

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального
образования «Уральская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»
Министерство здравоохранения Свердловской области
Государственное учреждение здравоохранения
«Свердловская областная больница № 2»
Уральский региональный центр радиационной медицины

На правах рукописи

Бродовская Татьяна Олеговна

**К характеристике эндотелиальной дисфункции и
ремоделирования сердца у ликвидаторов последствий
Чернобыльской аварии, страдающих гипертонической
и ишемической болезнью сердца**

14.00.06 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук Соколова Л.А.

Екатеринбург – 2008

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава I. Литературный обзор.....	9
1.1 Состояние кардиоваскулярной системы у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии.....	9
1.2 Роль эндотелия и его дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний.....	12
1.3 Факторы риска и состояние эндотелия у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.....	15
1.4 Влияние ионизирующего излучения на функцию эндотелия.....	20
1.5 Функция эндотелия и показатели гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.....	24
1.6 Современные представления о методах диагностики функции эндотелия.....	26
1.6.1 Инструментальные методы исследования функции эндотелия.....	26
1.6.2 Лабораторные методы исследования функции эндотелия.....	29
Глава II. Материал и методы исследования.....	31
2.1 Дизайн исследования и принципы формирования исследуемых групп пациентов.....	31
2.2 Методы исследования.....	33
2.2.1. Лабораторные методы исследования.....	33
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	34
2.3 Статистическая обработка.....	38
Глава III. Результаты исследования сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии, страдающих гипертонической болезнью.....	39
3.1. Факторы риска и клинические особенности гипертонической болезни у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.....	39
3.2 Липидный спектр и толщина комплекса интима-медиа у ликвидаторов с гипертонической болезнью.....	41

3.3 Результаты эхокардиографического исследования у ликвидаторов с гипертонической болезнью	44
3.4 Оценка вазомоторной функции эндотелия ЛПА, страдающих гипертонической болезнью	51
3.5 Уровень оксида азота у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии, страдающих гипертонической болезнью	58
3.6 Корреляционные взаимосвязи состояния сердечно-сосудистой системы у ЛПА с ГБ и характеристик ионизирующего излучения.....	60
Глава IV. Результаты исследования сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии, страдающих ишемической болезнью сердца.....	64
4.1. Факторы риска и клинические особенности ишемической болезни сердца у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.....	64
4.2 Липидный спектр и толщина комплекса интима-медиа у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ишемической болезнью сердца.....	66
4.3 Результаты эхокардиографического исследования у ЛПА с ишемической болезнью сердца	68
4.4 Оценка вазомоторной функции эндотелия ликвидаторов последствий аварии, страдающих ИБС	75
4.5 Уровень оксида азота у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии, страдающих ишемической болезнью сердца	81
4.6 Корреляционные взаимосвязи состояния сердечно-сосудистой системы от характеристик ионизирующего излучения в условиях аварии на ЧАЭС	83
Глава V. Обсуждение результатов	86
Выводы.....	93
Практические рекомендации	94
Список литературы	95
Список сокращений	117

Введение

Актуальность темы

Авария на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) явилась крупнейшей в истории атомной энергетики. Объективная оценка ее медицинских, психологических, социальных и экологических последствий - предмет многолетнего изучения специалистов многих стран. В настоящее время Российский государственный медико-дозиметрический регистр содержит индивидуальные медико-дозиметрические данные более чем на 550 тысяч человек, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на ЧАЭС и проживающих на территории РФ, и более чем на 170 тысяч участников ликвидации ее последствий [46]. Несмотря на трудоспособный возраст (48-52 лет) одна треть из них является инвалидами. Уровень заболеваемости патологией системы кровообращения у ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) в 5 раз превышает контрольные общероссийские показатели. Следует отметить раннее развитие данной патологии у этой категории больных. В общей структуре заболеваний, приводящих к инвалидности, на первом месте находятся болезни системы кровообращения (42,2 %), из них наибольшее распространение имеет ишемическая болезнь сердца (ИБС) (58,9 %). На втором месте в структуре болезней сердечно-сосудистой системы стоит гипертоническая болезнь (19,3%), на третьем - вегето-сосудистая дистония (ВСД) - 12,9% [14].

Ведущей причиной смерти в когорте ликвидаторов последствий аварии являются болезни системы кровообращения, среди которых основная роль принадлежит ИБС (59,5%). Удельный вес остальных болезней этого класса (гипертоническая болезнь, цереброваскулярная болезнь др.) колеблется от 11,7 до 13,2% [14, 46].

В настоящее время рассматривается концепция о дисфункции эндотелия, регулирующего равновесие таких процессов как поддержание тонуса и проницаемости сосудов, гемостаза, местного воспаления. По видимому, эндотелиальная дисфункция, в совокупности с имеющимися факторами риска сер-

дечно-сосудистой патологии способствует ее развитию и прогрессированию, и может выступать в качестве предиктора ее неблагоприятного исхода [22,48]. В многочисленных исследованиях показано ее раннее нарушение не только у лиц, страдающих гипертонической болезнью [144] и ишемической болезнью сердца [134,161], но также у клинически здоровых людей, имеющих факторы риска развития этих заболеваний, такие как мужской пол, отягощенная наследственность, курение, дислипидемия, сахарный диабет и другие [66,170,171.]

Эксперименты на животных уже доказали неблагоприятное влияние ионизирующего излучения на структуру и функцию эндотелия [26,130,139]. Вместе с тем, в представленной литературе, исследования последствий воздействия радиации на функцию эндотелия ограничиваются преимущественно малыми сроками наблюдения, например 3 и 6 месяцев после воздействия. К сожалению, длительных проспективных наблюдений подобного типа в литературе не представлено. Немаловажно также, что дозы облучения, во встречающихся в литературе исследованиях, как правило, касаются высоких и средних величин, и не соответствуют облучению, полученному ЛПА, поскольку известно, что дозы ликвидаторов – это диапазон так называемых «малых» доз радиации [10,143]. Между тем некоторые исследования доказывают, что излучение в дозе 0,5 Гр уже способно вызывать в клетках эндотелия длительно сохраняющиеся изменения [8].

Актуальность изучения вопросов отдаленных эффектов радиационного облучения в условиях ЧАЭС на функцию эндотелия и на состояние сердца и сосудов обусловлена высокой заболеваемостью системы органов кровообращения, а также осложнениями, приводящими к инвалидизации и смертности трудоспособного населения, и имеет несомненный научный и практический интерес. Изучение данной проблемы способствует разработке рекомендаций, направленных на повышение качества обследования пациентов, усовершенствование методики динамического наблюдения с целью ранней диагностики, профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования.

Охарактеризовать выраженность эндотелиальной дисфункции и показатели ремоделирования сердца в отдаленном периоде после воздействия ионизирующего излучения у лиц мужского пола среднего возраста, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца – участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС 1986 – 1989 гг.

Задачи исследования:

1. Оценить функцию эндотелия и установить особенности отдаленного воздействия радиации на функциональное состояние сосудистой стенки лабораторно-инструментальными методами.

2. Выявить морфо-функциональные изменения сердца у ликвидаторов последствий аварии по результатам эхокардиографии в сравнении с группой практически здоровых лиц и больных ГБ и ИБС, не подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения.

3. Изучить результаты отдаленного влияния ионизирующего излучения на изменения липидного спектра и комплекса интима-медиа артерий каротидного бассейна.

Научная новизна.

В выполненной работе впервые проведено определение состояния функции эндотелия, степени поражения артерий и характера ремоделирования сердца у лиц с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца, спустя з н а ч и т е л ь н ы й срок (в среднем 20 лет), после воздействия ионизирующего излучения в условиях аварийно-восстановительных работ на Чернобыльской АЭС.

Результаты ультразвукового доплеровского исследования показали снижение вазомоторной функции эндотелия у ликвидаторов последствий аварии, путем корреляционного анализа верифицированы информативные характеристики воздействия радиации, такие как длительность пребывания и паспортизированная доза облучения, позволяющие оценивать прогноз течения сердечно-сосудистых заболеваний.

Выявлены особенности морфо-функционального состояния сердца, установлена взаимосвязь между длительностью пребывания на ЧАЭС и формированием ремоделирования левых камер.

Практическая значимость работы.

Результаты исследования обосновывают необходимость комплексного обследования ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии с использованием ультразвукового, доплеровского методов для оценки состояния сердца и сосудов, а также анализа вазомоторной функции эндотелия, позволяющих объективно оценить вклад радиоактивного воздействия в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии.

Представленные доказательства снижения адаптивной вазомоторной функции эндотелия, а также разработанные нами математические модели, позволяют прогнозировать прогрессирование болезней системы кровообращения и обосновывают необходимость включения данных видов обследования в процесс мониторинга больных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Ионизирующее излучение вносит определенный вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза, протекающего с неблагоприятным липидным профилем и поражением комплекса интима-медиа сосудов каротидного бассейна.
2. Основным вариантом структурно-геометрической перестройки левых камер сердца у ликвидаторов с ГБ является ремоделирование по типу концентрической гипертрофии, в то время как у ликвидаторов с ИБС – смешанная эксцентрическо-концентрическая гипертрофия, сопровождающаяся, в обеих группах, более тяжелым нарушением систолической и диастолической функций, чем у больных, не подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения.
3. У ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии по сравнению с общей популяцией наблюдается снижение вазомоторной функции эндотелия, а также линейных и объемных характеристик системной гемодинамики.

Внедрение результатов исследования.

Принципы комплексного обследования состояния сердечно-сосудистой системы, в том числе показателей функции эндотелия, внедрены в работу врачей – кардиологов и терапевтов Уральского регионального центра радиационной медицины на базе ГУЗ «Свердловская областная больница №2», и учебный процесс кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

Апробация работы.

Основные положения диссертации были доложены на II съезде кардиологов Уральского федерального округа (2007 г.), Итоговой конференции научной сессии Уральской государственной медицинской академии (2006 г.) и Национальном конгрессе терапевтов (2006 г.).

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 15 работ, в том числе 5 публикаций в рецензируемых ВАК изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация содержит 118 страниц машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных наблюдений, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 198 источников литературы, в том числе 148 источников иностранных авторов. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 4 рисунками.

Глава I. Литературный обзор

1.1 Состояние сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии

Авария на ЧАЭС, произошедшая в ночь с 25 на 26 апреля 1986г., явилась самой крупной за всю историю человечества, ранее не сталкивавшегося с проблемами ликвидации такой катастрофы. В результате этой аварии в окружающую среду был выброшен радиоактивный материал, активность которого эквивалентна 6 атомным бомбам, сброшенным на Хиросиму [26]. Чернобыльская катастрофа привела не только к глобальным экологическим последствиям, но и обусловила развитие целого ряда новых направлений медицинских исследований. На протяжении длительного периода после аварии продолжается изучение состояния здоровья лиц, принимавших участие в ликвидации ее последствий. Крупнейшим центром по решению проблем современной радиационной эпидемиологии является Российский государственный медико-дозиметрический регистр (РГМДР). В настоящее время в нем зарегистрировано более 550 тысяч пострадавших, среди которых более 170 тысяч ликвидаторов последствий аварии (ЛПА). Основная база РГМДР содержит медико-дозиметрическую информацию, в том числе в ней хранится более 8 миллионов диагнозов, выявленных в период с 1986 по 2006г.[46].

За весь период наблюдения за состоянием здоровья ликвидаторов последствий аварии выявлено его прогрессирующее ухудшение. Если в 1986-1987гг. доля здоровых ЛПА составляла 95%, то к концу 2003г. всего 2,5%. В структуре заболеваемости одно из лидирующих мест принадлежит болезням системы кровообращения (от 14,45 % в Уральском до 19,94% в Центрально-Черноземном). Наибольшее распространение из них имеет ишемическая болезнь сердца (ИБС) (58,9 %). На втором месте в структуре болезней сердечно-сосудистой системы находится гипертоническая болезнь (ГБ) (19,3%), на третьем - вегето-сосудистая дистония (ВСД) - 12,9%. Сочетание ГБ и ИБС является наиболее частой причиной сердечно-сосудистых катастроф (инфарктов

миокарда, инсульта, сердечной недостаточности). Установлено, что еще до развития ГБ и ИБС выявляются изменения, обусловленные развитием гиперкинетического типа гемодинамики, в основе которых лежат функциональные регуляторные расстройства сосудистого тонуса центрального (гипоталамического) и периферического (изменение чувствительности адренорецепторов) звена [17, 34], в три раза чаще встречающиеся у ликвидаторов, чем в общей популяции [18]. Особенностью кардиальной патологии у ЛПА является ее сочетание с выраженными изменениями психологического статуса личности [17]. Важно отметить, что болезнями системы кровообращения страдают ЛПА трудоспособного возраста, состояние здоровья которых определяет трудовые и экономические ресурсы страны [26].

Особую ценность для прогноза заболеваемости имеет выявленный дозозависимый риск развития ИБС ($ERR/Гр = 0.41$, $95\% CI = [0,05; 0,78]$) и ГБ ($ERR/Гр = 0.36$, $95\% CI = [0.005; 0.71]$), в результате проспективного (с 1986 по 2000 г.г.) исследования когорты ЛПА, состоящей из более чем 61 000 человек. Угрожаемы по развитию болезней системы кровообращения лица, получившие дозу внешнего облучения более 150мГр в течение первых 6 недель после аварии ($ERR = 1.18$, $95\% CI = [1.00; 1.40]$). Кроме того, установлено, что продолжительность пребывания на ЧАЭС, рассматриваемая отдельно от полученных доз, имеет малое влияние на риск ССЗ [190].

Ведущее место в структуре инвалидности также занимают болезни системы кровообращения – 39,2%. Второе и третье места принадлежат патологии нервной системы (28,9%) и психическим заболеваниям (9,3%). Настоящая картина не соответствует структуре инвалидности трудоспособного населения РФ, где первые три позиции занимают болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования, а также травмы и отравления. Основной причиной смерти ЛПА являются болезни сердца и сосудов, удерживающие свою печальную пальму первенства с 1995г. [14, 13, 46] – 33,9%. На втором и третьем местах находятся травмы и отравления (28,8%) и онкологические заболевания (12,5%).

Многочисленные исследования продемонстрировали, что самостоятельным фактором риска развития таких осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, как желудочковые нарушения ритма, ишемия миокарда, застойная сердечная недостаточность и внезапная коронарная смерть, может являться гипертрофия миокарда левого желудочка. По результатам Фрамингемского и Корнельского исследований установлено, что при наличии гипертрофии миокарда левого желудочка риск сердечно-сосудистых осложнений повышается в 2-4 раза независимо от возраста, пола и других факторов риска [58,110,116]. С развитием методики ультразвукового исследования сердца при более глубоком изучении проблемы в научной литературе появился термин «ремоделирование миокарда», в качестве более широкого понятия, а гипертрофия миокарда левого желудочка рассматривается как частный случай ремоделирования структуры сердца. Ключевыми стимулами, приводящими к ремоделированию левых отделов сердца, очевидно, являются дисбаланс нейрогуморальных механизмов, гемодинамические факторы, такие как перегрузка давлением и/или объемом, ишемия миокарда [4].

