось второе измерение ЭЗВД ПА. Для этого обследуемые через один час после первого измерения функции эндотелия выкурили сигарету, и через 10 минут после этого проводилось второе измерение функции эндотелия (рис. 2.3.3.).

Для оценки реакции кровотока на проводимую стимуляцию и последующего анализа степени активности ауторегуляторных механизмов нами была использована классификация типов реакций. (таб.2.3.1).

Таблица 2.3.1.

Классификация типов реакции (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. 2003 г.)

<b>Тип реакции</b>	<b>Величина индекса реактивности</b>
положительная реакция	более 1,1
отрицательная реакция	от 0,9 до 1,1
парадоксальная реакция	менее 0,9

### **Проба с нитроглицерином и критерии оценки**

ЭНВД определяли, как процент максимального расширения артерии в течение 5 мин. после сублингвального приема 0,8 мг нитроглицерина. Рассчитывался прирост диаметра плечевой артерии к 5-й минуте от исходного размера. В исследовании оценивался индекс вазодилатации (ИВД = ЭНВД/ЭЗВД), отражающий степень дисбаланса вазодилатирующей способности сосудов. Нормальным ИВД было принято считать 1,5-2,0.

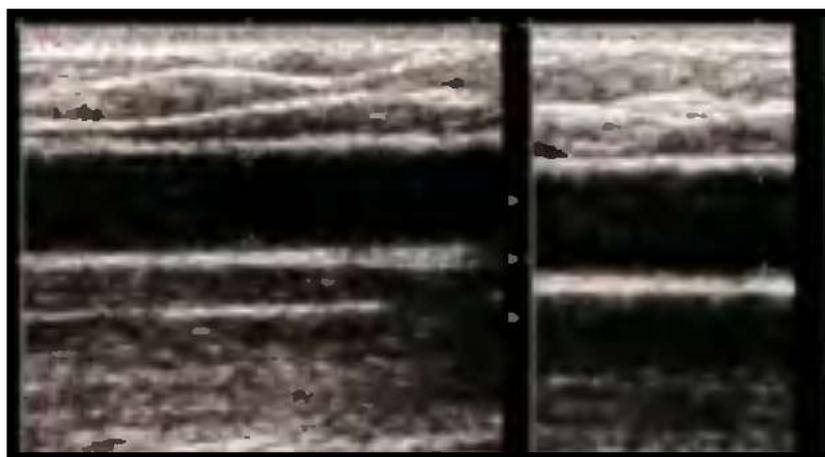


Рис. 2.3.4. Изменение диаметра плечевой артерии при функциональной пробе

Физическая нагрузка приводило к уменьшению периферического сопротивления, что в норме приводило к появлению двухфазного спектра, отличающегося от спектра в покое отсутствием обратного кровотока в раннюю диастолу, более высоким уровнем диастолического кровотока и более высокой ПСС. Пристеночный фильтр должен был составлять 100 г. или ниже, а контрольный объем занимать не более  $2/3$  просвета сосуда во избежание пристеночных артефактов. Пустое спектральное окно под систолическим пиком является нормой, свидетельствующей об отсутствии медленных турбулентных компонентов кровотока. При появлении стеноза окно заполнялось. Стеноз можно было количественно оценить при анализе спектральных волн, определяющих соотношение пиковых скоростей кровотока или планиметрически на истинных поперечных изображениях. Необходимо было уменьшить поперечную область по крайней мере на 30 % для определения выявляемых спектральных изменений. ИП и ИС дают мало информации, поскольку они изменялись вместе с периферическим сопротивлением сосудов (например, ИП может изменяться от 3 до 30).

После первого измерения функции эндотелия с целью оценки острого эффекта курения проводилось второе измерение ЭЗВД ПА. Для этого обследуемые через один час после первого измерения функции эндотелия

выкурили сигарету, и через 20 минут после этого проводилось второе измерение функции эндотелия.

## 2.4. Анкетирование по Фагерстрому

Существуют различные тесты для оценки степени никотиновой зависимости. В качестве критериев используют обычно маркеры табачного дыма в выдыхаемом воздухе и биологических жидкостях: тиоцианаты, уровень окиси углерода (СО) в выдыхаемом воздухе, концентрацию никотина или котинина в моче, а также других метаболитов в крови, моче, слюне. В клинической практике чаще применяется опросник Фагерстрома (Fagerstrom), основанный на шкале баллов (табл.2.4.1)

Степень никотиновой зависимости оценивается по сумме баллов: 0-2 - очень слабая зависимость; 3-4 - слабая зависимость; 5 - зависимость средней степени; 6-7 - высокая зависимость; 8-10 - очень высокая зависимость.

Таблица 2.4.1

### Опросник Фагерстрома для оценки степени никотиновой зависимости

Вопрос	Ответ	Баллы
1.Через какое время после пробуждения Вы закуриваете первую сигарету?	В течение первых 5 мин	3
	В течение первых	
2.Сложно ли Вам воздержаться от курения в местах, где курить запрещено?	Да	1
	Нет	0
3.От какой сигареты Вы не можете отказаться?	От первой сигареты утром	1
	От всех остальных	0

4. Сколько сигарет в день Вы выкуриваете?	10 и менее	0
	11-20	1
	21-30	2
5. Вы курите утром (после того, как проснетесь) чаще, чем в течение дня?	Да	1
	Нет	0
6. Курите ли Вы, если больны и вынуждены находиться в кровати целый день?	Да	1
	Нет	0

## 2.5. Статистическая обработка полученных результатов

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере PENTIUM-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %) статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий ( $F$ -критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ .

## Выводы к главе II

Неинвазивным методом оценки эндотелиальной функции является дуплексное сканирование плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения, который используется всё шире, так как имеет неоспоримые преимущества перед инвазивными ангиографическими методами.

Нами были выполнены все поставленные задачи: проведение анкетирования по Фаргестрому, изучение ультразвуковой анатомии плечевой артерии, а также была оценена функция эндотелия методом дуплексного сканирования.

Данный метод дает надежные результаты в исследовании функции эндотелия. Учитывая то, что курение занимает особое место среди факторов, способствующих высокой распространенности сердечно-сосудистых изменений, представляется необходимым изучение механизмов влияния курения на формирование нарушений сердечно-сосудистой системы и выявление этих нарушений на доклиническом уровне.

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Результаты анкетирования по опроснику К.Fagerstrom

Методом анкетирования и опроса были отобраны 50 здоровых мужчин 20-35 лет, которые до даты исследования курили не менее 10 сигарет в день в течение не менее 2 лет (основная группа) и 30 здоровых некурящих мужчин (рис. 3.1.1).



Рис. 3.1.1. Распределение исследуемых по группам

Нами был применен опросник Фагерстрема (Fagerstrom), для оценки никотиновой зависимости, основанный на шкале баллов. Степень никотиновой зависимости оценивался по сумме баллов: 0-2 - очень слабая зависимость; 3-4 - слабая зависимость; 5 - зависимость средней степени; 6-7 - высокая зависимость; 8-10 - очень высокая зависимость.

Из 50 исследуемых у 12 была выявлена очень высокая степень зависимости, у 8 - высокая степень зависимости, у 6 исследуемых -

зависимость средней степени, у 5 – слабая зависимость, а у 4 - зависимость очень слабой степени (рис. 3.1.2).

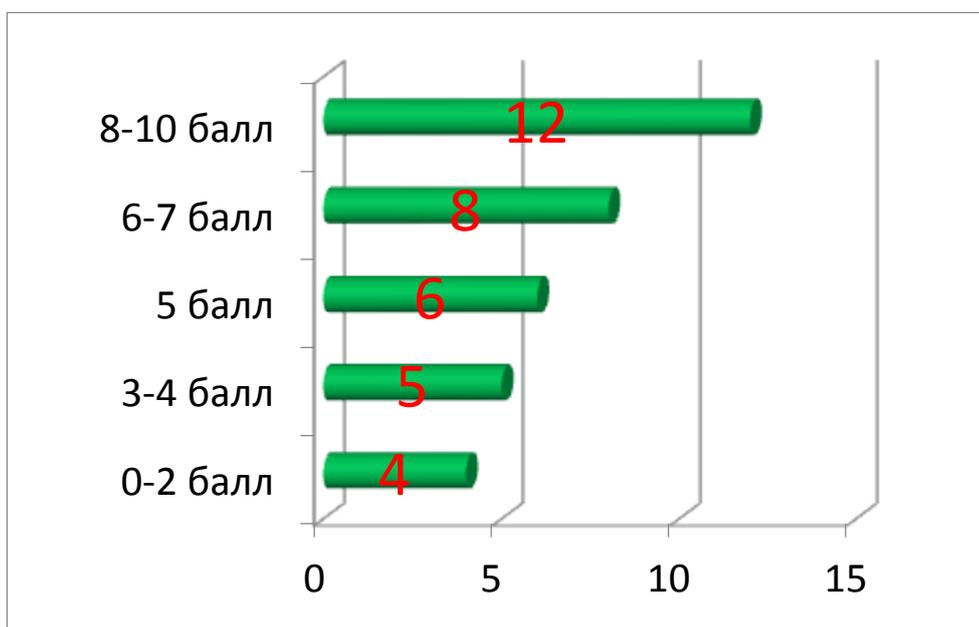


Рис. 3.1.2. Распределение исследуемых по степени никотиновой зависимости

### 3.2. Результаты эхографического исследования плечевой артерии

При исследовании в В-режиме в норме просвет периферических артерий имел однородно низкую эхогенность, стенка артерий четко дифференцировалась на слои, интима имела умеренную эхогенность, сопоставимую с эхогенностью окружающих тканей, медиа - низкую эхогенность, сопоставимую с эхогенностью просвета артерии, акустические свойства адвентиции были близки к таковым окружающих сосуд тканей. Наименее качественно и достоверно в В-режиме удалось оценить состояние просветов и сосудистой стенки артерий предплечья. Поэтому для оценки их проходимости использовали дополнение к В-режиму данные цветового и спектрального доплеровского режимов.

### 3.3. Результаты исследования эндотелийзависимой вазодилатации

Положительная реакция свидетельствует о сохранности функции локальных механизмов регуляции сосудистого тонуса, отрицательная и парадоксальная реакции – о напряжении функции ауторегуляторных механизмов. Для оценки эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса используется проба потокзависимой (эндотелийзависимой) вазодилатации. К активации эндотелиального механизма приводит раздражение эндотелия вследствие деформации сосудистой стенки в момент «гемодинамического удара», возникающего при быстрой декомпрессии просвета артерии. В ответ на это выделяется ряд эндотелийзависимых вазоактивных медиаторов, наиболее значимое место среди которых в развитии дилаторной реакции принадлежит эндотелийрелаксирующему фактору (оксиду азота – NO). Увеличение диаметра наблюдается как в проксимальных, так и в дистальных по отношению к зоне временной окклюзии просвета сосуда участках, однако степень дилатации различна.

