

УДК 616.133-007.271:611-018.74-008.6-07:577.112.38

БЕЛОЦЕРКОВСКАЯ М.А., РОДИН Ю.В., ЮСУПОВ Р.Ю.
ГУ «ИНВХ им. В.К. Гусака НАМНУ», г. Донецк

ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ ВАЗОДИЛАТАЦИЯ И ГОМОЦИСТЕИН КАК МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Резюме. С целью улучшить результаты диагностики и хирургического лечения больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий была исследована эндотелиальная дисфункция у пациентов с атеросклеротическим стенозом.

Методом диагностики эндотелиальной дисфункции стала оценка изменения диаметра плечевой артерии до и после кратковременной ишемии конечности и уровня гомоцистеина в плазме.

Объект исследования: 60 пациентов, 30 из которых проводилась стандартная каротидная эндартерэктомия, 30 — эверсионная каротидная эндартерэктомия.

Результаты и их обсуждение. У 47 (78,3 %) больных отмечено нарушение вазодилатации, у 56 (93,3 %) — повышение концентрации гомоцистеина. После классической каротидной эндартерэктомии концентрация гомоцистеина статистически значимо выросла с $15,80 \pm 5,26$ до $18,8 \pm 4,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$), после эверсионной — с $13,10 \pm 3,27$ до $14,0 \pm 5,8$ мкмоль/л.

Выводы. По результатам обоих тестов большая выраженность эндотелиальной дисфункции отмечается у пациентов с диффузным атеросклеротическим поражением. В послеоперационный период в группе после традиционной каротидной эндартерэктомии отмечался рост концентрации гомоцистеина в отличие от эверсионной каротидной эндартерэктомии.

Ключевые слова: атеросклеротический стеноз, эндотелиальная дисфункция, каротидная эндартерэктомия, гомоцистеин, эндотелийзависимая вазодилатация.

В течение нескольких десятилетий сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти населения в индустриально развитых странах. Причины возникновения сердечно-сосудистых заболеваний пока полностью неясны, однако благодаря экспериментальным, клиническим и эпидемиологическим исследованиям были выявлены ведущие механизмы патогенеза, значительная роль в которых отводится эндотелиальной дисфункции [3, 9]. Эндотелий обладает сосудодвигательной, антитромбоцитарной, антикоагулянтной, тромболитической, противовоспалительной, антиоксидантной и антипролиферативной активностью, ему принадлежит чрезвычайно важная роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки, ремоделировании сосудов, ангиогенезе [1, 7]. Эндотелиальная функция может быть определена как баланс противоположно действующих начал — релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов. В

свою очередь, эндотелиальная дисфункция — нарушение этого динамического равновесия [4, 5].

Большинство биологически активных веществ, секретируемых эндотелиальными клетками, а также вовлеченных в процесс взаимодействия с эндотелием, могут являться показателями его функции. Дисфункция эндотелия как наиболее ранняя фаза повреждения сосудистой стенки может выступать одним из чувствительных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний [2].

Адрес для переписки с авторами:

Белоцерковская Маргарита Андреевна,
83045, г. Донецк, пр. Ленинский, 47,
отдел экспериментальной хирургии
ГУ ИНВХ им. В.К. Гусака НАМНУ,
E-mail: margarita-amb@mail.ru

© Белоцерковская М.А., Родин Ю.В., Юсупов Р.Ю., 2014

© «Международный неврологический журнал», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

Цель исследования: улучшить результаты диагностики и хирургического лечения больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий на основе изучения дисфункции эндотелия.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 60 больных, которые находились на лечении в отделении сосудистой хирургии отдела неотложной и восстановительной сосудистой хирургии ГУ ИНВХ им. В.К. Гусака НАМН. В группу испытуемых вошли пациенты с гемодинамически значимым атеросклеротическим стенозом сонных артерий. Также у 42 (70 %) из них имелись клинические проявления поражения другого сосудистого бассейна. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Возраст, годы (M ± m)	58,3 ± 7,5
Пол :	
— мужской	46 (76,7 %)
— женский	14 (23,3 %)
Артериальная гипертензия	51 (85,0 %)
Курение:	
— в анамнезе	22 (36,7 %)
— в настоящее время	13 (21,7 %)
Индекс массы тела ≥ 25	20 (33,3 %)
Сахарный диабет	11 (18,3 %)

По типу оперативного вмешательства на брахиоцефальной зоне пациентов разделили на две группы: 1-я группа — пациенты, которым выполнена классическая каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) с пластикой артерий синтетической заплатой (30 больных, 50 %), 2-я группа — больные, которым выполнена эверсионная КЭЭ (30 пациентов, 50 %).