Воздействие ионизирующего излучения, по данным литературы, может являться дополнительным фактором риска развития и прогрессирования ремоделирования левых камер сердца в отдаленном периоде. Так, установленное Н.А. Метляевой развитие гипертрофии миокарда левого желудочка у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии подтверждается исследованием С.А. Шальной, выявившем достоверное повышение толщины стенок и массы миокарда ЛЖ у ЛПА, страдающих гипертонической болезнью сердца, коррелировавшее с уровнем артериального давления [32,47]. Вместе с тем, В.С. Шерашовым показано не только повышение ММЛЖ и толщины миокарда левого желудочка, но и их динамическое увеличение у ЛПА, указывающее, по мнению автора, на взаимосвязь между прогрессированием морфо-структурных изменений сердца с системной сосудистой патологией этой категории больных [48]. Согласно ряда исследований, дисфункция эндотелия периферических артерий может принимать активное участие в процессах формирования и разви-

тия структурно-геометрических изменений левых отделов сердца за счет формирования реактивного фиброза миокарда левого желудочка [127,181,191], имеющего прогрессивное течение у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии за счет активного необразования коллагена и стромы [97].

Таким образом, внимание к проблеме воздействия радиации на патологию органов кровообращения обусловлено медицинскими, научными, социально-экономическими аспектами. Важность ее оценки диктуется не только широкой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний, но и небольшим опытом человечества в ликвидации последствий подобных техногенных катастроф. Дозо-зависимый риск, угрожающе высокая заболеваемость, смертность и инвалидность ЛПА трудоспособного возраста ставят перед медиками задачи профилактики, раннего выявления и улучшения прогноза кардиоваскулярных заболеваний.

1.2 Роль эндотелия и его дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний

Согласно современным данным, важную роль в инициации и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии играет повреждение внутренней оболочки сосудов, в норме предотвращающей развитие атеросклероза и его осложнений через сложный баланс вазореактивности сосудистой стенки, взаимодействий лейкоцитов и тромбоцитов, стабилизации атеросклеротической бляшки [75, 84, 86].

Эндотелий - это тонкая полупроницаемая мембрана выполняющая ключевую роль в поддержании гомеостаза и непрерывно вырабатывающая огромное количество биологически активных веществ в кровь и окружающие ткани [5]. Поддержание гомеостаза осуществляется путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов: тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); строения сосудов (синтез/ингибирование факторов пролиферации); гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов).

тельных факторов); проницаемости для различных веществ и клеток крови (диффузия, трансцитоз) [70,85,96,125,176,198];

Тонус сосудов и величина местного кровотока определяются балансом между факторами вазодилатации и констрикции. К эндотелиальным факторам релаксации относят оксид азота [60,85,108,131,173,183], простациклин [60, 85], эндотелиальный фактор гиперполяризации [174,175] и некоторые другие. Менее изучены такие факторы вазодилатации как аденомедулин и натрий-уретический петид С типа [106,111,112,113,189]. К числу достаточно изученных констрикторных агентов относятся эндотелины [74,151,169,196], проста-ноиды [175], ренин-ангиотензиновая система [79,80]. Вазоактивными веществами также являются ацетилхолин [172], тромбин, аденозиндифосфат, норадреналин, серотонин [179], брадикинин [141], аденозин [154], субстанция Р [135,153]. Они связываются со специфичными рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, активируя систему вторичных мессенджеров, что в итоге приводит к выработке регуляторных эндотелиальных факторов.

«Ключевой молекулой» в регуляции сосудистого тонуса принято считать оксид азота NO, который синтезируется из L-аргинина с помощью NO-синтазы в сравнительно небольших количествах в течение нескольких секунд после поступления любого стимула, вызывающего повышение концентрации кальция в клетке. В число таких стимулов входят ацетилхолин, брадикинин, ангиотензин II, субстанция Р, кальциевые ионофоры, а также эндогенные вещества, которые образуются при агрегации тромбоцитов в непосредственной близости от эндотелиальной клетки, например, тромбин, АТФ и серотонин. Наиболее важными физиологическими стимулами для активации NO - синтазы являются изменения концентрации кислорода и напряжения сдвига, т.е. смещения крови по отношению к эндотелиальным клеткам [24]. В норме основная роль в регуляции сердечно-сосудистой системы принадлежит эндотелиальной NO - синтазе, которая впервые была обнаружена в эндотелии сосудов, а в дальнейшем - в миокарде, эндокарде, гладких мышцах, надпочечниках, тромбоцитах, нейронах центральной нервной системы, периферических нитрегергических нервах и в неко-

торых других тканях. Синтезированный в эндотелии сосудов NO диффундирует в соседние гладкомышечные клетки и стимулирует там растворимую гуанилатциклазу, что приводит к повышению в клетке уровня цГМФ и активации цГМФ-зависимой протеинкиназы. В результате концентрация кальция в гладкомышечных клетках снижается и происходит расслабление гладких мышц сосудов и вазодилатация. Помимо регуляции моторики сосудов, оксид азота тормозит пролиферацию ГМК, оказывает антиатеросклеротическое действие, поскольку замедляет образование неоинтимы и утолщение стенок сосудов при гиперхолестеринемии [108]. Также NO тормозит агрегацию тромбоцитов синергично с простаглицлином, но, в отличие от простаглицлина, ингибирует адгезию тромбоцитов [183].

Под дисфункцией эндотелия сосудов понимается дисбаланс между вазодилиатирующими и вазоконстрикторными механизмами в сторону вторых, что наиболее отчетливо прослеживается при гипертонии [148, 194]. От степени этого дисбаланса и способности эндотелиоцитов противостоять ему и зависит дальнейшее развитие событий в стенке сосудов. Это наглядно проявляется на примере реперфузии миокарда, которая во многом зависит от способности эндотелия вырабатывать антикоагулянты, эндотелины, NO. Чем слабее антикоагулянтный потенциал эндотелия, тем более неблагоприятный прогноз реперфузии и, напротив, при сохранении способности эндотелия вырабатывать гепарин, активаторы плазминогена, тромбомодулин и другие естественные антикоагулянты, прогноз реперфузии будет более благоприятным. То же можно сказать и в отношении способности эндотелия вырабатывать регуляторы сосудистого тонуса. Преимущественный синтез эндотелинов (чем отличаются склерозированные коронарные артерии), то ухудшает прогноз реперфузии, а если эндотелий сохраняет способность генерировать эндотелий-поляризирующий фактор и NO – прогноз будет более благоприятным [140]. Эта гипотеза подтверждается экспериментально установленным на животных no-reflow феноменом, сопровождающимся в 2-3 раза большим повышением уровня матричной РНК для эндотелина в зонах ишемии миокарда по сравнению с неишеми-

зированной зоной. В то же время, блокада рецепторов к эндотелину сокращает зону инфаркта и предупреждает возникновение аритмий [177].

Патогенетическая роль дисфункции эндотелия значима при ряде наиболее распространенных заболеваний и патологических состояний: артериальной [144,164] и легочной гипертензии [59,105], ишемической болезни сердца [134,138,161], сердечной недостаточности [55,121], дилатационной кардиомиопатии [128], ожирении [57], сахарном диабете [53,193], инсулинорезистентности [68,145] и др. Причем, при атеросклерозе появление дисфункции эндотелия считается начальным этапом его развития или, по крайней мере, маркером наличия атеросклеротических изменений в каком-либо из сосудистых регионов [124, 176]

Итак, эндотелий – это отнюдь не пассивный барьер между органами и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертоническую болезнь, ИБС, ХСН, а также участвует в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, диабете, тромбозе, сепсисе, росте злокачественных опухолей и развитии других заболеваний.

1.3 Факторы риска и состояние эндотелия у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

Доказано, что причинами аномальной функции эндотелия могут быть ишемия/гипоксия тканей [120], возрастные изменения [63], свободнорадикальное повреждение [104,118]; дислиппротеидемия (гиперхолестеринемия) [71,101]; действие цитокинов [16]; гипергомоцистеинемия [166,188]; гипергликемия [122]; артериальная гипертензия [142]; эндогенные интоксикации (почечная, печеночная недостаточность, панкреатит и др.) [12]; экзогенные интоксикации (курение и др.) [66,101]; гипозэстрогенемия в постменопаузе [94,165], радиация [62,129, 159,160].

Возраст является важным фактором развития дисфункции эндотелия. Выявлено, что степень расширения сосудов на инфузию ацетилхолина и пробу с реактивной гиперемией снижается с возрастом [90,93,163]. Один из наиболее активных исследователей эндотелия D. Celermajer (1994), обнаружил, что показатели дилатации плечевых артерий людей без факторов риска атеросклероза в ответ на увеличение кровотока остаются относительно стабильными у мужчин до 40 лет, затем снижаются приблизительно на 0,21% в год, у женщин после 50 лет — на 0,49% в год [63]. Это связано, вероятно, со снижением синтеза NO, при этом увеличивается синтез вазоконстрикторов — продуктов циклооксигеназной реакции. С возрастом снижается и степень расширения сосудов на введение лекарственных препаратов, в частности нитропруссид натрия [164].

По данным литературы, мужской пол является неблагоприятным предиктором развития дисфункции эндотелия. Так у молодых мужчин и женщин без факторов риска атеросклероза показатели реакции сосудистого тонуса в ответ на увеличение кровотока достоверно различаются: увеличение диаметра сосуда значимо выше у женщин [171]. В свою очередь функция эндотелия у женщин зависима от фазы менструального цикла: в менструальную фазу, когда концентрация эстрадиола наименьшая, увеличение диаметра сосуда на изменение кровотока минимально и совпадает с таковым у мужчин, и максимально в фолликулярную фазу [99, 114]. S.Taddei et.al. [165] показали, что функция эндотелия у женщин до 49 лет "ухудшается" соответственно возрасту (расширение периферических артерий в ответ на АХ снижается на 0,5% за год), после 49 лет наблюдается резкое снижение вазодилатации на АХ, после 60 лет эти показатели между мужчинами и женщинами достоверно не различаются.

Курение также отрицательно воздействует на функцию эндотелия. D. Celermajer et al. (1993) установлено, что у молодых курильщиков существует зависимость от дозы связь между ухудшением функции эндотелия и курением — степень расширения сосудов отрицательно коррелировала с количеством выкуриваемых сигарет [66]. Дисфункция эндотелия зависит от длительности и времени пассивного курения. Дилатация плечевых артерий при увеличении

кровотока у бывших курильщиков выше, чем у лиц, продолжающих курить, но все же меньше, чем у некурящих [65].

В литературе описан и такой фактор риска как гипергомоцистеинемия. У пожилых лиц с повышенным уровнем гомоцистеина достоверно выявлена меньшая степень дилатации плечевых артерий при увеличении кровотока по сравнению с обследованными такого же возраста и нормальным уровнем данной аминокислоты. При многофакторном анализе данный показатель стал единственным независимым предиктором нарушенной функции эндотелия [166].

Предполагается, что "системная" дисфункция эндотелия — это начальная стадия атеросклероза или по крайней мере маркер его наличия в каком-либо из сосудистых регионов. Конечно, чтобы определить, какое прогностическое значение в развитии атеросклероза имеет парадоксальная реакция сосудов на эндотелийзависимые стимулы, необходимы длительные проспективные исследования, однако, уже имеющихся на сегодняшний день данных достаточно, чтобы предполагать, что дисфункция эндотелия занимает свое место в сердечно-сосудистом континууме. Существенную роль в снижении вазомоторной функции эндотелия, очевидно, играет дислипидемия. От уровня атерогенных липопротеидов напрямую зависит степень вазоконстрикции. Y. Tsurumi et.al. обнаружил, что наибольшая степень констрикции при введении ингибитора синтеза NO наблюдалась в группе лиц с самым высоким уровнем атерогенных липопротеидов [170]. При этом наблюдается обратная корреляция между вазоконстрикцией и уровнем антиатерогенных ЛПВП - чем выше уровень ЛПВП, тем сохраннее функция эндотелия [197]. У большинства детей с семейными формами гиперхолестеринемии эндотелийзависимая вазодилатация плечевых и бедренных артерий, измеренная ультразвуковым методом, резко снижена или отсутствует [91]. P. Ludmer (1986) одним из первых обнаружил у человека при проведении коронарной ангиографии констрикцию коронарных артерий на участках, пораженных атеросклерозом, при введении ацетилхолина [124]. E. Nabel et.al. (1990) [133], A. Yeung et.al. (1991) [192] показали, что в стенозиро-

ванных коронарных артериях в ответ на увеличение скорости кровотока развивается вазоконстрикция. Она связана со снижением продукции NO, что доказано при интракоронарном введении предшественника оксида азота. У пациентов с доказанным коронарным атеросклерозом нарушение функции эндотелия может наблюдаться и в неизмененных коронарных артериях [102,182].

Изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных артериальной гипертонией, по данным литературы, не однозначны [69,119,136, 137,144,164]. В качестве исследования, не обнаружившего признаков дисфункции эндотелия периферических сосудов, можно привести результаты S. Laurent et.al.(1990) [119], которые не выявили различий в изменении диаметра сосудов между больными АГ и людьми с нормальным АД при создании дистальной ишемии и после реактивной гиперемии. J. Cockcroft et.al. (1994) [69] использовала различные стимулы, вызывающие дилатацию периферических артерий, и также обнаружил сохраненную функцию эндотелия у пациентов с АГ.

Авторы других работ констатировали определенные изменения в сосудодвигательной функции эндотелия у больных ГБ. При помощи ультразвукового метода обнаружено достоверное снижение эндотелиальной регуляции тонуса периферических артерий у пациентов с АГ в сравнении со здоровыми людьми. Отмечена положительная связь между сосудистым сопротивлением периферических сосудов, толщиной стенки сонных артерий и уровнем АД [144]. Поскольку считается, что изменения эндотелиальной функции происходят с возрастом, то у гипертоников эти процессы, вероятно, могут начаться раньше [164]. У пациентов с артериальной гипертонией изменения найдены и в коронарных артериях, в частности отсутствовал адекватный ответ на повышение потребности миокарда в кислороде, несмотря на большее значение "двойного произведения", степень дилатации коронарных сосудов на стимулы снижена по сравнению с таковой у здоровых людей [136,137]. В угнетении процессов эндотелий-зависимого расслабления сосудов у больных ГБ важную роль, возможно, играет абсолютный или относительный дефицит NO, который обусловлен не только снижением активности эндотелиальной NO – синтазы, но и раз-

рушением NO свободными радикалами, а также снижении количества рецепторов ГМК к оксиду азота [24].

Остается дискуссионным вопрос причины столь неоднородных результатов оценки функции эндотелия у больных ГБ. Наиболее вероятным объяснением этому может быть различие в группах обследованных по длительности и выраженности гипертонии [126]. Весьма вероятным представляется, что функция эндотелия не связана напрямую с патогенезом АГ и повреждается вторично. В пользу этой гипотезы свидетельствует то, что в результате эффективного лечения гипертонии восстанавливалась базальная секреция NO: реакция сосудистого тонуса при введении предшественника NO значимо отличалась от таковой у нелеченных гипертоников и приближалась к реакции здоровых людей [61].