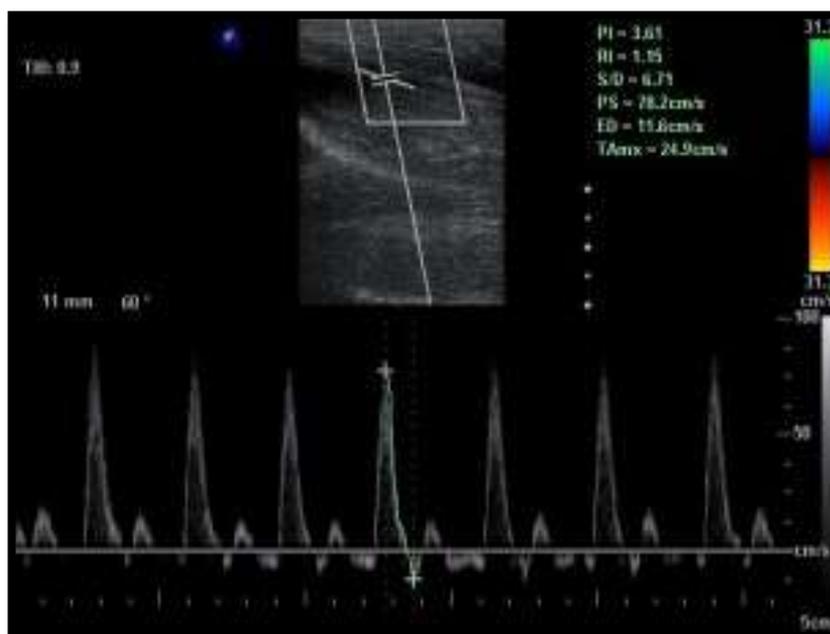


Рис. 3.3.1. Дуплексное исследование количественных показателей кровотока до пробы

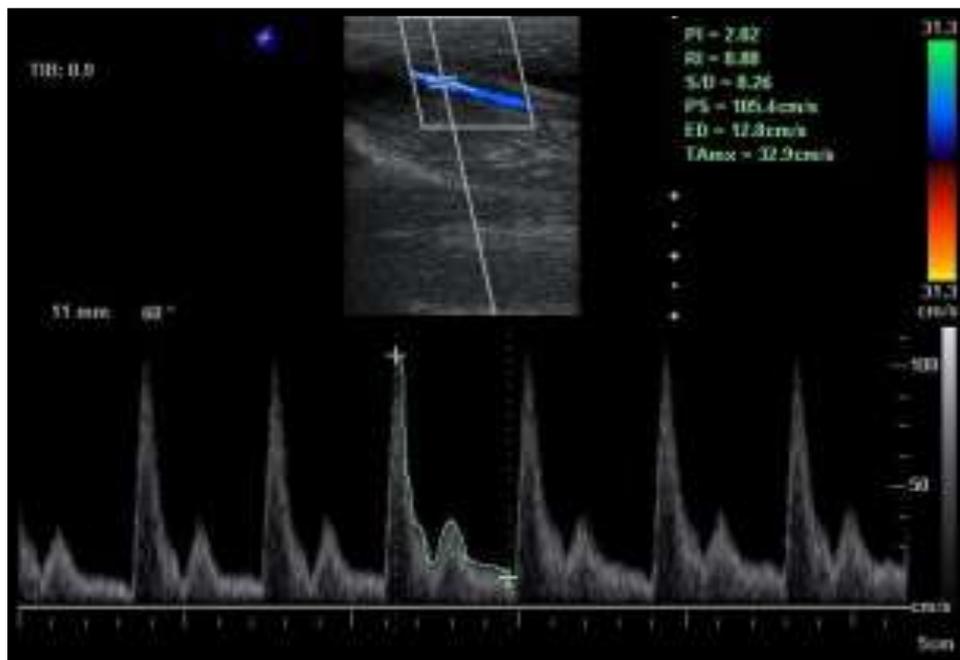


Рис. 3.3.2. Дуплексное исследование количественных показателей кровотока во время пробы

Информативность получаемых данных напрямую зависит от ряда методических особенностей. Необходимо использование высокочастотных ультразвуковых датчиков, нижний допустимый предел частоты сканирования - 7 МГц.

Направление плоскости сканирования были строго перпендикулярным продольной оси сосуда и сосудистой стенке. Сканирование проводили через максимальный диаметр сосуда. Зона локации сосуда была постоянной на протяжении всего исследования. Сосудистая стенка четко визуализировалась по ходу исследуемого сегмента. Исследование предпочтительно проводилось утром натощак в полутемном помещении. Перед проведением фонового измерения рекомендовали пациенту в течение 15 мин находиться в положении лежа.

Степень компрессии просвета при использовании модификаций методики идентична таковой в методике D.Celemajer и соавт.: 200-300 мм рт.ст., превышение уровня систолического артериального давления не менее

чем на 40-50 мм рт.ст. – в среднем до 250 мм рт.ст. Продолжительность компрессии не менее 4 мин., в среднем 4-5 мин.