Ультразвуковая диагностика производилась на аппарате SSA-790A, Toshiba Aplio XG (производство Японии). Для локации и измерения просвета и толщины комплекса интима-медиа и показателей кровотока в общей сонной артерии применялся линейный датчик с магистральной частотой 7,5 МГц. Измерение просвета проводилось в дуплексном режиме с цветным доплеровским картированием (ЦДК) потоков.

Комплекс интима-медиа измерялся в В-режиме с включенным анализом тканевой гармоники. Определение показателей кровотока проводилось в триплексном режиме (В-режим + ЦДК+ импульсно-волновой доплер (pulse waves (PW) Doppler)).

Все пациенты проходили лабораторные исследования, которые включали общеклинические анализы крови и мочи. Гомоцистеин определяли в плазме крови иммуноферментным методом при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением флуориметрических детекторов Axis Homocysteine EI (норма 8–12 мкмоль/л).

Статистическую обработку данных результатов экспериментального исследования проводили с помощью лицензионного пакета программ Statistica 6.0. Проверка гипотезы о нормальности распределения соответствую-

ющих данных в каждой группе была выполнена при помощи критерия Шапиро — Уилка. В случае распределения по нормальному закону для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовали t-критерий Стьюдента, для анализа взаимосвязи двух признаков использовали корреляционный анализ Пирсона. Если гипотеза о нормальном распределении не подтверждалась, использовали метод Манна — Уитни и корреляционный анализ по Спирмену соответственно.

Результаты и их обсуждение

Одним из наиболее удобных в практическом отношении методов диагностики эндотелиальной дисфункции является оценка изменения диаметра плечевой артерии до и после кратковременной ишемии конечности. Атеросклеротическое поражение плечевой артерии тесно связано с аналогичными изменениями в коронарных и сонных артериях: нарушение потокозависимой дилатации плечевой артерии является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [8].

В двух группах обследуемых пациентов проводили сравнительный анализ изменения диаметра плечевой артерии через 30 и 60 секунд после декомпрессии (эндотелийзависимая вазодилатация — ЭЗВД). Нормальной реакцией плечевой артерии считали ее дилатацию на фоне реактивной гиперемии более чем на 10 % от исходного диаметра. Меньшее значение или вазоконстрикцию расценивали как патологическую реакцию.

При анализе функционального состояния эндотелия в обеих группах отмечается снижение ЭЗВД. В 1-й группе средний показатель увеличения диаметра плечевой артерии на 30-й секунде составил $5,81 \pm 1,65$ %, на 60-й секунде — $5,43 \pm 1,52$ %, что оказалось достоверно ниже, чем у пациентов 2-й группы: $6,95 \pm 1,70$ % и $6,03 \pm 1,75$ % на 30-й и 60-й секундах соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1).