Одним из важнейших предположений является определяющая роль дисфункции эндотелия по отношению к развитию различных клинических форм ИБС. Впервые эта идея стала обсуждаться во время изучения вазоспастической формы стенокардии. Интересны результаты работ авторов из Японии. У пациентов с типичной клиникой вазоспастической стенокардии, без ангиографических признаков коронарного атеросклероза в ответ на введение АХ развивалась тотальная или субтотальная окклюзия сосуда, сопровождавшаяся ангинозной болью и изменениями ЭКГ. Вазоконстрикция или отсутствие дилатации наблюдалось у этих же пациентов в ответ на увеличение коронарного кровотока. При введении ингибитора синтетазы оксида азота выявлено снижение базальной и стимулированной секреции NO [117]. По данным E. Okumura et al. (1992) в ответ на инфузию ацетилхолина констрикция стенозированных коронарных артерий значительно более выражена в инфаркт-связанных артериях по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией, не имеющих в анамнезе инфаркта миокарда [138]. В другом крупном исследовании T. Neunteufl et al. (1997) получены строгие доказательства системной дисфункции эндотелия у пациентов с ИБС. Степень дилатации плечевых артерий при реактивной гиперемии была достоверно ниже в группе "коронарного атеросклероза" и корре-

лировала с количеством пораженных сосудов, степенью максимального стеноза, а также с уровнем холестерина [134]. Лица, перенесшие инфаркт миокарда, отличаются повышением периферического сопротивления по сравнению со здоровыми людьми [161]. В генезе ишемии миокарда важную роль, очевидно, играет снижение концентрации эндотелиального оксида азота, ведущее к недостаточной вазодилатации или парадоксальной вазоконстрикции, увеличению констрикторных реакций, усилению агрегации и адгезии тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [24].

Таким образом, анализируя имеющиеся данные литературы можно предположить, что воздействие таких факторов риска, как мужской пол, возраст, курение, а также пониженное содержание оксида азота неблагоприятно влияет на функцию эндотелия и играет важную роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии: атеросклерозе, гипертонической и ишемической болезни сердца.

1.4 Влияние ионизирующего излучения на функцию эндотелия

Высокая частота болезней системы кровообращения и их осложнений у облученных лиц потенцируют изучение маркеров их раннего развития и прогрессирования, одним из которых является функция эндотелия.

По данным литературы существует прямая связь между кардиоваскулярными заболеваниями и облучением по поводу Ходжкинских лимфом (M. Adams, et al., 2004) [51], рака груди (S. Darby, 2003) [72,73]. В когортном исследовании лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии доказана зависимость между кардиоваскулярными заболеваниями и фактом воздействия радиации [187,190]. Анализ заболеваемости ЛПА в исследовании V. Ivanov et.al. (2006) [107] показал дозную зависимость между сердечно-сосудистыми заболеваниями и воздействием радиации у ЛПА, получивших дозу более 150 мГр в сроки менее чем 6 недель.

Имеются данные, что эндотелиальные клетки наиболее радиочувствительны. Облучение крупных артерий, таких как аорта, вызывает прогрессивное развитие атеросклероза. В венах крупного и среднего размеров обнаруживаются такие же изменения, как и в артериях, но в меньшей степени [33]. На ранних стадиях, как правило, увеличиваются проницаемость сосудов и кровотока. Типичным для эндотелия считаются микровезикуляризация, вакуолиозация и ульцерация [1]. Через несколько месяцев вслед за этим наступают дегенерация эндотелиальных клеток, утолщение базальной мембраны и постепенный склероз. В субинтимальном слое гладкомышечных клеток (ГМК) найдены цитологические изменения, указывающие на дистрофию, уплотнение цитоплазмы и хроматина, увеличение содержания коллагеновых волокон. В число типичных поздних изменений сосудов входят очаговая пролиферация эндотелия, утолщение базальной мембраны, пропитывание стенок белками плазмы и их замещение коллагеном, и, как следствие, сужение просвета и уменьшение кровотока. При более глубоком повреждении ГМК возможно значительное угнетение сократительных свойств мышечного слоя. Хотя описанные изменения не являются эксклюзивными для радиационного повреждения, они неотличимы от спонтанного атероматоза [82,83]. Особенностью формирования радиационных поражений является преимущественное нарушение дистальных отделов сосудистого русла, прежде всего капилляров, венул и артериол. Радиационное повреждение клеток эндотелия, по видимому, делает их более чувствительными к дальнейшему воздействию инфекции, стресса. Помимо прямого повреждения эндотелия выделяют другие факторы, такие как цитокины, факторы роста, которые ответственны за повреждение в соседних с эндотелием тканях. Они индуцируют повреждение расположенных рядом клеток, и, например, стимулируют пролиферацию соединительнотканых элементов [89,97,98,115,180,186].

Таким образом, согласно современным взглядам, поздние радиационные эффекты обусловлены не только повреждением эндотелия, но и таких клеток, как макрофаги, тромбоциты, моноциты и другие.

Пострадиационные морфологические изменения известны и их наличие не вызывает сомнений, но данные литературы о влиянии облучения на функцию эндотелия противоречивы [26,54,103,109,130,132,139,146,158]. J. Menendez et al. (1998) в эксперименте на крысах доказал снижение функции эндотелия у облученных животных по сравнению с контрольной группой, сразу после облучения и через 6 месяцев после воздействия [130]. В другом эксперименте на свиньях показано достоверное снижение релаксации коронарных сосудов в ответ на введение субстанции Р и выраженный спазм на стимуляцию простагландином F2 альфа через 1 месяц после эндоваскулярного облучения коронарных сосудов [109]. Была также снижена эндотелий-зависимая дилатация ушных артерий у кроликов, облученных однократно дозой 45 Грей [146], и уровень NO у кроликов, получавших облучение предстательной железы [158]. Группой корейских ученых доказано снижение эндотелий-зависимой вазодилатации сегментов аорты и уровня фактора фон Виллебранда *in vitro* у 40 крыс, облученных однократно в дозе 10 Грей [139]. Г.М. Чоботько [26] облучая кроликов в дозе 5 Гр, получил снижение реактивности на ацетилхолин на 26% и на нитроглицерин 11,3% в сравнении с контрольной группой. Такие изменения в условиях гамма облучения могут свидетельствовать о снижении синтеза эндотелий-зависимого фактора релаксации (ЭЗФР). В то же время, реактивность сосудистой стенки на эндотелий-независимый стимул – нитроглицерин – также может существенно снижаться. Так как ЭЗФР и нитроглицерин имеют один и тот же механизм действия, не исключена возможность снижения чувствительности гладкомышечных клеток к ЭЗФР. Подтверждением этой возможности может служить факт уменьшения реакции на нитроглицерин. Таким образом, не исключено изменение функциональных свойств *tunica media* [26,38,39,]

С другой стороны, M. Mosseria et al. облучал 3 группы крыс, по 12 особей в каждой группе, наружным способом, в дозе 1 Грей, с последующей оценкой вазореактивности грудной аорты *in vitro*. У каждой крысы брались по 4 сегмента аорты, сравнивались с контрольной группой. Всего оценивалось 192 сегмента аорты. Показано повышение релаксации облученной грудной аорты в ответ

на инфузию ацетилхолина сразу после облучения, через месяц после воздействия эффект угасал, в то время как эндотелий-независимая дилатация не отличалась от контрольной группы [132].

По данным S. Hofme et. al., функцию эндотелия оценивали методом коронароангиографии на фоне инфузии ацетилхолина непосредственно после воздействия и через 6 месяцев после облучения, у 8 пациентов после стентирования и баллонной ангиопластики, с последующим интракоронарным облучением. Группу сравнения составили 7 стентированных пациентов, не подвергавшихся интракоронарному облучению. Различий между исходной дилатацией до облучения и после, а также с контрольной группой выявлено не было [103]. В другом исследовании, эндотелий-зависимая вазодилатация была достоверно ниже на облученных артериях в сравнениями с необлученными сосудами контрлатеральной стороны и контрольной группой, а эндотелий-независимая дилатация была выше [54] у 16 женщин, облученных по поводу рака груди, через 3 года после воздействия. В исследовании [160] *in vitro*, была понижена функция эндотелия и содержание NO в сонных артериях от 4 до 6 недель после воздействия радиации. Среди механизмов, ведущим к дисфункции эндотелия, ведущим признается селективное ингибирование радиацией синтеза NO [155].

Заметим, что длительных проспективных наблюдений отдаленного влияния ионизирующего излучения на функцию эндотелия пока в литературе не представлено. Немаловажно, что дозы облучения во встречающихся в литературе исследованиях высокие и средние, и не соответствуют дозам, полученным ЛПА, поскольку известно, что дозы ликвидаторов относятся к диапазону так называемых «малых» доз [10,143]. Различия в полученных данных можно объяснить недостаточным количеством наблюдений, неоднородностью групп сравнения, различиями *in vitro* и *in vivo*, а также наличием факторов риска при наборе групп сравнения. Кроме того, важно отметить, что исследования отдаленных последствий радиации на функцию эндотелия ограничиваются малыми сроками наблюдения, например 3 и 6 мес. после воздействия.

Таким образом, литературные данные подтверждают связь между воздействием радиации и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако, несмотря на известный механизм повреждения структуры эндотелия, особенности влияния радиации на функцию tunica intima изучены недостаточно, как в экспериментах на животных, но и в исследованиях на людях. Более того, требуют уточнения отдаленные эффекты воздействия и связь дозы ионизирующего излучения с функцией эндотелия. Проблема воздействия радиационного излучения в диапазоне малых доз на сердечно-сосудистую систему и функцию эндотелия требует дальнейших исследований и, несомненно, представляет большой научный, медицинский и социальный интерес.

1.5 Функция эндотелия и показатели гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Актуальность вопроса изучения отдаленного воздействия ИИ в условиях аварийно-восстановительных работ на ЧАЭС на функцию внутренней оболочки сосудов обусловлена важной ролью эндотелия в инициации и прогрессировании процессов сердечно-сосудистого континуума. В результате анализа данных литературы мы обнаружили небольшое количество подобных исследований, которые, тем не менее, позволяют предполагать отсроченное неблагоприятное влияние радиационного облучения и развитие функциональной ангиопатии у ликвидаторов последствий аварии.

По данным наблюдений [40] и оценки вазомоторной функции эндотелия методом дуплексного сканирования у 84 ЛПА выявлена тенденция к снижению относительных показателей прироста диаметра плечевой артерии в результате проведенной пробы с реактивной гиперемией. Подобная тенденция сохранялась при измерениях на 60 и 90 с после декомпрессии. Через 5 минут после прекращения пробы степень изменения диаметра (в виде положительного прироста) в группах сравнения оказалась одинаковой. Данные Н.И. Давыдовой, оценивавшей функцию эндотелия лабораторным методом [11], под-

тверждают ее нарушение в отдаленном периоде наблюдений у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии.

Представляет интерес оценка кровотока. В исследованиях [41, 42] установлено снижение абсолютных показателей линейного кровотока и пульсационного индекса, характеризующего упруго-эластические свойства сосудов. Подобные изменения могут объясняться первичными структурными повреждениями стенки сосудов в ответ на действие ИИ. Наряду с доказанным развитием дегенеративных изменений эндотелиоцитов, приводящее к пролиферации соединительной ткани, не исключена возможность поражения мелких сосудов системы *vasa vasorum*. В исследовании [40] степень выраженности первичной реакции на гипоперфузионную пробу у ЛПА оказалась выше, чем у лиц контрольной группы. Данная тенденция сохранялась и через 60 с после декомпрессии. Однако при следующем динамическом измерении этого параметра у лиц контрольной группы сохранялась положительная направленность изменения этой величины, в то время как у ЛПА отмечено выраженное снижение величины максимальной конечной диастолической скорости по сравнению с исходной величиной параметра. Величина усредненной по времени максимальной скорости кровотока у ликвидаторов меняется аналогичным образом при обратном характере изменений данного параметра у лиц контрольной группы. Достаточно значительной является степень изменения величины времени ускорения у лиц контрольной группы по сравнению с ЛПА при первичном измерении через 30 с после окончания пробы. Поскольку гипоперфузионная проба приводит к временной ишемии дистальных отделов конечности, то при прекращении компрессии система магистральных сосудов стремится как можно быстрее восстановить адекватное кровоснабжение ее в объеме, соответствующем первоначальному, в связи с этим временно возрастает скорость распространения пульсовой волны давления и кровотока, количественным отображением которой является время ускорения. При этом более низкие параметры времени ускорения у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии являются следствием снижения ло-

кальных метаболических потребностей периферических тканей на фоне генерализованной радиационной ангиопатии. Кроме того, динамика показателей максимальной конечной диастолической скорости кровотока и усредненной по времени максимальной скорости кровотока, вероятно, связана с различным фоновым состоянием тонуса дистального русла, имеющейся тенденцией к его повышению у обследованных ЛПА в связи с длительным стажем артериальной гипертензии, приводящей к монотипной реакции дистального сосудистого русла в виде периферического вазоспазма различной степени выраженности.

Таким образом, нарушение вазомоторной функции эндотелия, распространенная радиационная ангиопатия, разнонаправленные изменения показателей кровотока, свидетельствуют о возможном истощении регуляции гемодинамики, что приводит, на фоне длительного стажа сердечно-сосудистых заболеваний, к утяжелению прогноза и снижению качества жизни.

1.6 Современные представления о методах диагностики функции эндотелия

Важная роль дисфункции эндотелия в развитии кардиоваскулярных заболеваний, разнообразие факторов риска ставят перед исследователями проблему своевременного ее выявления и оценки. Описанные в литературе способы диагностики функции эндотелия можно разделить на лабораторные и инструментальные методы.

1.6.1 Инструментальные методы исследования функции эндотелия

Принцип инструментальных методик клинической оценки сосудодвигательной функции эндотелия можно представить как измерение действия эндотелий-зависимого стимула (фармакологического или механического) на диаметр сосуда и/или кровотоков по нему. Из фармакологических стимулов обычно используют ацетилхолин, из механических — временную окклюзию сосуда с

измерением реакции крупного сосуда на реактивную гиперемия [44]. Действие стимулов изучается инвазивно во время прямой ангиографической (чаще всего коронарной) и неинвазивно – методом ультразвуковой визуализации. Кровоток измеряют доплерографически, в том числе внутрисосудистыми датчиками.

К инвазивным методам относится проба с ацетилхолином при коронарографии. После катетеризации коронарных артерий и оценки исходных ангиограмм, интраартериально вводится раствор АХ в последовательно нарастающих дозах (до создания локальных концентраций от 10^{-6} до 10^{-8} моль/л) со скоростью 0,8 — 1,0 мл/мин [192, 92]. В таких концентрациях препарат использовался в экспериментах *in vitro*, где было доказано его опосредованное эндотелием действие. После введения каждой дозы измеряется диаметр сосуда в выбранных, согласно цели исследования, сегментах и определенных проекциях [92,192]. При одном из вариантов пробы скорость и объем кровотока в коронарных артериях исследуют доплеровским датчиком, расположенным на кончике интракоронарного катетера [133]. Он может выявить также начальные признаки атеросклероза в виде утолщения интимы еще до появления ангиографически значимых сужений. При повреждении эндотелия (атеросклероз, диссекция, интоксикация и др.) его реакция на ацетилхолин извращается: вазодилатация недостаточная или вместо релаксации наблюдается вазоконстрикция. К преимуществам данного метода относят прямую количественную оценку функции эндотелия, возможность съемки дозозависимых эффектов в ответ на инфузию агонистов и антагонистов. Существенными недостатками являются инвазивность, дороговизна и риски, связанные с проведением коронарной ангиографии (инсульт, инфаркт миокарда, инфицирование и другие).