При меньшей продолжительности нагрузки выраженность вазодилаторной реакции незначительна. Величина напряжения сдвига на эндотелий прямо пропорциональна вязкости крови и максимальной скорости кровотока и обратно пропорциональна диаметру сосуда.

Параллельно с оценкой изменения диаметра исследуемой артерии проводили динамический мониторинг изменения скоростных показателей. При оценке полученных данных анализировали соотношение величин внутрипросветных диаметров исследуемой артерии после проведения пробы и до начала стимуляции. Степень прироста диаметра плечевой артерии в ответ на нагрузку зависило от области наложения манжеты. В большей степени диаметр плечевой артерии менялся при наложении манжеты на уровне плеча – в среднем около 10%. При наложении манжеты на уровне предплечья степень дилатации была меньше и в среднем составляло 3-4%.

Таблица 3.2.1.

Диаметр и скоростные показатели плечевой артерии в обследованных группах при проведении теста с реактивной гиперемией

<b>Показатели</b>	<b>Курящие</b>	<b>Некурящие</b>
Диаметр ПА 0 (мм)	2,97 ±0,24	2,94±0,27
Диаметр ПА 30 (мм)	3,15±0,22	3,26±0,39
Диаметр ПА 60 (мм)	3,18±0,26	3,33±0,39
Диаметр ПА 90 (мм)	3,17±0,19	3,30±0,38
Диаметр ПА 180 (мм)	3,15±0,31	3,24±0,31
V0 см/сек	30,73±6,68	32,04±2,85
V0 см/сек	34,3±14,93	35,62±6,95
V0 см/сек	39,09±14,90	33,06±5,87
V0 см/сек	37,11±13,27	30,77±7,23
V0 см/сек	35,06±11,15	30,42±4,16

Степень дилатации исследуемой артерии напрямую зависило от выраженности напряжения сдвига на эндотелий. К его возникновению приводило изменение скорости кровотока в области исследования, индуцированное декомпрессией. Различия в выраженности вазодилаторной реакции, по всей видимости, объясняется вариабельностью степени гемодинамического удара при расположении манжеты на разном расстоянии от зоны локации, а также неодинаковой выраженностью и направленностью изменений кровотока и внутрипросветного давления при наложении манжеты выше и ниже зоны локации.

Стимуляция приводила к развитию ответной сосудистой реакции как на стороне раздражения (прямой ответ), так и на контралатеральной (перекрестный ответ). В формировании прямого ответа принимают участие локальные иневрогенные механизмы. Как прямой, так и перекрестный ответы в своем развитии проходят две фазы. Первая фаза кратковременная – продолжительностью до 30 сек., носит безусловно рефлекторный характер и отражает защитную реакцию организма на предъявляемый стимул. Характеризуется развитием вазоспастической реакции. Вторая фаза вазодилаторная.

Потокозависимая вазодилатация и скоростные показатели плечевой артерии в обследованных группах за 30 секунд до освобождения воздуха из манжеты и через 30, 45, 60, 90, 180 секунд после момента декомпрессии. Анализ динамики диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока в основной и контрольной группах показал, что максимальные значения указанных параметров наблюдается на точке – 60 сек после декомпрессии (табл. 3.3.3).

Согласно полученным данным у 66% лиц основной группы обнаружено нарушение ЭЭВД плечевой артерии. При исходном диаметре плечевой артерии в среднем  $2,97 \pm 0,24$  мм и  $2,94 \pm 0,27$  мм ( $p > 0,05$ ), потокозависимая вазодилатация составила  $7,7 \pm 3,9$  и  $13,3 \pm 4,4$  ( $p > 0,05$ ). Исходная скорость кровотока с среднем составила  $30,73 \pm 6,68$  и  $32,04 \pm 2,85$ , и

существенно не различалась между группами ( $p>0,05$ ). Динамика скорости кровотока в ответ на временную окклюзию сосуда также статистически не отличалась между группами и составила в среднем 2,7 и 1,1 % ( $p>0,05$ ).