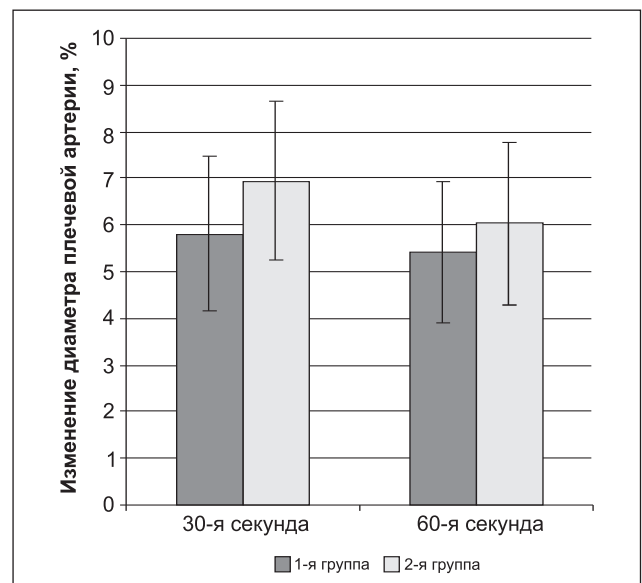
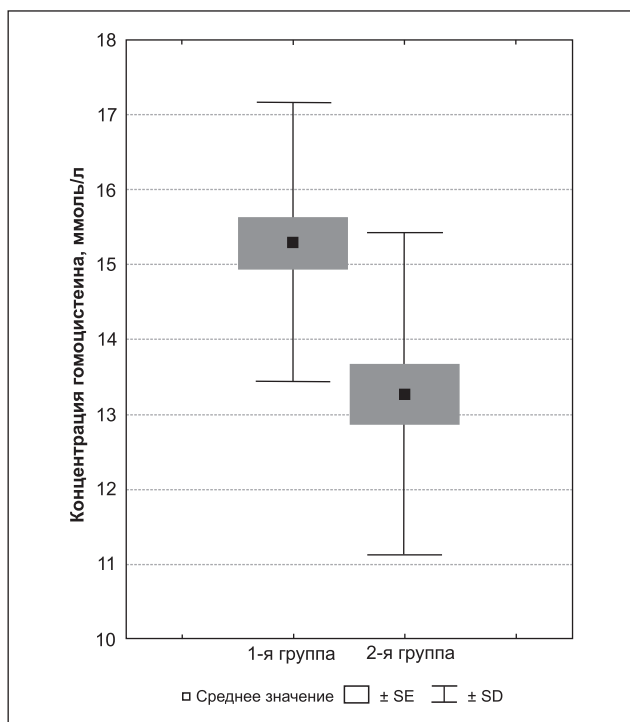


Рисунок 1. Изменение диаметра плечевой артерии в исследуемых группах на 30-й и 60-й секундах после декомпрессии

Таблица 2. Корреляционные связи между факторами риска ССЗ и изменением диаметра плечевой артерии после декомпрессии

Фактор риска	Коэффициент корреляции	P
Общий холестерин	-0,16	0,673
Диабет	-0,43	< 0,001
Возраст	-0,35	0,298
Индекс массы тела ≥ 25	-0,24	0,254
Толщина комплекса интима-медиа	-0,32	< 0,001

**Рисунок 2. Концентрация гомоцистеина в исследуемых группах до операции**

Одномерный корреляционный анализ показателя ЭЗВД в обеих группах и некоторых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний показал, что уменьшение ЭЗВД значимо и обратно пропорционально связано с диабетом, увеличением возраста, индекса массы тела, толщиной комплекса интима-медиа плечевой артерии (табл. 2). Связи между ЭЗВД и факторами риска сохранились и тогда, когда пациенты с сахарным диабетом были исключены из анализа.

Дисфункция эндотелия является ранним событием в развитии атеросклероза. Значение ЭЗВД снижено у лиц с высоким риском развития атеросклероза, хотя эти связи не всегда сильны.

Еще одним маркером эндотелиальной дисфункции, который мы использовали, был уровень гомоцистеина. Гомоцистеин непосредственно повреждает внутреннюю артериальную выстилку, а также угнетает синтез оксида азота (NO) [6].

Всем исследуемым пациентам определяли концентрацию гомоцистеина. На основании превышения поро-

говой концентрации гомоцистеина (> 10 ммоль/л) эндотелиальная дисфункция была выявлена у 56 пациентов.

Средняя концентрация гомоцистеина в 1-й группе (классическая КЭЭ) составила $15,80 \pm 5,26$ мкмоль/л. У 12 (40 %) из 30 пациентов уровень гомоцистеина превышал величину 15 мкмоль/л.

Во 2-й группе (эверсионная КЭЭ) среднее содержание гомоцистеина составило $13,10 \pm 3,27$ мкмоль/л. У 7 (23,3 %) больных концентрация гомоцистеина была выше 15 мкмоль/л (рис. 2).

Таким образом, концентрация гомоцистеина в 1-й группе пациентов была достоверно выше, чем во 2-й ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ связей между уровнем гомоцистеина в обеих группах и некоторыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний показал, что концентрация гомоцистеина прямо пропорционально связана с уровнем общего холестерина и толщиной комплекса интима-медиа (табл. 3).