Существуют инвазивные исследования кровотока резистивных сосудов локтевой ямки с использованием веноокклюзионной плетизмографии с инфузией эндотелий-зависимых агонистов в плечевую артерию. Достоинствами метода являются большая доступность исследуемых артерий. Как и исследования коронарного кровотока, этот метод позволяет исследователям оценивать дозо-

зависимые реакции и использовать специфические агонисты и антагонисты. Минусами метода являются инвазивность и возможность повреждения срединного нерва [184].

Описанные методики предполагают катетеризацию артерий и это ограничивает их широкое применение в крупных исследованиях и будущих клинических исследованиях.

Неинвазивные методы оценки функции эндотелия периферических артерий основаны на измерении диаметра сосуда и периферического сосудистого сопротивления. Реактивность периферических сосудов изучается при создании условий, имитирующих физическую и эмоциональную нагрузку.

Для клинической оценки функции эндотелия применяется классическая методика и ряд ее модификаций [15,25,40,64,66,123], в том числе, предложенная D. Celermajer et al. [64], отличающихся точками локации артерии. Классическая проба с реактивной гиперемией предусматривает локацию артерии ниже места окклюзии манжетой сфигмоманометра, тогда как D.Celermajer модифицировал пробу, устанавливая ультразвуковой датчик выше места окклюзии. В эксперименте по сопоставлению результатов функциональных проб Марцинкевич Г.И и соавт. доказали отсутствие принципиального значения места окклюзии и локации исследуемой артерии. [25]. Моделью, на которой проводят измерения, как правило, служит плечевая артерия, так как доказана связь между изменениями функции эндотелия этой артерии и атеросклерозом коронарных артерий [52, 167]. Оценивается диаметр сосуда [67], после воздействия эндотелий-зависимых и независимых стимулов [12,15,40,178].

Методика исследования эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии с использованием ультразвука высокого разрешения считается «золотым стандартом» диагностики дисфункции эндотелия [184]. Она обладает рядом преимуществ: проста в исполнении, неинвазивна, высокоинформативна и легко воспроизводима [19]. Недостатками метода являются вариабельность измерений, высокая операторо-зависимость [184].

1.6.2 Лабораторные методы исследования функции эндотелия

Методы лабораторного определения выраженности эндотелиальной дисфункции основаны на оценке содержания в крови различных образующихся в эндотелии веществ [35]. В настоящее время существуют методики определения в крови практически всех этих веществ. Однако эти показатели имеют разную диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров дисфункции эндотелия образуется и в других клетках. Так, очень высокой степенью специфичности обладают следующие показатели: десквамированные эндотелиоциты; Е-селектин; тромбомодулин; рецепторы к протеину С; аннексин-II; простациклин; тканевой активатор плазминогена. Высокая степень специфичности характерна для следующих маркеров ЭД: оксид азота, Р-селектин; фактор Виллебранда; ингибитор тканевого фактора; протеин S.

Методом косвенной оценки состояния эндотелия является исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам относятся: гиперхолестеринемия (уровень ЛПНП, ЛПОНП); гипергомоцистеинемия; липопротеин (а); ксантинооксидаза; цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-8, α -ФНО и др.).

Таким образом, проводимые исследования функционального состояния эндотелия имеют важное практическое значение в оценке предрасполагающих факторов, диагностике ранних и латентных стадий сердечно-сосудистых заболеваний и определении их прогноза. Более точные инструментальные исследования функционального состояния эндотелия и лабораторные методы определения маркеров повреждения эндотелиоцитов являются перспективным направлением дальнейших исследований в медицине.

Анализируя представленные в литературе сведения, можно предположить, что эндотелий является важным паракринным органом, синтезирующим такие субстанции как оксид азота, факторы роста, простаглицлины и тромбоксаны, и выполняет роль регулятора тонуса, строения, проницаемости сосудов. Снижение его функции может являться неблагоприятным предиктором прогрессирования кардиоваскулярной патологии. Установлено отрицательное влияние факторов риска, таких как мужской пол, возраст, курение, дислипидемия на морфо-функциональные характеристики эндотелия. Воздействие ионизирующего излучения, вероятно, является одним из звеньев патогенеза кардиоваскулярной патологии и неблагоприятно сказывается на состоянии внутренней оболочки сосудов. Вместе с тем, представленные в литературе данные относительно изменений функции эндотелия у облученных лиц разноречивы и требуют дальнейших уточнений. Актуальность проблемы изучения отдаленного воздействия ионизирующего излучения в условиях аварийно-восстановительных работ на ЧАЭС на функцию эндотелия и состояние сердечно-сосудистой системы обусловлена сравнительно небольшим количеством наблюдений, описанных в литературе, отсутствием когортных исследований в отдаленном периоде после воздействия ионизирующего излучения, воздействием особых малых доз радиации, а также высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью от болезней системы кровообращения у ЛПА.

Глава II. Материал и методы исследования

2.1 Дизайн исследования и принципы формирования исследуемых групп пациентов

Настоящая работа выполнялась в Уральском региональном центре радиационной медицины на базе ГУЗ «Свердловская областная больница №2», в 2004 – 2007 гг.

В соответствии с целью и в зависимости от поставленных задач в исследование были включены 146 мужчин. Среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, была выделена группа лиц, страдающих ишемической болезнью сердца - 30 человек и гипертонической болезнью - группа 30 человек. Отбор пациентов для обследования осуществлялся по данным Российского государственного медико-дозиметрического регистра в период с 10.2004 по 06.2005. На момент участия в аварийно-восстановительных работах на ЧАЭС обследованные, по данным анамнеза и медицинской документации, были практически здоровы. Все пациенты участвовали в ликвидации последствий аварии в период с 1986 г. по 1989г. Средняя официально документированная доза ЛПА составила 9 (5; 10) сГр.

Группы пациентов без контакта с радиоактивным излучением и другими профессиональными вредностями составили 33 человека с ишемической болезнью сердца и 32 пациента с гипертонической болезнью. Группы сравнения формировались в тот же период времени среди лиц, находящихся на динамическом наблюдении терапевтов. Контрольная группа формировалась целенаправленно из 21 здорового добровольца, согласно критериям ВОЗ.

Все группы сопоставимы по полу (мужской пол), возрасту (40-55 лет) и проживанию в одной местности. Кроме того, клинические группы больных сопоставимы по степени тяжести изучаемой сердечно-сосудистой патологии.

Диагноз ГБ устанавливался в соответствии с Российскими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, (второй пересмотр) 2005г. [36].

Критериями включения являлись:

1. I-II стадия по классификации Мясникова Л.А.
2. I-III степень по классификации ВОЗ/МОАГ 1999г.
3. I-IV риск по шкале Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2005

В соответствии с рекомендациями и нормативами: Guidelines Management of Stable Angina Pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology 2006, [95] верифицировался диагноз ишемической болезни сердца.

Критерии включения в группу больных ишемической болезнью сердца:

1. стабильная стенокардия напряжения I-III фк по классификации Канадской ассоциации кардиологов
2. постинфарктный кардиосклероз

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. лица женского пола
2. возраст менее 37 и более 57 лет
3. индекс массы тела более 30,0 (ожирение I-III степени по классификации ВОЗ, 1997)
4. острый коронарный синдром в течение ДВУХ предшествующих месяцев
5. недостаточность кровообращения 3 - 4 функционального класса по NYHA
6. нарушения ритма (атриовентрикулярные и синоатриальные блокады 2-3 степени, суправентрикулярная тахикардия, спаренная, групповая и ранняя желудочковая экстрасистолия)
7. сахарный диабет I и II типа
8. диффузные болезни соединительной ткани
9. хроническая почечная недостаточность любой степени тяжести

10. хронические обструктивные болезни легких и бронхиальная астма любой степени тяжести
11. новообразования
12. тромбоэмболии легочной артерии и ишемический инсульт в анамнезе

Наиболее часто используемыми гипотензивными препаратами у ЛПА являлись: эналаприл из группы ингибиторов АПФ, метопролол из группы БАБ, гидрохлортиазид из группы диуретиков. Важно отметить, что практически все получаемые препараты относятся к льготному списку.

Нами установлено, что ЛПА, значимо чаще принимали ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и диуретики, чем больные, не контактировавшие с радиацией ($p < 0.05$).

2.2 Методы исследования

Исследования проводились с письменного добровольного согласия пациентов, в соответствии с принятыми этическими нормами.

2.2.1. Лабораторные методы исследования

Оценка липидного спектра включала определение уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности и выполнялась на биохимическом полуавтоматическом фотометре с проточной кюветой 5010 (производитель Robert Rieli, Германия, 2005г.). Для исследования использовались наборы реагентов Bioson (Германия). Дополнительно рассчитывался коэффициент атерогенности по формуле А.Н.Климова:

$$КА = \frac{ОХС - ЛПВП}{ЛПВП}$$

Определение уровня С - реактивного протеина проводилось полуколичественным методом латекс-агглютинации с использованием наборов Spinreact (Испания).

Совместно с Центральной научно-исследовательской лабораторией ГОУ ВПО УГМА Росздрава (заведующий - профессор В.В. Базарный) нами оцени-

вался уровень оксида азота NO у 20 ЛПА, страдающих гипертонической болезнью и 20 ЛПА с ИБС, непрямым фотометрическим методом, основанным на определении стабильных метаболитов NO – нитрита и нитрата в реакции Грисса. Для восстановления нитрата до нитрита применяли инкубацию с кадмием [9].

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Эхокардиографическое исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Ассоциации американских кардиологов (1987 г.), Американской ассоциации эхокардиографии (ASE) [147] на аппарате Sonoline G60 S, Siemens, USA, 2003 г., датчиком с частотой 3,75 МГц и включало исследования в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка на уровне створок митрального клапана, исследование из апикального доступа с получением четырехкамерного и двухкамерного изображения сердца. Оценка трансмитрального потока проводилась в режиме импульсного доплера по стандартной методике [147]. Все полученные значения усреднялись по трем последовательным сердечным циклам для исключения влияния фаз дыхания. Для уменьшения индивидуальных различий при сравнении ряда показателей у различных пациентов производилась коррекция к площади поверхности тела, которая определялась с учетом значений роста и веса пациентов по нормограмме Дюбуа. Таким образом, в диссертации часть показателей представлена в виде индексов.

Исследуемые эхокардиографические параметры были разделены на следующие группы: структурно-геометрические показатели, показатели систолической и диастолической функций.

К структурно-геометрическим показателям относились следующие:

- конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ), (см);
- конечно-систолический размер левого желудочка (КСР), (см);
- конечно-диастолический объем (КДО), (мл);
- толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП диаст), (см);
- толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ диаст), (см);

- относительная толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
(ОТ МЖП=2×ТМЖП диаст / КДР ЛЖ);
- относительная толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
(ОТ ЗСЛЖ=2×ТЗСЛЖ диаст / КДР ЛЖ);
- относительная толщина стенки левого желудочка [5]
(ОТС = (ТМЖП диаст+ТЗСЛЖ диаст) / КДР ЛЖ);

за повышение ОТС принимались значения 0,45 и более:

- масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась с помощью формулы R.Devereux и соавторов [76,77,78]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖП диаст} + \text{ТЗСЛЖ диаст} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6.$$

ММЛЖ считалась нормальной при значениях менее 215г;

У пациентов с критическим или превышающим нормальные значением показателя ИММЛЖ проводилось распределение на концентрический и эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка по рекомендациям A.Ganau [87, 88]. Если значение ОТС превышало 0,45, то структурно-геометрическую перестройку относили к концентрическому типу гипертрофии левого желудочка, если значение ОТС было менее 0,45 – к эксцентрическому типу гипертрофии.

Систолическую функцию миокарда левого желудочка мы оценивали по следующим показателям:

- конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО), (мл);
 - конечно-систолический объем левого желудочка, (мл);
 - фракция выброса левого желудочка в систолу (ФВ), (%), рассчитываемая по Teichholz и Simpson;
 - ударный объем (УО), (мл);
 - конечно-систолический миокардиальный стресс (КСМС), (дин/см²), характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки левого желудочка, который рассчитывался по методу R.Devereux [78]:
- $$\text{КСМС} = (0,98 \times (0,334 \times \text{КСР} \times \text{САД}) / \text{ТЗСЛЖ сист} \times (1 + \text{ТЗСЛЖ сист} / \text{КСР}) - 2) \times 10;$$

Для оценки диастолического наполнения левого желудочка регистрировался трансмитральный поток. Оценка трансмитрального кровотока проводилась в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Из параметров, характеризующих диастолическую функцию, рассматривались следующие:

- пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость E), (м/с);
- пиковая скорость поздне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость A), (м/с);
- интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (интеграл E), (м);
- интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (интеграл A), (м);
- общий интеграл трансмитрального потока (общий интеграл), (ед.);
- конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка (КДД) (мм.рт.ст.) рассчитывали по уравнению Th.Stork и соавторов [157]:

$$\text{КДД} = 1,06 + 15,15 \times \frac{\text{интеграл A}}{\text{интеграл E}};$$
- конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка (КДНС) (дин/см²) определяли по уравнению Лапласа [81]:

$$\text{КДНС} = \text{КДД} \times \text{КДР} / 4 \times \text{ТЗСЛЖ диаст.}$$

Для оценки степени искажения диастолического наполнения отдельно проводился анализ показателей активной релаксации и жесткости левого желудочка. Фаза активной реакции оценивалась по следующим показателям: пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость E), (м/с); интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения (интеграл E), (м). К показателям жесткости относили показатели, характеризующие позднее диастолическое наполнение левого желудочка: пиковая скорость поздне-диастолического наполнения (скорость A), (м/с); интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения (интеграл A), (м); КДД; КДНС [49].

Для клинической оценки функции эндотелия использовалась классическая методика [15]. Исследование проводилось утром, натощак, в положении больного на спине после 10-15 минутного отдыха. В случае назначения больным нитратов пропускался утренний прием препаратов для обеспечения 12-часового перерыва. Противопоказаниями к проведению исследования служили: систолическое давление более 170 мм. рт. ст., массивные гематомы в области локтевого сгиба, другие кожные изменения. Исследования также не проводились у больных с мерцательной аритмией. На плечо накладывалась манжета сфигмоманометра. Для измерения диаметра сосуда использовался линейный датчик с частотой 7,5 МГц, снабженный доплеровской функцией. Изображение оценивалось в одно- и двухмерном режимах. Датчик располагали в продольном направлении ниже места наложения манжеты, на 2 - 10 см выше локтевой ямки. Определялся базальный диаметр сосуда как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику сигналом. Стимулом, вызывающим реактивную гиперемия в плечевой артерии являлась пятиминутная компрессия сосуда, достигавшаяся нагнетанием в манжету давления, на 50 мм.рт.ст. превышающего систолическое АД, измеренное до начала проведения теста. После быстрого снижения давления в манжете, в изучаемом сегменте артерии проводились измерения диаметра на 30, 60 и 90 секунде и 5 минуте после реперфузии, в фазу диастолы.