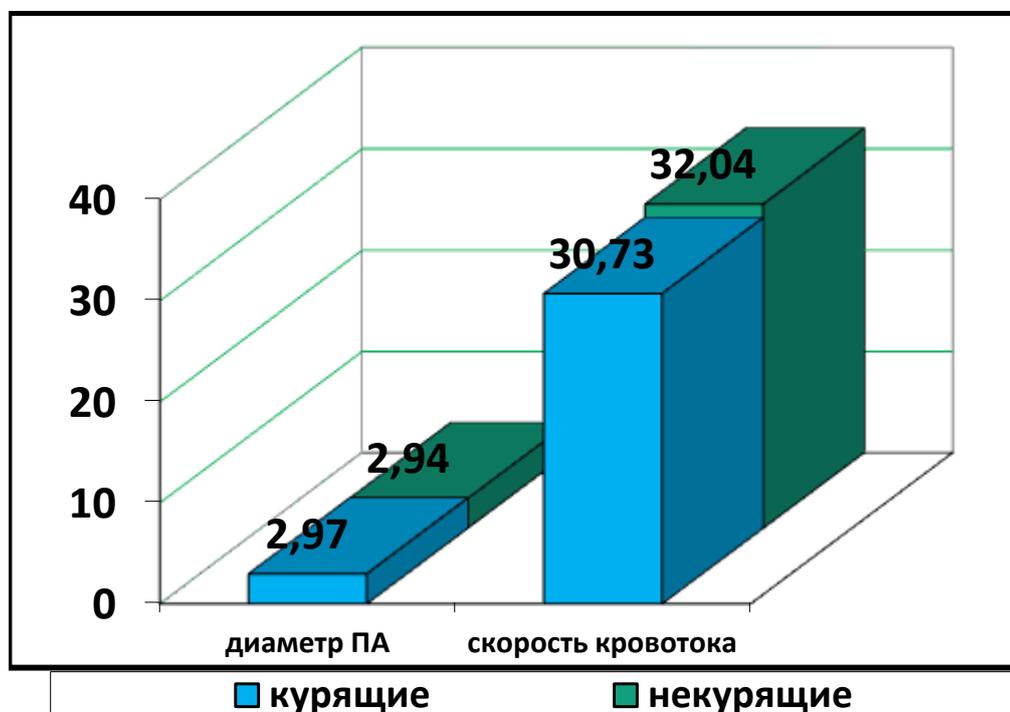


Рис. 3.3.3. Состояние сосудодвигательной функции плечевой артерии

В норме реакция плечевой артерии на реактивную гиперемия характеризуется:

1. Реакция плечевой артерии на реактивную гиперемия должна оцениваться с 15 сек после устранения окклюзии с оценкой изменения просвета и диастолу и в систолу.

2. К нормальной реакции относится дилатация сосуда в диастолу и систолу с 15 сек.

3. Прирост в диастолу больше, чем в систолу, причем величина прироста существенного значения не имеет.

К патологическим реакциям относится:

1. Вазоспазм.

2. Отсутствие вазодилатации на 15 сек.

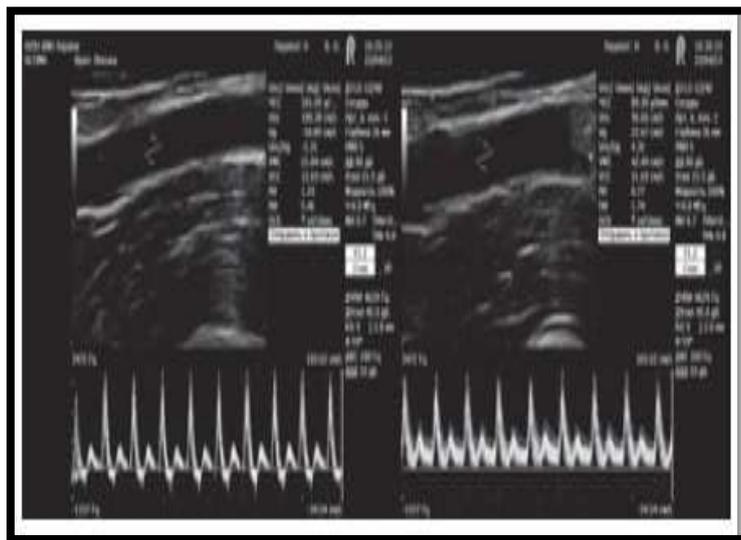


Рис. 3.3.4. Исследуемый Н., 36 лет. До проведения пробы диаметр плечевой артерии 2,9 мм, через 60 сек. после момента декомпрессии 3,33 мм (норма).

При каждом изменении диаметра плечевой артерии в спектральном доплеровском режиме оценивается пиковая систолическая ( $V_{ps}$ ), максимальная конечная диастолическая ( $V_{ed}$ ), максимальная усредненная по времени средняя ( $TAMX$ ) скорости, разница скоростей между максимальной скоростью систолического пика и началом систолической фазы ( $Dv$ ), индекс резистентности ( $RI$ ), пульсационный индекс ( $PI$ ).

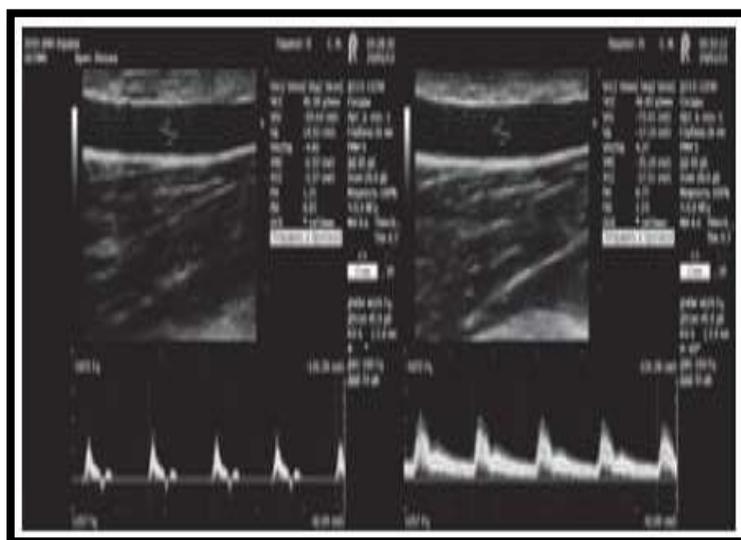


Рис. 3.3.5. Исследуемый Ф., 29 лет. До проведения пробы диаметр плечевой артерии 3,0 мм, через 60 сек. после момента декомпрессии 3,1 мм (дисфункция эндотелия).