Таблица 3. Корреляционные связи между факторами риска ССЗ и концентрацией гомоцистеина

Фактор риска	Коэффициент корреляции	P
Общий холестерин	0,35	0,004
Диабет	0,43	0,629
Возраст	0,11	0,54
Индекс массы тела ≥ 25	0,12	0,535
Толщина комплекса интима-медиа	0,59	0,246

На 5-е сутки после операции было проведено повторное определение концентрации гомоцистеина.

В 1-й группе (классическая КЭЭ) концентрация гомоцистеина после операции увеличилась по сравнению с предоперационным уровнем до $18,8 \pm 4,3$ мкмоль/л. Это отличие от дооперационного уровня статистически достоверно ($p < 0,05$).

Во 2-й группе (эверсионная КЭЭ) постоперационная концентрация составила $14,0 \pm 5,8$ мкмоль/л и статистически не отличалась от предоперационной (рис. 3).

Таким образом, в послеоперационный период у пациентов, подвергшихся традиционной КЭЭ, отмечено достоверное увеличение концентрации гомоцистеина в

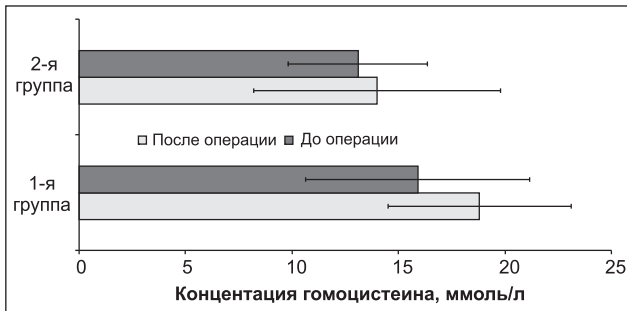


Рисунок 3. Изменение уровня гомоцистеина после оперативного вмешательства

отличие от пациентов после ЭКЭЭ, у которых уровень гомоцистеина остался на прежнем уровне.

Выводы

У пациентов со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий выявляется значительное нарушение функции сосудистого эндотелия, определяемое с помощью функциональных и лабораторных тестов. У 47 (78,3 %) больных со стенозирующим атеросклерозом сонных артерий обнаружено нарушение ЭЗВД. У 56 (93,3 %) пациентов уровень гомоцистеина в плазме был выше 10 ммоль/л.

По результатам теста на ЭЗВД большая выраженность эндотелиальной дисфункции отмечается у пациентов с диффузным атеросклеротическим поражением. Предоперационный уровень гомоцистеина также выше у пациентов, которым была осуществлена эверсионная КЭЭ ($p < 0,05$).

В послеоперационный период отмечается увеличение концентрации гомоцистеина в группе после традиционной КЭЭ ($p < 0,05$) в отличие от группы, где проводилась эверсионная КЭЭ, что, вероятно, связано с реакцией на синтетическую заплату.

У больных атеросклеротическим стенозом сонных артерий различной степени тяжести рекомендуется

проведение анализа степени дисфункции эндотелия сосудов, которая может быть использована в качестве критерия, определяющего осложнения, прогноз и дающего оценку каротидной эндартеректомии.

Список литературы

1. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы // *Внутренняя медицина*. — 2008. — 2(8). — С. 36-41.
2. Бочарова Р.А. Эндотелиальная дисфункция и показатели цитокинового статуса у больных гипертонической болезнью // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. — 2010. — Т. 4, № 9. — С. 36-40.
3. Евтушенко С.К., Филимонов Д.А. Роль гомоцистеина в развитии ишемических инсультов у лиц молодого возраста (обзор литературы и личные наблюдения) // *Международный неврологический журнал*. — 2013. — № 7. — С. 1930.
4. Кремец К.Г. Эндотелиальная дисфункция и ее роль в патогенезе атеросклероза // *Практическая ангиология*. — 2009. — № 7(26). — С. 35-36.
5. Локтионова И.Л., Покровский М.В., Рагулина В.А. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. — 2012. — Т. 17, № 123. — С. 20-31.
6. Мирошниченко И.И., Птицына С.Н., Кузнецова Н.Н., Калмыков Ю.М. Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека // *Российский медицинский журнал*. — 2009. — Т. 17, № 4. — С. 24-28.
7. Davignon J., Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis // *Circulation*. — 2004. — 109. — P. 27-32.
8. Heitsch H., Brovkovich S., Malinski T., Wiemer G. Angiotensin-(1-7)-Stimulated Nitric Oxide and Superoxide Release From Endothelial Cells // *Hypertension*. — 2001. — 37. — P. 72-76.
9. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // *Cardiovasc. J. Afr.* — 2012. — 23(4). — P. 222-231.