Изучалась эндотелий-независимая вазодилатация в пробе с нитроглицерином. После возвращения диаметра артерии к исходному (приблизительно через 7 - 10 минут) пациент сублингвально получал дозу нитроглицерина (0.4 мг). Диаметр артерии измерялся на 1, 2, 3, 4 и 5-й минуте пробы.

Реакция на усиление кровотока рассчитывалась как разница диаметров на фоне реактивной гиперемии и исходного, реакция на нитроглицерин — как разницу диаметров на 2-3-й минуте после приема и исходного, выраженные в процентах. Нормальной реакцией считалась дилатация артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10% от исходного диаметра, меньшее ее значение или вазоконстрикция считались патологическими и свидетельствовали о

снижении вазомоторной функции эндотелия. Одновременно оценивалась усредненная по времени средняя скорость кровотока. Величина объемной скорости кровотока вычислялась как произведение площади поперечного сечения сосуда на усредненную по времени среднюю скорость кровотока [22].

2.3 Статистическая обработка

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ “Statistica 6.0” в операционной среде Windows XP. Нормальность распределений оценивалась графически (графики частотного распределения) и тестом Шапиро-Уилка. В случае подтверждения нормальности распределений дальнейшие расчеты производились с помощью критерия Стьюдента, результаты представлены в виде среднего арифметического показателя, стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Ненормально распределенные данные анализировались с помощью критерия Манна-Уитни при сравнении двух групп и критерия Крускала-Уоллиса при множественном сравнении, и представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент корреляции Спирмана для нормально распределенных выборок, и коэффициент ранговой корреляции Пирсона в случае ненормального распределения. Для оценки значимости различий долей (процентов) применяли критерий χ^2 -квадрат. Математическое моделирование с целью расчета ожидаемых показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы в зависимости от полученной дозы облучения и длительности пребывания на Чернобыльской атомной станции осуществлялось с использованием метода регрессионного анализа. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

Глава III. Результаты исследования сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии, страдающих гипертонической болезнью

Одно из лидирующих мест в структуре болезней системы кровообращения ЛПА занимает гипертоническая болезнь. Актуальность проблемы ее раннего выявления, лечения и профилактики обусловлена снижением качества жизни больных, высоким риском осложнений, приводящих к инвалидизации и смерти.

3.1. Факторы риска и клинические особенности гипертонической болезни у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС

Большое значение для оценки состояния сердечно-сосудистой системы имеет наличие или отсутствие сопутствующих факторов риска, уровень артериального давления.

Основная характеристика исследуемых групп представлена в таблице №1.

Табл.1

Сравнение факторов риска пациентов с ГБ, контактировавших с радиацией и без нее, и лиц контрольной группы

Показатель	Группа контроля n=21	ГБ n=32	ГБ у ЛПА n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Возраст, лет	50,0 ± 4,6	49,7 ± 3,9	51,9 ± 2,8	0,3	0,06	0,06
Индекс массы тела, кг/м ²	25,5 ± 2,6	27,1 ± 2,2	26,4 ± 3,5	0,08	0,7	0,5
Курящие, %	11 (52,4%)	18 (56,3%)	15 (50%)	0,9	0,8	0,6
Стаж курения, лет	10,4 ± 9,5	15,2 ± 11,2	11,3 ± 10,3	0,7	0,7	0,1

Интенсивность курения, пачек/день	0,44 ± 0,4	0,65 ± 0,48	0,45 ± 0,36	0,7	0,9	0,1
Отягощенный анамнез, %	10 (47,6%)	13 (40,6%)	11 (36,7%)	0,3	0,4	0,3
Повышение СРП, %	2 (4,8%)	2 (6,3%)	1 (3,3%)	0,7	0,4	0,6

По основным факторам риска: возрасту, отягощенному сердечно-сосудистому анамнезу, стажу и интенсивности курения, индексу массы тела, уровню С-реактивного белка обе обследованные клинические группы сопоставимы между собой и со здоровыми лицами.

Отмечена следующая структура субъективных клинических проявлений поражения периферического звена кровообращения: похолодание верхних конечностей у 9 (30%) ЛПА, перемежающаяся хромота у 5 (16,7%) ЛПА, онемение и покалывание дистальных отделов конечностей у 11 (36,7%) ЛПА. Снижение пульсации *a. radialis et a. tibialis posterior* определялось у 4 (13,3%) ЛПА. В то же время ни один из обследованных пациентов с ГБ, не контактировавших с радиацией и контроля не предъявлял аналогичных жалоб.

По данным физикального обследования сердечно-сосудистой системы выявлено: расширение границ сердца влево у 24 (80%) ЛПА и 10 (31,3%) необлученных пациентов с ГБ, систолический шум у 5 (16,7%) ЛПА и 3 (9,4%) больных ГБ без контакта с радиацией, акцент II тона над аортой в 22 (73,3%) случаях у ЛПА и 9 (28,1%) лиц группы больных ГБ, не подвергавшихся воздействию ИИ. При измерении артериального давления на обеих верхних конечностях получены следующие результаты (табл.2).

Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений у ЛПА с ГБ и больных ГБ, не контактировавших с радиацией

Признак	ГБ у ЛПА n=30	ГБ n=32	P
САД справа, мм.рт.ст.	137,7 ± 14,9	132,0 ± 11,4	0,06
ДАД справа, мм.рт.ст	86,3 ± 11,9	87,3 ± 9,8	0,5
САД слева, мм.рт.ст.	137,8 ± 13,8	132,8 ± 12,6	0,6
ДАД слева, мм.рт.ст	88,1 ± 10,0	86,5 ± 10,3	0,1
ЧСС, ударов/мин	74,1 ± 12,5	72,8 ± 8,3	0,1

Среди больных ГБ, вне зависимости от контакта с ионизирующим излучением, не отмечены различия в уровне артериального давления, что, возможно, в какой-то степени связано с проводимым гипотензивным лечением в период настоящего обследования, и достижением целевого артериального давления.

Таким образом, все обследованные группы сопоставимы по факторам риска развития и прогрессирования гипертонической болезни, кроме того, лица с ГБ сопоставимы по уровню артериального давления, в то же время ликвидаторы последствий Чернобыльской аварии, страдающие гипертонической болезнью, несколько чаще отмечают субъективные клинические проявления поражения периферического звена кровообращения и изменения сердечно-сосудистой системы по данным физикального обследования.

3.2 Липидный спектр и толщина комплекса интима-медиа у ликвидаторов с гипертонической болезнью

Как указывалось выше, наличие факторов риска, повышение АД коррелирует, по данным литературы, с неблагоприятным течением ГБ. Одним из ведущих факторов риска принято считать нарушение липидного обмена.

Подтверждением этому явилось достоверное повышение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и коэффициента атерогенности (КА) у больных ГБ, подвергавшихся воздействию радиации и нет, в сравнении со здоровыми лицами (табл. 3).

Табл.3

Показатели липидного обмена в исследуемых группах

Параметры	Группа контроля n=21	ГБ n=32	ГБ у ЛПА n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ОХС, ммоль/л	4,9 ± 1,02	5,53 ± 0,72	5,24 ± 0,89	0,03	0,04	0,2
ТГ, ммоль/л	1,33 ± 0,55	2,07 ± 0,95	2,31 ± 1,03	0,004	0,0002	0,04
ЛПВП, ммоль/л	1,18 ± 0,32	1,01 ± 0,18	1,1 ± 0,3	0,05	0,3	0,2
ЛПНП, ммоль/л	3,19 ± 0,88	3,11 ± 0,98	3,68 ± 0,68	0,4	0,02	0,02
КА	3,23 ± 1,26	4,68 ± 1,23	4,08 ± 1,65	0,0009	0,04	0,2

Обращает внимание неблагоприятный профиль липидов у больных ГБ, вне зависимости от контакта с радиацией, по всем оцениваемым показателям. Так, уровень общего холестерина повышался от $4,9 \pm 1,02$ у здоровых лиц, до $5,24 \pm 0,89$ у ЛПА с ГБ ($p=0,04$) и $5,53 \pm 0,72$ у больных ГБ, не подвергавшихся воздействию радиации ($p=0,03$). При этом результаты больных ГБ, контактировавших с радиацией и не контактировавших, достоверно не различались между собой. Показатели ТГ у лиц контрольной группы ($1,33 \pm 0,55$) также были достоверно ниже, чем у необлученных больных ГБ ($2,07 \pm 0,95$; $p=0,004$),

а также ЛПА с ГБ ($2,31 \pm 1,03$; $p=0,0002$). Однако важно отметить, что среди пациентов с ГБ содержание триглицеридов было значимо выше у ликвидаторов, чем у больных не контактировавших с ИИ. По уровню ЛПНП результаты здоровых лиц ($3,19 \pm 0,88$) и необлученных пациентов с ГБ ($3,11 \pm 0,98$) оказались сопоставимы, и значимо ниже, чем у ЛПА с ГБ ($3,68 \pm 0,68$; $p<0,05$). Закономерным представляется, что такой расчетный показатель как коэффициент атерогенности также был повышен у ЛПА с ГБ, а также пациентов с ГБ, не подвергавшихся воздействию радиационного облучения ГБ, и не различался между собой, однако был достоверно выше по сравнению с контрольной группой. Анализ уровня антиатерогенных липопротеидов высокой плотности не выявил достоверных различий между клиническими группами и здоровыми лицами. Таким образом, исследуемые группы пациентов с гипертонической болезнью, вне зависимости от воздействия радиоактивного облучения, характеризуются развитием дислипидемии. С учетом частоты жалоб со стороны периферического звена кровообращения, которые несколько преобладают у больных ГБ-ЛПА и несколько более неблагоприятным липидным профилем у ЛПА с ГБ, можно предполагать вклад дополнительных факторов, таких как радиация, в развитие патологии кровообращения.

Для оценки развития и прогрессирования атеросклероза изучался один из важнейших органов-мишеней – комплекс интима-медиа (КИМ) каротидной зоны. Принято считать, что поражение внутренней оболочки сонных артерий является неблагоприятным предиктором изменения коронарных и церебральных артерий [195]. Обращают внимание изменения КИМ у ЛПА $0,78 \pm 0,17$ мм, против $0,72 \pm 0,15$ мм у больных ГБ, без контакта с радиацией ($p=0,2$). Достоверные различия результатов обеих клинических групп были получены с группой контроля - $0,57 \pm 0,19$ мм, ($p<0,01$). Несмотря на отсутствие достоверных различий, вероятно, можно говорить о тенденции к утолщению стенок сонных артерий у ЛПА с ГБ.

Таким образом, можно предполагать вклад дополнительного фактора риска – ионизирующего излучения, в развитие и прогрессирование гипертони-

ческой болезни, что подтверждается данными нашего исследования липидного спектра и изменениями комплекса интима-медиа внутренней сонной артерии, подтверждающими неблагоприятное течение атеросклероза у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии.

3.3 Результаты эхокардиографического исследования у ликвидаторов с гипертонической болезнью

Клинические исследования последних лет показали, что ремоделирование левых отделов сердца, развивающееся при ряде патологических состояний, в том числе и артериальной гипертонии, является не только независимым фактором, способным ухудшить прогноз течения основного заболевания, но и повысить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако, несмотря на то, что, в настоящее время достигнуты определенные успехи в изучении этого процесса, вопросы, касающиеся влияния различных факторов, в том числе радиационного воздействия, на компоненты ремоделирования, привлекают внимание практических врачей и относятся к числу актуальных проблем кардиологии.

Результаты проведенного нами эхокардиографического исследования разделены на три группы. В первую группу вошли показатели, демонстрирующие структурно-геометрические изменения сердца (табл.№4), во вторую – показатели характеризующие систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ). В третью группу включены данные доплеровского исследования трансмитрального кровотока, и расчетные параметры, характеризующие диастолическую функцию.

Структурно-геометрические показатели сердца у больных ГБ, подвергшихся воздействию радиации и без нее и контрольной группы

Показатель	Группа контроля n=21	ГБ n=32	ЛПА с ГБ n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
КДР, мм	46,32 ± 4,36	48,47 ± 3,22	47,13 ± 3,5	0,7	0,5	0,8
КСР, мм	28,08 ± 3,32	29,9 ± 3,9	29,77 ± 3,38	0,1	0,09	0,5
ТЗСЛЖ диаст, мм	9,72 ± 1,42	11,41 ± 1,87	13,96 ± 1,63	0,01	0,001	0,001
ТМЖП диаст, мм	10,22 ± 1,69	11,26 ± 2,1	13,98 ± 1,82	0,05	0,001	0,001
ОТЗСЛЖ	0,42 ± 0,07	0,47 ± 0,08	0,47 ± 0,09	0,07	0,05	0,2
ОТМЖП	0,44 ± 0,09	0,47 ± 0,09	0,47 ± 0,07	0,5	0,6	0,9
ОТСЛЖ	0,43 ± 0,07	0,47 ± 0,09	0,46 ± 0,08	0,2	0,2	0,7
ММЛЖ, г	172,52 ± 77,85	217,41 ± 50,72	243,26 ± 68,41	0,006	0,02	0,04
КДО/ ММЛЖ, мл/г	0,54 ± 0,12	0,48 ± 0,12	0,5 ± 0,15	0,2	0,4	0,5
Ао, мм	28,59 ± 6,69	31,53 ± 2,64	31,2 ± 2,68	0,08	0,06	0,9
ПП, мм	24,42 ± 12,18	29,1 ± 9,63	25,06 ± 8,0	0,2	0,8	0,5
ПЖ, мм	20,67 ± 5,55	20,01 ± 5,95	21,81 ± 3,26	0,7	0,4	0,7
ЛП, мм	32,82 ± 7,37	34,48 ± 8,91	34,69 ± 6,61	0,8	0,4	0,2

При анализе состояния структурно-геометрических показателей сердца установлено, что данные параметры характеризуются формированием гипертрофии левого желудочка у больных ГБ. Так, значения толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки в диастолу значительно различались у больных гипертонической болезнью вне зависимости от контакта с радиацией, от показателей группы контроля ($9,72 \pm 1,42$ и $10,22 \pm 1,69$ соответственно). Кроме того, данные сравнительного анализа вышеуказанных показателей установили, что значения толщины ТЗСЛЖ и ТМЖП были значительно выше у ликвидаторов, страдающих гипертонической болезнью ($13,96 \pm 1,63$ и $13,98 \pm 1,82$ соответственно), нежели у лиц клинической группы с ГБ без воздействия ионизирующего излучения ($11,41 \pm 1,87$ и $11,26 \pm 2,1$ соответственно; $p < 0.0001$). Рост показателей толщины стенок левого желудочка в клинических группах сопровождался нарастанием массы миокарда левого желудочка в сравнении со здоровыми лицами ($172,52 \pm 77,85$ у здоровых, $243,26 \pm 68,41$ у ЛПА с ИБС, $217,41 \pm 50,72$ у больных ИБС, не контактировавших с радиацией; $p < 0,05$), что свидетельствовало об имеющейся гипертрофии у больных с ГБ независимо от контакта с радиацией. Однако, следует отметить, что у пациентов с ГБ, подвергшихся воздействию радиации значения величин ММЛЖ оказались достоверно выше, чем среди лиц с ГБ без воздействия ИИ ($p < 0,05$).