### Выводы к главе III

Надежным неинвазивным методом оценки эндотелиальной функции (ФЭ) является дуплексное сканирование плечевой артерии. Метод прост, позволяет проводить динамическую оценку, как диаметра, так и скоростных показателей сосуда. Учитывая то, что курение занимает особое место среди факторов, способствующих высокой распространенности кардиоваскулярных изменений, представляется необходимым изучение механизмов влияния курения на формирование нарушений сердечно-сосудистой системы (ССС) и выявление этих нарушений на доклиническом уровне.

Дисфункция эндотелия в той или иной степени наблюдается у большинства здоровых мужчин 20 и 35 лет, которые до даты исследования курили не менее 10 сигарет в день в течении не менее 2 лет.

Проведенное исследование подтвердило, что поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии в ответ на окклюзию является одной из эффективных измеряемых показателей нарушения функции эндотелия. Этот метод является простым, позволяет динамическую оценку, как диаметра, так и скоростных показателей сосуда.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно оценке Всемирной организации здравоохранения, приблизительно 1,1 миллиарда человек в мире являются курильщиками. Это составляет около 1/3 всей популяции старше 15 лет.

По данным ВОЗ (1996г.), курение, не считая СПИДа, является единственной главной причиной быстрого роста смертности. Показатели смертности всегда выше среди курящих по сравнению с некурящими независимо от пола и возраста, в котором наступила смерть. Повышенная смертность курильщиков сигарет пропорционально выше в возрастной группе 45-54 года, чем для более молодых или более старших возрастов.

Поражение аорты, коронарных артерий, сосудов головного мозга, периферических сосудов, повышение свертываемости крови, вызываемые курением, приводит к многочисленным осложнениям (инфаркт миокарда, инсульт головного мозга, гангрена нижних конечностей вследствие облитерирующего эндартериита и т.п.).

Нормальная функция эндотелия, характеризуется тем, что при увеличении объемной скорости кровотока в артерии тонус артерии снижается, растяжимость увеличивается и происходит расширение артерии в диастолу. То есть основной задачей эндотелия является поддержание стабильного периферического сопротивления при увеличении или снижении потока крови через сосуд.

Дисфункция эндотелия, по современным представлениям, лежит в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза. Дисфункция эндотелия рассматривается в качестве достаточно раннего события при развитии атеросклеротического поражения сосудов, предшествующего формированию атеросклеротической бляшки, т.е. еще до клинических проявлений болезни.

Для клинической оценки функции эндотелия используется стандартная, предложенная D. Celermajer и соавторами методика или ряд ее модификаций. Косвенно функцию эндотелия оценивают по его сосудодвигательной активности и величине локального кровотока, используя для активации функций действие эндотелийзависимых стимулов (фармакологического или механического).

Использовать плечевую артерию в качестве неинвазивной, удобной для исследования модели стали после установления связи между изменениями эндотелиальной функции плечевой артерии и атеросклерозом коронарных артерий.

Нами методом анкетирования и опроса были отобраны 50 здоровых мужчин 20-35 лет, которые до даты исследования курили не менее 10 сигарет в день в течение не менее 2 лет (основная группа) и 30 здоровых некурящих мужчин. При предварительном исследовании проводилось анкетирование по анкете К. Фагерстрема для выявления уровня никотиновой зависимости и анализировались данные анамнеза и результаты общеклинического обследования (измерение артериального давления (АД), пульса, роста, веса и индекс массы тела (ИМТ), уровня глюкозы крови, липидного спектра: общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХЛНП), триглицериды (ТГ).

Вазорегулирующую функцию эндотелия позволяет изучать метод визуализации просвета плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения, который используется всё шире, так как имеет неоспоримые преимущества перед инвазивными ангиографическими методами.

Измерения диаметра плечевой артерии (ПА) и скоростных показателей функции эндотелия проводились на УЗ сканере высокого разрешения Sonoscape SSI-5000 с линейным датчиком 7,5 МГц и «Mindray DR 6900» с использованием мультисекторного датчика 7,0-11,0 МГц по стандартной методике.

Увеличение диаметра плечевой артерии через 60-90 секунд на фоне реактивной гиперемии на 10% и более считали нормальной реакцией. Меньшую степень дилатации или вазоконстрикцию оценивали, как патологическую реакцию.

ЭНВД определяли, как процент максимального расширения артерии в течение 5 мин. после сублингвального приема 0,8 мг нитроглицерина. Рассчитывался прирост диаметра плечевой артерии к 5-й минуте от исходного размера.

Существуют различные тесты для оценки степени никотиновой зависимости. В клинической практике чаще применяется опросник Фагерстрема (Fagerstrom), основанный на шкале баллов.

При исследовании в В-режиме в норме просвет периферических артерий имел однородно низкую эхогенность, стенка артерий четко дифференцировалась на слои, интима имела умеренную эхогенность, сопоставимую с эхогенностью окружающих тканей, медиа - низкую эхогенность, сопоставимую с эхогенностью просвета артерии, акустические свойства адвентиции были близки к таковым окружающих сосуд тканей. Наименее качественно и достоверно в В-режиме удалось оценить состояние просветов и сосудистой стенки артерий предплечья. Поэтому для оценки их проходимости использовали дополнение к В-режиму данные цветового и спектрального доплеровского режимов.

Параллельно с оценкой изменения диаметра исследуемой артерии проводили динамический мониторинг изменения скоростных показателей. При оценке полученных данных анализировали соотношение величин внутрипросветных диаметров исследуемой артерии после проведения пробы и до начала стимуляции.