Получено 05.08.14 ■

Білоцерківська М.А., Родін Ю.В., Юсупов Р.Ю.
ДУ «ІНВХ ім. В.К. Гусака НАМНУ», м. Донецьк

ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНА ВАЗОДИЛАТАЦІЯ ТА ГОМОЦИСТЕЇН ЯК МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ЗІ СТЕНОТИЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ СОННИХ АРТЕРІЙ

Резюме. З метою поліпшити результати діагностики та хірургічного лікування хворих з атеросклеротичним ураженням сонних артерій була досліджена ендотеліальна дисфункція в пацієнтів із атеросклеротичним стенозом.

Методом діагностики ендотеліальної дисфункції стала оцінка зміни діаметра плечової артерії до та після короткочасної ішемії кінцівки та рівня гомоцистеїну в плазмі.

Об'єкт дослідження: 60 пацієнтів, 30 із яких проводилася стандартна каротидна ендартеректомія, 30 — еверсіонна каротидна ендартеректомія.

Результати та їх обговорення. У 47 (78,3 %) хворих відзначено порушення вазодилатації, у 56 (93,3%) — підвищення концентрації гомоцистеїну. Після класичної каротидної

ендартеректомії концентрація гомоцистеїну статистично значимо зросла з $15,80 \pm 5,26$ до $18,8 \pm 4,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$), після еверсійної — з $13,10 \pm 3,27$ до $14,0 \pm 5,8$ мкмоль/л.

Висновки. За результатами обох тестів більша вираженість ендотеліальної дисфункції відзначається в пацієнтів із дифузною атеросклеротичною поразкою. У післяопераційному періоді в групі після традиційної каротидної ендартеректомії відзначалося зростання концентрації гомоцистеїну на відміну від еверсійної каротидної ендартеректомії.

Ключові слова: атеросклеротичний стеноз, ендотеліальна дисфункція, каротидна ендартеректомія, гомоцистеїн, ендотеліальна вазодилатація.

Belotserkovskaya M.A., Rodin Yu.V., Yusupov R.Yu.

SI «URS named after V.K. Gusak of NAMS of Ukraine», Donetsk, Ukraine

ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATION AND HOMOCYSTEINE AS MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH STENOTIC LESIONS OF CAROTID ARTERIES

Summary. In order to improve the results of diagnosis and surgical treatment of patients with atherosclerotic lesions of carotid arteries we investigated endothelial dysfunction in patients with atherosclerotic stenosis.

A methods for diagnosis of endothelial dysfunction was assessment of changes in brachial artery diameter before and after a short limb ischemia and plasma homocysteine levels.

Object of the study: 60 patients, 30 of which were undergone standard carotid endarterectomy, eversion carotid endarterectomy was performed in other 30 persons.

Results and discussion. 47 (78.3 %) patients had impaired vasodilation, 56 (93.3 %) persons had increased homocysteine concentration.

After classical carotid endarterectomy homocysteine concentration was significantly increased from 15.80 ± 5.26 to 18.8 ± 4.3 $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.05$), after eversion carotid endarterectomy — from 13.10 ± 3.27 to 14.0 ± 5.8 $\mu\text{mol/l}$.

Conclusions. According to the results of both tests more intensive endothelial dysfunction was observed in patients with diffuse atherosclerotic lesions. In the postoperative period, the growth of the homocysteine concentration was observed in the group after classical carotid endarterectomy in comparison with eversion carotid endarterectomy.

Key words: atherosclerotic stenosis, endothelial dysfunction, carotid endarterectomy, homocysteine, endothelium-dependent vasodilation.