Тогда как значения показателей диаметра левого желудочка в систолу и диастолу у ликвидаторов последствий аварии, страдающих ГБ, достоверно не отличались от лиц группы контроля и больных ГБ, без контакта с радиацией (КДР - $47,13 \pm 3,5$ у ЛПА, $48,47 \pm 3,22$ у лиц без контакта с ионизирующим излучением и $46,32 \pm 4,36$ у здоровых лиц, КСР - $29,77 \pm 3,38$; $29,9 \pm 3,9$ и $28,08 \pm 3,32$ соответственно).

Мы не выявили достоверных различий в значениях ОТС левого желудочка в исследуемых группах в сравнении с контролем, однако явная тенденция к нарастанию этого показателя у пациентов с ГБ независимо от контакта с ионизирующим излучением, в сочетании с достоверно большими значениями, чем у здоровых, величин ММЛЖ и нормальными значениями КДР свидетель-

ствует о том, что ведущим типом ремоделирования у пациентов клинических групп является формирование концентрической гипертрофии. Доказательством данного суждения может служить и анализ такого показателя как КДО/ММЛЖ, который, свидетельствует о том, что у пациентов с ГБ, независимо от радиационного воздействия, гипертрофия миокарда превалирует над его дилатацией. При этом следует отметить, что у пациентов с ГБ - ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС формирование гипертрофии происходит значительно раньше, чем у пациентов с ГБ без контакта с радиацией, о чем свидетельствуют, как было указано выше достоверно более высокие значения ММЛЖ у первых.

При сравнительном анализе (табл.№5) характеристик систолических показателей левого желудочка в группах больных ГБ, ЛПА с ГБ и здоровых лиц выявлены следующие результаты.

Табл.5

Показатели систолической функции левого желудочка у больных ГБ, подвергшихся воздействию радиации и без нее, и здоровых лиц

Показатель	Группа контроля n=21	ГБ n=32	ЛПА с ГБ n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
КДО, мл	90,62 ± 37,24	110,76 ± 16,28	103,84 ± 18,06	0,05	0,09	0,2
КСО, мл	27,47 ± 12,63	35,84 ± 11,0	35,04 ± 9,34	0,042	0,01	0,8
УО, мл	63,15 ± 27,00	74,93 ± 12,11	68,8 ± 10,18	0,01	0,3	0,07
МО, л	4,46 ± 2,02	5,33 ± 0,78	4,89 ± 1,32	0,1	0,4	0,2
КСМС, дин/см ²	56,17 ± 10,47	76,51 ± 18,55	81,9 ± 17,23	0,000 3	0,000 1	0,3
ФВ, %	70,21 ± 4,81	68,73 ± 4,37	67,0 ± 3,43	0,4	0,009	0,3
ФВ/КСМС	1,29 ± 0,26	0,89 ± 0,32	0,86 ± 0,19	0,0002	0,0001	0,7

Нами установлено относительное преобладание объемных показателей полости левого желудочка у пациентов с ГБ-ликвидаторов последствий аварии над значениями контрольной группы. Так, конечно-диастолический объем составил $103,84 \pm 18,06$ у ЛПА с ГБ и $90,62 \pm 37,24$ у здоровых лиц ($p=0.09$), конечно-систолический объем - $35,04 \pm 9,34$ и $27,47 \pm 12,63$ соответственно ($p=0.01$). В то же время, результаты ЛПА и больных, не контактировавших с ионизирующим излучением ($110,76 \pm 16,28$ и $35,84 \pm 11,0$ соответственно) были сопоставимы. При этом, такие расчетные показатели как ударный ($68,8 \pm 10,18$) и минутный объемы ($4,89 \pm 1,32$), были несколько ниже у ЛПА ($74,93 \pm 12,11$ и $5,33 \pm 0,78$ соответственно у больных без воздействия ионизирующего излучения). Важно отметить также увеличение конечно-систолического миокардиального стресса у больных исследуемых клинических групп в сравнении с результатами здоровых лиц ($81,9 \pm 17,23$ у ЛПА, $76,51 \pm 18,55$ у больных не контактировавших с радиацией и $56,17 \pm 10,47$ у лиц контрольной группы). Вместе с тем, несмотря на отсутствие достоверных различий между группой больных ГБ, не контактировавших с ионизирующим излучением, и ГБ-ЛПА в значениях КСМС, явная тенденция к достоверно большим величинам этого показателя у лиц с ГБ, получивших дозу радиационного облучения в условиях ЧАЭС, в сочетании с достоверно более низкими значениями ФВ (в сравнении с контролем) может свидетельствовать о более высоком напряжении адаптивных возможностей миокарда, систолической дисфункции и тенденции к сравнительно быстрому переходу адаптивного ремоделирования в дезадаптивное у последних. Также необходимо подчеркнуть снижение такого расчетного параметра как отношение фракции выброса к величине КСМС (ФВ/КСМС), отражающего систолическую дисфункцию, и указывающего на снижение сократительной функции сердца с ростом миокардиального стресса у ликвидаторов последствий аварии ($0,86 \pm 0,19$) и больных ГБ, без контакта с ИИ ($0,89 \pm 0,32$) против $1,29 \pm 0,26$ у здоровых лиц, что также свидетельствует о снижении адаптивных возможностей ремоделирования ЛЖ у обследованных, страдаю-

ших гипертонической болезнью, при этом в большей степени у пациентов с ГБ - ЛПА.

Таким образом, изменение структурно-геометрических показателей левых отделов сердца, сопровождаемое нарастанием массы миокарда левого желудочка в сочетании с тенденцией к повышению объемных показателей левого желудочка и ростом КСМС свидетельствуют о напряжении компенсаторных механизмов систолы на фоне нагрузки давлением у пациентов клинических групп. Однако тенденция к большим величинам КСМС у пациентов с ГБ-ЛПА в сочетании с достоверным снижением ФВ, в отличие от пациентов с ГБ не контактировавших с ИИ, может свидетельствовать об имеющейся у них систолической дисфункции. Кроме того, выявленная положительная корреляция между массой миокарда левого желудочка и величиной миокардиального стресса ($r=0,72$, $p<0,05$) у ГБ ЛПА позволяет предположить быстрое прогрессирование нарушения систолической функции левого желудочка, и, следовательно, прогрессирование ХСН при дальнейшем течении заболевания, в отличие от пациентов с ГБ.

Допплерэхокардиографические показатели трансмитрального потока у обследованных больных представлены в таблице № 6 .

Табл.6

Показатели диастолической функции левого желудочка у больных ГБ, подвергшихся воздействию радиации и без нее, и здоровых лиц

Показатель	Группа контроля n=21	ГБ n=32	ЛПА с ГБ n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Пиковая скорость E, м/с	0,69 ± 0,09	0,58 ± 0,12	0,61 ± 0,16	0,001	0,03	0,5
Пиковая скорость A, м/с	0,48 ± 0,07	0,51 ± 0,15	0,68 ± 0,13	0,5	0,0001	0,0001
Интеграл E, ед	0,05 ± 0,03	0,04 ± 0,03	0,05 ± 0,04	0,2	0,9	0,2

Продолжение таблицы 6

Интеграл А, ед	$0,03 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,04$	0,2	0,002	0,001
Инт А/ Инт Е, ед	$1,03 \pm 2,42$	$0,77 \pm 0,82$	$1,9 \pm 2,98$	0,3	0,03	0,02
КДД, мм,рт,ст,	$25,78 \pm$ $36,65$	$12,69 \pm$ $12,36$	$29,97 \pm$ $45,23$	0,03	0,03	0,0001
КДНС, дин/см ²	$26,86 \pm$ $36,79$	$14,75 \pm$ $13,19$	$31,6 \pm 45,27$	0,2	0,02	0,0001

Анализе полученных данных установил, что основные и производные величины, характеризующие диастолическую функцию у пациентов с ГБ ЛПА, существенно отличались от значений больных гипертонической болезнью, не контактировавших с радиацией и контрольной группы, и указывали на наличие в исследуемой группе диастолической дисфункции. Достоверные различия в группе ЛПА получены в значениях пиковой скорости А, снижавшейся от $0,68 \pm 0,13$ у ликвидаторов, до $0,51 \pm 0,15$ у больных, не контактировавших с радиацией и $0,48 \pm 0,07$ здоровых лиц ($p < 0,0001$) и интеграла А, оказавшегося выше результатов группы контроля и больных ГБ. Мы не выявили достоверных различий в значениях величины такого показателя как отношение интеграла А к интегралу Е у пациентов с ГБ в сравнении с контролем. Значимые различия были получены в отношении данного показателя при сравнительном анализе у пациентов с ГБ-ЛПА как в сравнении с контролем, так и с лицами страдающими ГБ и свидетельствует о формировании диастолической дисфункции левого желудочка и нарушении его активного расслабления в данной группе пациентов. Наполнение ЛЖ в позднюю диастолу в полной мере зависит также и от жесткости его камеры, для оценки которой мы провели анализ таких показателей как конечно-диастолическое давление в левом желудочке и конечно-диастолическое напряжение его стенок в исследуемых группах. Как показал проведенный анализ, значения показателя КДД оказались достоверно выше как у пациентов с ГБ ($12,69 \pm 12,36$), так и с ГБ ЛПА ($25,78 \pm 36,65$) в сравнении с контролем ($29,97 \pm 45,23$), при этом достоверно значимо большими у по-

следних, что свидетельствует о высокой жесткости миокарда у пациентов с ГБ, и в большей степени получивших дозу радиационного облучения. Подтверждением могут служить и данные анализа такого показателя как КДМС, который оказался достоверно выше у пациентов с ГБ ЛПА (26.86 ± 36.79) как в сравнении с контролем ($31,6 \pm 45,27$) так и с больными ГБ ($14,75 \pm 13,19$).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что при ГБ имеет место диастолическая дисфункция левого желудочка протекающая с нарушением как активного расслабления, так и повышением жесткости миокарда левого желудочка, однако в большей степени среди пациентов с ГБ-ЛПА.

По результатам выявленных структурно-геометрических изменений можно предполагать формирование ремоделирования сердца по типу концентрической гипертрофии у обследованных больных гипертонической болезнью вне зависимости от воздействия радиации. При этом развитие ремоделирования у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС происходит сравнительно раньше, чем у больных ГБ, не контактировавших с ИИ, и характеризуется высоким напряжением адаптивных механизмов, систолической и диастолической дисфункцией, повышением жесткости миокарда и нарушением активного расслабления левого желудочка, что может приводить к более быстрому переходу адаптивного ремоделирования в дезадаптивное и прогрессированию хронической сердечной недостаточности.

3.4 Оценка вазомоторной функции эндотелия ЛПА, страдающих гипертонической болезнью

Согласно современным данным, одно из важнейших мест в развитии и прогрессировании кардиоваскулярной патологии занимает дисфункция эндотелия, регулирующего равновесие таких процессов как поддержание тонуса сосудов, строения сосудов, гемостаза, местного воспаления, проницаемости сосудов. Наличие факторов риска, изменения липидного спектра и поражение органов-мишеней позволяют предполагать снижение вазомоторной функции

эндотелия и тенденцию к прессорным реакциям у ЛПА, изучавшимся в «мажеточной» пробе.

При проведении теста с реактивной гиперемией определялся базальный диаметр плечевой артерии: $4,24 \pm 0,59$ мм у ЛПА с ГБ, $4,23 \pm 0,5$ мм у пациентов с ГБ, не подвергавшихся воздействию ИИ, $4,28 \pm 0,39$ мм у здоровых лиц. Результаты исходных значений сопоставимы между обследованными группами. Полученные результаты после декомпрессии представлены в табл.№7. Рассчитаны изменения относительно фонового диаметра, являющиеся диагностическим критерием сохранности функции эндотелия.

Табл.7

Изменение диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией у больных ГБ, подвергшихся воздействию радиации и без нее и лиц контрольной группы (% к исходным значениям)

Группы	Время, мин			
	0,5	1	1,5	5
Контроль n=21	$11,82 \pm 9,61$	$13,62 \pm 10,49$	$13,46 \pm 8,49$	$9,1 \pm 7,47$
ГБ n=32	$8,07 \pm 9,51$	$10,76 \pm 8,84$	$8,68 \pm 6,92$	$5,82 \pm 9,34$
ГБ у ЛПА n=30	$5,62 \pm 9,14$	$6,79 \pm 9,21$	$8,99 \pm 8,34$	$7,82 \pm 10,10$
p 1-2	0,4	0,7	0,3	0,7
p 1-3	0,02	0,02	0,06	0,6
p 2-3	0,04	0,03	0,9	0,5

Как видно из приведенных данных, для пациентов с ГБ, вне зависимости от воздействия ионизирующего излучения, характерно некоторое снижение показателей прироста диаметра плечевой артерии по сравнению со здоровыми лицами. Вместе с тем, результаты пробы с реактивной гиперемией у больных ГБ, не контактировавших с радиацией, были сопоставимы с группой контроля. При этом показатели динамики диаметра плечевой артерии у ЛПА с ГБ значительно отличались как в сравнении со здоровыми лицами, так и больными ГБ, не подвергавшихся облучению, в частности на 30 секунде и 1 минуте после де-

компрессии. Так например, на 30 секунде результат здоровых лиц составил $11.82 \pm 9,61$, в то время как у необлученных больных ГБ $8,07 \pm 9,5$, а у л больных ГБ-ЛПА $5,62 \pm 9,14$, что может свидетельствовать о развитии эндотелиальной дисфункции у больных ГБ, подвергавшихся воздействию ИИ в условиях аварийно-восстановительных работ на ЧАЭС.

В пробе с эндотелий-независимой вазодилатацией (ЭНВД) (табл. №8), мы не выявили достоверных различий между группами больных ГБ и пациентов с ГБ-ЛПА и здоровыми лицами, однако на второй минуте после приема нитроглицерина установлено, что результаты ЛПА с ГБ были значимо выше, чем у больных ГБ, не контактировавших с ИИ ($14,76 \pm 4,66$ и $9,03 \pm 5,55$ соответственно; $p=0,008$), что может служить предпосылкой развития дисфункции эндотелия. Вместе с тем, отсутствие статистически значимых различий результатов больных ГБ-ЛПА и здоровых лиц позволяет предполагать возможное улучшение состояния функции эндотелия у ЛПА с ГБ при коррекции лечения у этой категории больных.