Степень дилатации исследуемой артерии напрямую зависело от выраженности напряжения сдвига на эндотелий. К его возникновению приводило изменение скорости кровотока в области исследования, индуцированное декомпрессией.

Стимуляция приводила к развитию ответной сосудистой реакции как на стороне раздражения (прямой ответ), так и на контралатеральной (перекрестный ответ). В формировании прямого ответа принимают участие локальные иневрогенные механизмы. Как прямой, так и перекрестный ответы в своем развитии проходят две фазы. Первая фаза кратковременная – продолжительностью до 30 сек., носит безусловно рефлекторный характер и отражает защитную реакцию организма на предъявляемый стимул. Характеризуется развитием вазоспастической реакции. Вторая фаза вазодилаторная.

Потокозависимая вазодилатация и скоростные показатели плечевой артерии в обследованных группах за 30 секунд до освобождения воздуха из манжеты и через 30, 45, 60, 90, 180 секунд после момента декомпрессии. Анализ динамики диаметра плечевой артерии и линейной скорости кровотока в основной и контрольной группах показал, что максимальные значения указанных параметров наблюдается на точке – 60 сек после декомпрессии (табл. 3.3.3).

Согласно полученным данным у 66% лиц основной группы обнаружено нарушение ЭЭВД плечевой артерии. При исходном диаметре плечевой артерии в среднем  $2,97 \pm 0,24$  мм и  $2,94 \pm 0,27$  мм ( $p > 0,05$ ), потокозависимая вазодилатация составила  $7,7 \pm 3,9$  и  $13,3 \pm 4,4$  ( $p > 0,05$ ). Исходная скорость кровотока с средним составила  $30,73 \pm 6,68$  и  $32,04 \pm 2,85$ , и существенно не различалась между группами ( $p > 0,05$ ). Динамика скорости кровотока в ответ на временную окклюзию сосуда также статистически не отличалась между группами и составила в среднем 2,7 и 1,1 % ( $p > 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Изучение ультразвуковой анатомии показало, что с возрастом отмечается сужение диаметра и утолщение эндотелия плечевой артерии.
2. Дисфункция эндотелия наблюдалась у 66% здоровых мужчин 20-35 лет, имевшие более 6 баллов по опроснику Фаргестрома, которые до даты исследования курили не менее 10 сигарет в день в течении не менее 2 лет.
3. Эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии в ответ на окклюзию является одной из эффективных измеряемых показателей нарушения функции эндотелия.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Вазорегулирующую функцию эндотелия позволяет изучать метод визуализации просвета плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения, который используется всё шире, так как имеет неоспоримые преимущества перед инвазивными ангиографическими методами.

2. Внедрение высокоинформативного, быстрого и экономически доступного метода в широкую клиническую практику обеспечит раннюю диагностику ДЭ, что позволит своевременно начать лечение и избежать возможных осложнений.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

### Статьи в журналах

1. Розыходжаева Г.А., Абдурахимов Ф.А., Розыходжаева Д.А. Допплерографическая оценка функции эндотелия у курящих молодых мужчин. //Ежемесячный научный журнал «Вестник магистратуры». – Йошкар-Ола, 2015. – №1 (40). – С. 4-8

### Тезисы

1. Потокзависимая вазодилатация плечевой артерии в оценке дисфункции эндотелия при курении. /Г.А.Розыходжаева, Ф.А.Абдурахимов, З.С.Хушвактова и др. //Республиканская научнопрактическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы офтальмологии». – Тошкент, 2014. – С. 109.
2. Абдурахимов Ф.А., Умарова Д.А. Ультразвуковая оценка влияния курения на функцию эндотелия плечевой артерии. //XXI-я научно–практическая конференция студентов магистратуры и клинических ординаторов. – 2014. – С. 26.
3. Розыходжаева Г.А., Абдурахимов Ф.А., Розыходжаева Д.А. Уровень артериального давления и функция эндотелия у курящих мужчин. //XI всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия: от теории к практике». – Кемерово, 2015. – С.84
4. Розыходжаева Г.А., Абдурахимов Ф.А. Ультразвуковая оценка эндотелиальной функции плечевой артерии у курильщиков. //XXII-я научно-практическая конференция студентов магистратуры и клинических ординаторов. – 2015. – (сдана в печать)

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### **Произведения президента Республики Узбекистан И.А. Каримова**

1. Каримов И.А. Гармонично развитая поколение – надежная опора нашей страны// Ташкент 2013г.
2. Каримов И.А. «Узбекистан на пороге достижения независимости»// Ташкент, 2011г.
3. Каримов И.А. Наука должна служит прогрессу страны// Ташкент, 2010г.
4. Каримов И.А. Концепция дальнейшего углубления демократических реформ и формирования общество страны//Ташкент, 2010г.

### **Основная литература**

5. Антиперович Т.Г., Астапенко А.В. Курение - один из основных модифицируемых факторов риска острой цереброваскулярной патологии // Мед. панорама. - 2004. - №9. - С. 40-42.
6. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. // Международный Мед. Журнал. –2001. –Т.3.
7. Дупляков Д.В., Емельяненко В.М. Современные возможности изучения минимального атеросклеротического поражения сосудов с помощью ультразвука высокого разрешения//Терапевтический архив. — 2001. — № 8. — С. 13-16.
8. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. // Кардиология. -1998. -№ 9. - С. 68-78.

9. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и соавт. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации у больных с гипертонической болезнью и лиц с гиперхолестеринемией по данным ультразвука высокого разрешения//Кардиология. — 1998. - № 3. - С. 37-41.
10. Камардина Т.В. Смертность, обусловленная курением в России // Общественное здоровье и профилактика заболеваний. -2004.- №2.- С. 29-34.
11. Киселева Е.А. Влияние табакокурения на здоровье // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. - 2003. - №4.- С. 64-68.
12. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Состояние плечевой артерии у больных артериальной гипертензией с разными вариантами ремоделирования левого желудочка//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. - № 5 (2).
13. Крюков Н.Н., Качковский М.А. Диагностика и лечение артериальных гипертоний. Самара: СамГМУ, -2002. – С. 160.
14. Лелюк В. Г., Лелюк С.З. Ультразвуковая ангиология. – М. - 1999.
15. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможная терапия ингибиторами ангиотензин превращающего фермента. // Кардиология. 2001. № 5. - С. 100-104.
16. Мартынов А.И., Гороховская Г.Н. и др. Перспективы медикаментозного лечения эндотелиальной дисфункции//Фарматека. 2005. 9. — С. 31-4.
17. 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.
18. Небиеридзе Д.В. Дисфункция эндотелия и её коррекция при артериальной гипертонии//Русский медицинский журнал. 2006. - Т.14.-

№ 2.

19. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2002. №1. - С.48.
20. Рекомендации по мониторингу табачной эпидемии и борьбе с ней. Geneva, World Health Organization, 1998; М.: Медицина, 1999.
21. Смирнов В.К. Клиника и терапия табачной зависимости. - М., 2000. – С. 96.
22. 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.
23. 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.
24. Сторожаков Г.И., Верещагина Г.С., Червякова Ю.Б., Федотова Н.М. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертензией молодого возраста//Артериальная гипертензия. 2005. - Т. 11. - № 1.
25. Чучалин А.Г., Сахарова Г.М., Новиков К.Ю. Практическое руководство по лечению табачной зависимости // Русский медицинский журнал. - 2001. - Т. 9, №21. - С. 904-910.
26. Эпидемиология поведенческих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний во взрослой популяции / Г.Ю. Евстифеева, С.Е. Лебедькова, Н.И. Чехонадская и др. //Профилактика неинфекционных заболеваний. - 2003. - № 1. - С. 13-17.
27. Ющук Е.Н. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечнососудистой системы и методы ее коррекции//Клиническая фармакология и терапия. 2005. - № 3. - С. 85-87

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. // Circulation Research. -2000. -p. 837:840.
33. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. J Cardiovasc Pharm 1992. 32. - S. 29-32.
34. 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.
35. 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.
36. Christos M.P., Konstantinos A.A., Kimon S.S. et al. Endothelial dysfunction and type of cigarette smoked: the impact of 'light' versus regular cigarette smoking // Vascular Medicine. 2004. 9. - P. 103-105.
37. Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. // Lancet. -1989. -Vol. 2. - P.997-1000.
38. 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.
39. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. Prog.Cardiovascular Dis. 1997. - V. 39. - P. 287-324.
40. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library / T. Lancaster, L. Stead, C. Silagy et al. // BMJ.-2m.- Vol. 312.- P.355-358.
41. Fagerstrom K.O., Sawe U. The pathophysiology of nicotine dependence: treatment options and cardiovascular safety of nicotine // Cardiovascular risk factors. - 1997. -Vol. 6, №3. - P. 135-143.
42. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress. // Clin. Cardiol. - 1997. -Vol. 20. - P.11-17.
43. Kinlay S., Creager M.A. et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity. // Hypertension. -2001. -Vol. 38. - P.1049.
44. Motohiko M., Anthony J.D., Kenta Y. et al. Greater age-related reductions in central arterial compliance in resistance-trained men//Hypertension. 2003. 41. - P. 130-135.
45. 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.
46. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular diseases in the United States / L.A. Bazzano, J. He, P. Muntner et al. // Ann. Intern. Med.-2003. - Vol. 13, №11, - P. 891-897.
47. Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M. Nature of endothelium-derived relaxing factor: are there two relaxing mediators? // Circ. Res. - 1987. - Vol. 61. - P.1161-1165.
48. Smoking, smoking cessation, and lung cancer 1950: combination of national statistics with two case-control studies / D. Peto, S. Darby, H. Deo et al. // BMJ. - 2000. -Vol. 312 (7257). - P. 323-329.

49. Tar content of cigarettes in relation to lung cancer / W. David, D.W. Kaufman, J.R. Palmer et al. // Amer. J. Epidemiol. -1989. -Vol. 129.-P. 703-711.
50. Vanhoutte, P. M. Endothelium and control of vascular function. State of the art lecture. // Hypertension. -1989. -Vol. 13. - P.658-667.
51. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. // Circulation. -2002. -Vol. 105. – P.546.
52. WHO European Strategy of Smoking Cessation Policy. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2003 (document EUR/ 03/ 5041354).
53. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision. - Geneva: World Health Organization, 1992.
54. Yeung A.C., Vekshtein V.I., Krantz D.S. et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress // N Engl J Med -1991. -Vol. 325.-P.1551-1556.