Табл.8

Изменение диаметра плечевой артерии в пробе с нитроглицерином
в исследуемых группах (% к исходным значениям)

Группы	Время, мин				
	1	2	3	4	5
Контроль n=21	$6,47 \pm 3,48$	$15,23 \pm 7,76$	$16,84 \pm 4,71$	$14,0 \pm 4,59$	$13,28 \pm 3,76$
ГБ n=32	$7,57 \pm 6,85$	$9,03 \pm 5,55$	$13,14 \pm 8,6$	$15,03 \pm 7,54$	$14,92 \pm 10,24$
ГБ у ЛПА n=30	$8,92 \pm 7,46$	$14,76 \pm 4,66$	$16,81 \pm 7,9$	$12,55 \pm 9,42$	$12,61 \pm 9,09$
p 1-2	0,2	0,7	0,9	0,6	0,8
p 1-3	0,7	0,5	0,4	0,7	0,5

р 2-3	0,5	0,008	0,2	0,3	0,5
-------	-----	-------	-----	-----	-----

Результаты анализа абсолютных значений динамики диаметра плечевой артерии при проведении «манжеточной» пробы и теста с нитроглицерином представлены на рис.№1.

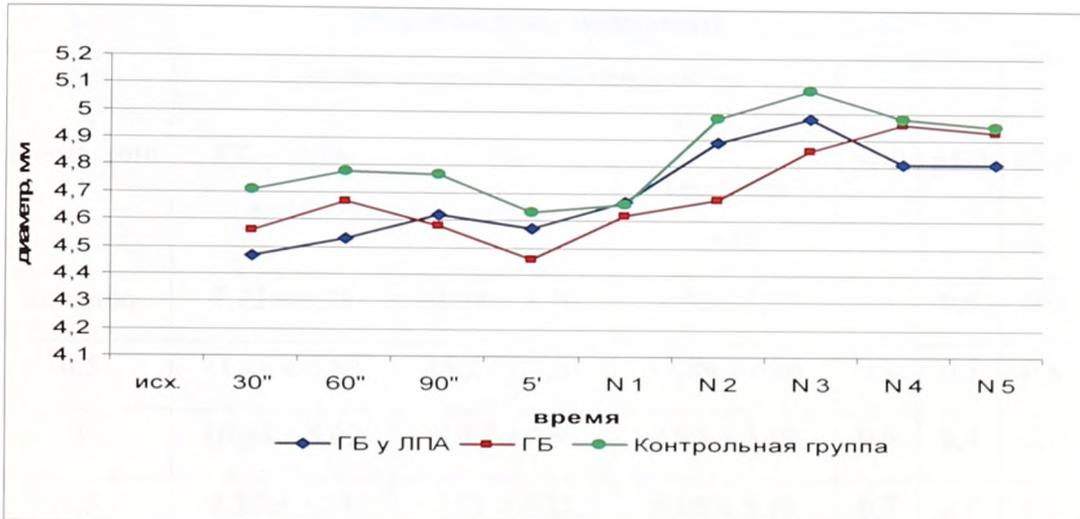


Рис. 1

Динамика диаметра плечевой артерии у больных ГБ, контактировавших с радиацией и без нее, и контрольной группы

Установлено, что максимальные показатели прироста свойственны здоровым лицам, в то время как минимальные – ЛПА, особенно в первые 60 секунд пробы с реактивной гиперемией. В то же время, на всем протяжении измерений после действия нитроглицерина (N) ЛПА характеризуют достаточно высокие значения.

Таким образом, представленные данные позволяют предполагать снижение вазомоторной функции эндотелия у ЛПА с ГБ, а также ее возможную коррекцию, при соответствующем лечении.

Одновременно с измерением диаметра оценивались линейный и объемный кровотоки. Данные средней скорости при проведении пробы с реактивной гиперемией, представленные в таблице №9, не различались между группами,

однако выявили тенденцию к снижению показателей линейного кровотока у ЛПА с ГБ.

Табл.9

Сравнение средней скорости кровотока плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией в исследуемых группах
(% к исходным значениям)

Время, мин	Средняя скорость кровотока, м/сек			p1-2	p1-3	p2-3
	ГБ у ЛПА n=30	ГБ n=32	Группа контроля n=21			
исходно	7,72 ± 6,38	8,89 ± 5,78	8,88 ± 4,93	0,5	0,5	0,9
0,5	11,76 ± 5,82	13,27 ± 4,61	12,89 ± 6,66	0,3	0,5	0,8
1	10,04 ± 5,02	10,7 ± 3,9	11,2 ± 5,19	0,6	0,4	0,7
1,5	8,39 ± 5,84	7,95 ± 4,31	9,05 ± 5,49	0,7	0,7	0,5
5	7,79 ± 5,32	8,66 ± 4,13	8,43 ± 6,04	0,5	0,7	0,9

Исходное значение средней скорости плечевой артерии повышалось от $7,72 \pm 6,38$ у ЛПА с ГБ, до $8,89 \pm 5,78$ у необлученных больных ГБ и $8,88 \pm 4,93$ у здоровых лиц. Направленность к замедлению линейной скорости у ЛПА с ГБ установлена на всем протяжении пробы. Так, на 30 секунде после декомпрессии кровотоков у ЛПА был $11,76 \pm 5,82$, у больных ГБ, не подвергавшихся воздействию радиации $13,27 \pm 4,61$ и $12,89 \pm 6,66$ у контрольной группы.

Показатели средней скорости во время проведения теста с нитроглицерином, также достоверно не различавшиеся между группами, указаны в табл.№10. На первой минуте после приема нитроглицерина зарегистрированные показатели у ЛПА с ГБ составили $6,87 \pm 4,88$, в то время как у необлученных больных ГБ $7,28 \pm 4,99$, а у здоровых лиц $7,89 \pm 7,19$. Аналогичное первой минуте замедление средней скорости свойственно ЛПА на всем протяжении пробы.

Сравнение средней скорости кровотока плечевой артерии при проведении пробы с эндотелий-независимой вазодилатацией в исследуемых группах

(% к исходным значениям)

Время, мин	Средняя скорость кровотока, м/сек			p1-2	p1-3	p2-3
	ГБ у ЛПА n=30	ГБ n=32	Группа контроля n=21			
1	6,87 ± 4,88	7,28 ± 4,99	7,89 ± 7,19	0,8	0,6	0,7
2	7,5 ± 6,51	8,09 ± 5,03	7,31 ± 5,68	0,8	0,9	0,7
3	6,43 ± 4,74	8,44 ± 4,88	7,84 ± 7,23	0,2	0,5	0,8
4	5,8 ± 3,4	7,24 ± 6,7	8,38 ± 7,93	0,3	0,2	0,6
5	6,5 ± 4,17	7,78 ± 6,43	6,53 ± 6,12	0,4	0,9	0,6

Таким образом, несмотря на отсутствие достоверных различий в усредненной скорости кровотока между обследованными группами, обращает внимание тенденция к снижению изучаемых показателей у ЛПА с ГБ в сравнении, как со здоровыми лицами, так и пациентами с ГБ, не подвергавшимися воздействию ионизирующего излучения, что, вероятно, может объясняться изменением не только механических свойств сосудов, но и вязкости крови.

Одновременно с измерением диаметра при проведении пробы оценивалась объемная скорость кровотока плечевой артерии (табл.№ 11-12). Из приведенных данных очевидно, что у ЛПА с ГБ существует тенденция к снижению показателей объемного кровотока. Так, исходные значения у ЛПА $108,09 \pm 97,8$ ниже, чем у здоровых лиц – $123,67 \pm 62,76$ и необлученных больных ГБ – $134,14 \pm 127,33$.

Объемная скорость кровотока плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией в исследуемых группах

Время, мин	Объемная скорость, мл/мин			р 1-2	р 1-3	р 2-3
	ГБ у ЛПА n=30	ГБ n=32	Контрольная группа n=21			
исходно	108,09 ± 97,8	134,14 ± 127,33	123,67 ± 62,76	0,4	0,5	0,7
0,5	187,5 ± 104,47	216,5 ± 87,1	231,29 ± 134,18	0,3	0,2	0,7
1	158,19 ± 81,34	184,01 ± 79,34	208,11 ± 114,82	0,3	0,07	0,4
1,5	140,85 ± 110,33	128,83 ± 78,25	157,78 ± 90,6	0,7	0,6	0,3
5	130,89 ± 95,64	137,99 ± 85,83	137,02 ± 93,56	0,8	0,8	0,9

Максимальный кровоток отмечен у ЛПА с ГБ на 30 секунде $187.5 \pm 104,47$, что ниже, чем в сравниваемых группах.

Аналогичные результаты получены при проведении тест с нитроглицерином (табл.№12). Отметим, что, несмотря на отсутствие достоверных различий, ЛПА также свойственна направленность к снижению показателей объемного кровотока на всем протяжении пробы. Так, например, на 1 минуте после применения нитратов у ЛПА зарегистрирован результат $113,09 \pm 73.59$, в то время как у необлученных больных ГБ, результаты оказались выше - $125,09 \pm 99,13$, а у здоровых лиц - $122,39 \pm 125.03$.

Объемная скорость кровотока плечевой артерии при проведении пробы с эндотелий-независимой вазодилатацией в исследуемых группах

Время, мин	Объемная скорость, мл/мин			р 1-2	р 1-3	р 2-3
	ГБ у ЛПА n=30	ГБ n=32	Контрольная группа n=21			
1	113,09 ± 73,59	125,09 ± 99,13	122,39 ± 125,03	0,6	0,8	0,9
2	123,96 ± 90,29	141,16 ± 110,8	152,67 ± 136,9	0,9	0,9	0,9
3	137,12 ± 119,8	153,55 ± 100,88	141,82 ± 110,33	0,3	0,4	0,9
4	102,81 ± 60,5	145,18 ± 174,72	159,0 ± 150,51	0,2	0,09	0,8
5	120,56 ± 83,98	149,95 ± 155,5	122,51 ± 119,42	0,4	0,9	0,6

Таким образом, по результатам проведенного исследования можно предполагать снижение вазомоторной функции эндотелия у ЛПА, страдающих ГБ, в то время как результаты необлученных больных ГБ, сопоставимы с группой контроля и позволяют судить об относительно сохранном функциональном резерве тонуса сосудов у необлученных больных ГБ. Вместе с тем, существующая направленность у ЛПА с ГБ к снижению линейных и объемных показателей гемодинамики, вероятно, может свидетельствовать об изменении вязкости крови, а также скорости распространения пульсовой волны на фоне изменения механических свойств стенки сосудов.

3.5 Уровень оксида азота у ликвидаторов последствий

Чернобыльской аварии, страдающих гипертонической болезнью

В настоящее время оксид азота признан «сигнальной молекулой» в сердечно-сосудистой системе. NO играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, сократительной активности миокарда, свертываемости крови и клеточной пролиферации. Нарушение NO-зависимого расслабления сосудов показано при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сердечной недоста-

точности. Представленные в литературе данные об истощении синтеза оксида азота у облученных лиц позволяют предполагать снижение его уровня у ЛПА.

При анализе NO установлены следующие значения (рис.№2)

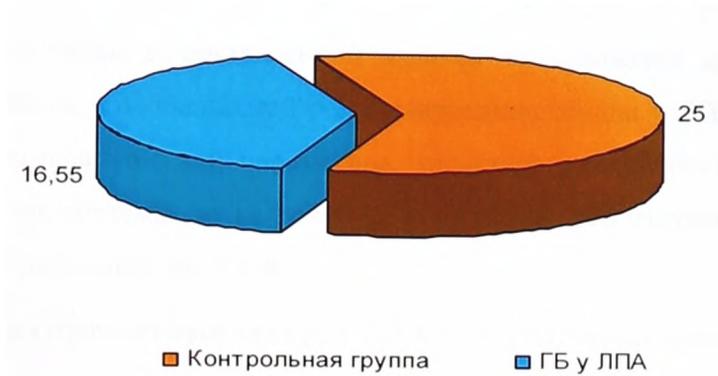


Рис.2

Содержание оксида азота у больных гипертонической болезнью, подвергавшихся воздействию радиации и не подвергавшихся

По результатам проведенного исследования установлено высокодоверное превышение уровня оксида азота сыворотки крови у здоровых лиц (25 ± 3 мкмоль/л) над показателями ЛПА с ГБ ($16,55 \pm 8,11$ мкмоль/л; $p < 0,0001$). Выявленные статистически значимые различия соответствуют обнаруженному снижению вазомоторной функции эндотелия по результатам ультразвукового исследования.

Важно отметить результаты проведенного корреляционного анализа. Нами установлена обратная связь средней силы между показателями оксида азота и уровнем общего холестерина у ЛПА с ГБ ($r = -0,38$, $p = 0,04$), что соответствует литературным данным и свидетельствует о развитии атеросклероза. Кроме того, отмечена положительная корреляция между значением NO и снижением вазомоторной функции эндотелия ($r = 0,57$), у ЛПА с ГБ.

Таким образом, по результатам проведенного исследования, возможно прогнозировать изменения общего холестерина и двигательной функции эндотелия, поскольку очевидна тенденция к повышению уровня ОХС и снижению

показателей пробы с реактивной гиперемией у ЛПА с низкими значениями оксида азота.

3.6 Корреляционные взаимосвязи состояния сердечно-сосудистой системы у ЛПА с ГБ и характеристик ионизирующего излучения

В соответствии с поставленной задачей исследования определения функции эндотелия и особенностей ремоделирования сердца у ЛПА с ГБ, мы провели анализ зависимостей параметров, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы от воздействия ионизирующего излучения, дозы и длительности пребывания на ЧАЭС.

Как показал проведенный анализ, у ЛПА с ГБ отмечалась наиболее существенная корреляционная связь между длительностью пребывания на ЧАЭС и уровнем триглицеридов ($r=0,48$, $p=0,009$), толщиной миокарда ($r=0,48$, $p=0,008$). Особый интерес, несомненно, представляет прогнозирование функции эндотелия, как маркера состояния кардиоваскулярной системы. Нами установлена обратная связь между изменением диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и дозой облучения ($r=-0,53$, $p=0,01$), а также временем, проведенным в Чернобыле ($r=-0,39$, $p=0,039$).

Выявленные корреляционные зависимости между состоянием ССС и характеристиками воздействия ИИ в условиях ЧАЭС, позволяет верифицировать последние как высокоинформативные в плане оценки прогрессирования гипертонической болезни.

Далее, с использованием метода регрессионного анализа, для вышеуказанных показателей была получена математическая модель, позволяющая рассчитывать ожидаемые их значения в зависимости от стажа и дозы облучения, полученной в условиях ЧАЭС (табл. №13). Статистической значимости регрессионных моделей между уровнем ТГ и функции эндотелия в зависимости от времени не обнаружено.

Регрессионные уравнения для расчета ожидаемых значений ряда
показателей сердечно-сосудистой системы
в зависимости от времени и дозы воздействия ИИ

Математическая модель	Уровень значимости	Коэффициент детерминации
$Q1=0,517*T$	0,004	0,2673
$Q2=14,83-0,51*D$	0,02	0,2641

$Q1$ – толщина миокарда ЛЖ; $Q2$ – динамика диаметра плечевой артерии; T – время пребывания на ЧАЭС; D – доза облучения.

Таким образом, по данным нашего исследования, чем выше продолжительнее пребывание на ЧАЭС, тем выше уровень триглицеридов, толщина миокарда ЛЖ, линейная и объемная скорость кровотока плечевой артерии. Однако при этом, чем выше доза и дольше время, тем меньше компенсаторный резерв эндотелия и тем выше вазоконстрикция в пробе с реактивной гиперемией. Отметим, что указанные параметры могут быть достоверно прогнозированы при решении уравнений, в зависимости от той или иной дозы и продолжительности пребывания на ЧАЭС.

Для иллюстрации описанных изменений приводим клинический пример больного П., 1952 г.р., номер амбулаторной карты 1980. Диагноз: гипертоническая болезнь II степени, II стадии, риск 2. Находился в зоне поражения с 15/10/1986 по 21/01/1987, полученная доза официально не документирована, выполнял работы по дезактивации крыши 4 энергоблока. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощена по материнской линии, курение отрицает. ИМТ 24,0. Гипертонической болезнью страдает с 1990 г. Инвалид III группы в течение 3 лет. Получаемое лечение: моноприл 5 мг, атенолол 50 мг. На момент осмотра АД на верхних конечностях справа и слева 150/100 мм.рт.ст. Границы сердца расширены влево на 1 см от срединно-ключичной линии. Шумы не выслушиваются. Отмечается акцент II тона над аортой. Час-

тота сердечных сокращений 70 ударов в минуту. По данным анализа липидного спектра ОХС 4,3 ммоль/л, ТГ 0,88 ммоль/л, ЛПВП 1.5 ммоль/л, ЛПНП 2,4 ммоль/л, коэффициент атерогенности 1,9. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии 0,7 мм. Уровень СРП менее 6 мг/л. Согласно данным электрокардиографии ритм синусовый 70 ударов в минуту, нарушений ритма, проводимости, гипертрофии, очаговых изменений не обнаружено. На эхокардиограмме: КДР 45 мм, КСР 28 мм, КДО 92,45 мл, КСО 29,55 мл, ТЗСЛЖ 10 мм, ТМЖП 11 мм, ОТСЛЖ 0,47, Ао 28 мм, ЛП 37 мм, ММЛЖ 190 г, КСМС 81,3 дин/см², ФВ 71%. Пиковая скорость Е 0,5 м/с, А - 0,6 м/с, КДД 32.47 мм.рт.ст, КДНС 43,73 дин/см².

При проведении ультразвуковой пробы с реактивной гиперемией определялся исходный диаметр плечевой артерии, средний и объемный кровотоки. – 3,6 см, 0,3 см/с, 3,1 см³/с соответственно (табл.№14).

Табл.14

Изменение диаметра, средней и объемной скоростей плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (% к исходным данным)

Показатель	30"	60"	90"	5'	N 1'	N 2'	N 3'	N 4'	N 5'
Диаметр, см	-11,11	-22,22	13,89	-22,22	0	2,78	8,33	0	11,1
ТАV, см/с	3566, 67	2933, 33	1133, 33	1400	1000	1766, 67	1100	1200	1233, 33
Vvol, см ³ /с	2797, 12	1734, 98	814,5 3	807,4 1	1000	1871, 81	1308, 33	1200	1546, 09

Из приведенных данных в табл.№ 14 очевидна парадоксальная вазоконстрикция плечевой артерии, до - 22,22% от базального диаметра, в ответ на действие вазодилатирующего стимула. Кроме того, отмечается неустойчивость реакций сосуда и большой разброс значений от – 22,22% до 13,89%. Обращает

внимание выраженный подъем показателей линейного (с 0,3 см/с до 11,0 см/с) и объемного (с 3,1 см³/с до 88,4 см³/с) кровотоков.

При удовлетворительном состоянии сердечно-сосудистой системы у данного больного отмечается существенное снижение вазомоторной функции эндотелия и истощение компенсаторных резервов реактивности.

Таким образом, на основании проведенного нами сравнительного анализа факторов риска, уровня артериального давления, показателей эхокардиографического исследования, оценки функции эндотелия и оксида азота крови можно предположить, что ЛПА с ГБ свойственны такие проявления атеросклероза (являющего одним из факторов риска прогрессирования ГБ), как неблагоприятное состояние липидного спектра, а также поражение комплекса интимамедиа сосудов эластического типа каротидного бассейна. Структурно-геометрические изменения сердца протекают с формированием ремоделирования по типу концентрической гипертрофии и сопровождаются снижением систолической и диастолической функций, нарушением активной релаксации и повышением жесткости ЛЖ, и свидетельствуют о возможно более быстром переходе адаптивного ремоделирования в дезадаптивное у этой категории пациентов. Что наряду со значимым снижением вазомоторной функции эндотелия и замедлением кровотока, вероятно, может приводить к более раннему развитию и прогрессированию ХСН, чем у пациентов с ГБ, не подвергавшихся воздействию радиации. Обнаруженный достоверный тип взаимосвязей, в определенной степени, свидетельствует о том, что даже небольшое повышение дозы и времени пребывания на ЧАЭС приводят к существенным неблагоприятным последствиям со стороны сердечно-сосудистой системы, и в частности, эндотелия, что, впоследствии, влечет за собой ухудшение прогноза жизни и трудоспособности.

**Глава IV. Результаты исследования сердечно-сосудистой системы
у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии,
страдающих ишемической болезнью сердца**

Ишемическая болезнь сердца остается в России основной причиной смерти. По данным ГНИЦ профилактической медицины, в РФ почти 10 миллионов трудоспособного населения страдают ИБС, из них только 40-50 % знают о наличии у них заболевания и получают соответствующее лечение. Уровень заболеваемости системы кровообращения у ликвидаторов в 5 раз превышает контрольные общероссийские показатели. Ведущей причиной инвалидности и смерти в когорте ликвидаторов последствий аварии, среди всех ССЗ, является ИБС [26].

**4.1. Факторы риска и клинические особенности ишемической
болезни сердца у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС**

Согласно современным представлениям, наличие факторов риска является неблагоприятным предиктором развития и прогрессирования ишемической болезни сердца. Основная характеристика сравниваемых групп по факторам риска представлена в таблице №15.

Табл.15

Сравнение факторов риска больных с ИБС, контактировавших с радиацией и без нее и контрольной группы

Фактор риска	Группа контроля n=21	ИБС n=33	ИБС у ЛПА n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Возраст, лет	50,0 ± 4,6	48,8 ± 5,7	50,7 ± 3,8	0,3	0,5	0,3
Индекс массы тела, кг/м ²	25,5 ± 2,6	26,5 ± 3,0	24,9 ± 7,9	0,7	0,3	0,6
Курящие, %	11 (52,4%)	18 (54,5%)	22 (73,3%)	0,9	0,2	0,1

Стаж курения, лет	10,4 ± 9,5	12,7 ± 11,2	15,8 ± 10,5	0,7	0,1	0,3
Интенсивность курения, пачек/день	0,44 ± 0,4	0,48 ± 0,37	0,44 ± 0,35	0,7	0,6	0,3
Отягощенный анамнез, %	10 (47,6%)	12 (36,4%)	7 (23,3%)	0,2	0,07	0,6
Повышение СРП, %	2 (4,8%)	2 (6,1 %)	4 (12,1%)	0,6	0,7	0,3

Группы сопоставимы по основным факторам риска, таким как возраст, отягощенная наследственность, индекс массы тела, стаж и интенсивность курения, уровень С-реактивного протеина.

В структуре жалоб со стороны периферического звена кровообращения у ЛПА преобладали похолодание верхних конечностей - 16 (53,3%), онемение и покалывание дистальных отделов конечностей отмечено у 14 (46,7%), перемежающаяся хромота у 5 (16,7%) человек. Ослабление пульсации *a. radialis et a. tibialis posterior* зарегистрировано у 9 (30%) ЛПА. Заметим, что ни один из пациентов с ИБС, не подвергавшийся воздействию ионизирующего излучения, а также группы контроля не предъявлял аналогичных жалоб.

Согласно результатам физикального обследования сердечно-сосудистой системы отмечено: расширение границ сердца вправо у 1 (3,3%) ЛПА, влево у 19 (63,3%) ЛПА и 7 (23,3%) больных ИБС, не контактировавших с ИИ, систолический шум у 14 (46,7%) ЛПА и 5 (15,2%) больных ИБС без контакта с радиацией ($p=0,007$), акцент II тона над аортой в 19 (63,3%) случаях у ЛПА и 4 (12,1%) необлученных больных ИБС.

Данные измерений артериального давления и частоты сердечных сокращений на обеих верхних конечностях приведены в табл.№16. Очевидно, что

больные ишемической болезнью сердца, вне зависимости от контакта с ионизирующим излучением, сопоставимы по уровню АД и ЧСС.

Табл.16

Показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных ИБС, контактировавших с радиацией и без нее

Признак	ИБС у ЛПА n=30	ИБС n=33	p
САД справа, мм,рт,ст,	131,8 ± 16,4	129,8 ± 16,8	0,6
ДАД справа, мм,рт,ст	84,5 ± 13,6	83,7 ± 11,1	0,8
САД слева, мм,рт,ст,	131,5 ± 13,8	121,3 ± 36,8	0,2
ДАД слева, мм,рт,ст	85,1 ± 13,8	84,2 ± 11,0	0,8
ЧСС, ударов/мин	71,7 ± 12,1	70,6 ± 9,8	0,7

Таким образом, группа ЛПА с ишемической болезнью сердца характеризуется сопоставимыми факторами риска развития и прогрессирования изучаемой патологии в сравнении со здоровыми лицами и больными ИБС, не подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения. Вместе с тем, ЛПА с ИБС не отличаются по уровню АД и ЧСС от клинической группы сравнения, несколько чаще отмечают субъективные клинические проявления патологии периферического звена кровообращения, а также изменения со стороны сердечно-сосудистой системы по данным физикального обследования.

4.2 Липидный спектр и толщина комплекса интима-медиа у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, страдающих ишемической болезнью сердца

Актуальность оценки липидного спектра и исследования органов-мишеней атеросклероза диктуется необходимостью раннего выявления и про-

филактики прогрессирования ишемической болезни сердца. Нами проведен анализ липидного профиля, данные которого представлены в табл.№ 17.

Табл.17

Показатели липидного обмена в исследуемых группах

Параметры	Группа контроля n=21	ИБС n=33	ИБС у ЛПА n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ОХС, ммоль/л	4,9 ± 1,02	4,94 ± 1,14	5,37 ± 1,14	0,8	0,04	0,04
ТГ, ммоль/л	1,33 ± 0,55	1,91 ± 1,19	2,15 ± 1,14	0,05	0,003	0,3
ЛПВП, моль/л	1,18 ± 0,32	0,95 ± 0,2	1,06 ± 0,37	0,004	0,3	0,1
ЛПНП, ммоль/л	3,19 ± 0,88	2,96 ± 0,87	3,23 ± 1,15	0,8	0,9	0,3
Коэффициент атерогенности	3,23 ± 1,26	4,19 ± 1,21	4,29 ± 1,47	0,01	0,01	0,8

Установлено, что ЛПА, страдающим ИБС, свойственен относительно неблагоприятный липидный профиль, в сравнении с группой больных ИБС, не подвергавшихся воздействию ИИ и здоровых лиц. Так, нами выявлено достоверное превышение значений ОХС у ЛПА с ИБС ($5,37 \pm 1,14$) в сравнении с контрольными результатами ($4,9 \pm 1,02$) и необлученными больными ИБС ($4,94 \pm 1,14$; $p < 0,05$), в то время как показатель ОХС здоровых лиц и больных ИБС, не подвергавшихся воздействию радиации, был сопоставим. Уровень ТГ был достоверно выше у пациентов с ИБС, вне зависимости от воздействия радиации, чем у здоровых обследованных ($2,15 \pm 1,14$ у ЛПА с ИБС, $1,91 \pm 1,19$ у необлученных больных ИБС и $1,33 \pm 0,55$ у контрольной группы; $p < 0,05$). Аналогично коэффициент атерогенности у больных ИБС обеих клинических групп превышал результаты контроля. При этом значения антиатерогенных липидов высокой плотности сопоставимы у здоровых лиц и ЛПА с ИБС ($1,18 \pm 0,32$ и

1,06 ± 0,37 соответственно), и выше чем у больных ИБС, не контактировавших с ИБС (0,95 ± 0,2). Таким образом, из приведенным данных очевидно, что обследованным больным ИБС - ЛПА свойственны неблагоприятные характеристики липидного спектра, свидетельствующие о развитии дислипидемии.

Подтверждением течения процессов атеросклероза по результатам анализа липидного профиля явились результаты оценки КИМ артерий каротидного бассейна. Достоверное превышение анализируемого показателя было выявлено у ЛПА с ИБС- 0,86 ± 0,23 мм, как над результатом необлученных больных ИБС 0,81 ± 0,12 мм (p=0,009) так и здоровыми лицами (0,57 ± 0,19 мм; p=0,0001).

Таким образом, важное место в развитии ишемической болезни сердца у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии занимает, по видимому, процесс атеросклероза, проявляющийся в неблагоприятном липидном профиле, и поражении таких органов-мишеней как сонные артерии, что наряду с имеющимися факторами риска ускоряет его прогрессирование и усугубляет течение и прогноз сердечно-сосудистой патологии у этой категории больных.

4.3 Результаты эхокардиографического исследования у ЛПА с ишемической болезнью сердца

Для объективизации изменений, обнаруженных по результатам физического обследования нами проведено эхокардиографическое исследование.

Показатели эхокардиографии, характеризующие структуру и геометрию полостей сердца у больных ишемической болезнью обеих клинических групп, а также здоровых лиц представлены в табл. № 18.

Структурно-геометрические показатели сердца у больных ИБС,
подвергшихся воздействию радиации и без нее и здоровых лиц

Показатель	Группа контроля n=21	ИБС n=33	ЛПА с ИБС n=30	p 1-2	p 1-3	P 2-3
КДР, мм	46,32 ± 4,36	50,48 ± 5,14	48,26 ± 5,05	0,007	0,04	0,1
КСР, мм	28,08 ± 3,32	32,52 ± 5,16	31,38 ± 4,74	0,002	0,01	0,4
ТЗСЛЖ диаст., мм	9,72 ± 1,42	11,03 ± 2,18	13,11 ± 1,08	0,001	0,001	0,001
ТМЖП диаст., мм	10,22 ± 1,69	11,34 ± 2,24	15,49 ± 2,36	0,001	0,001	0,001
ОТЗСЛЖ	0,42 ± 0,07	0,43 ± 0,08	0,46 ± 0,07	0,5	0,07	0,3
ОТМЖП	0,44 ± 0,09	0,45 ± 0,08	0,47 ± 0,07	0,7	0,3	0,4
ОТСЛЖ	0,43 ± 0,07	0,45 ± 0,08	0,47 ± 0,07	0,6	0,1	0,3
ММЛЖ, г	172,52 ± 77,85	238,8 ± 40,36	253,17 ± 99,6	0,006	0,003	0,5
КДО/ ММЛЖ, г/м ²	0,54 ± 0,12	0,49 ± 0,11	0,48 ± 0,09	0,8	0,8	0,8
Ао, мм	28,59 ± 6,69	32,4 ± 2,78	31,3 ± 3,21	0,06	0,06	0,2
ПП, мм	24,42 ± 12,18	26,69 ± 6,68	25,37 ± 9,62	0,6	0,7	0,7
ПЖ, мм	20,67 ± 5,55	23,3 ± 6,62	24,57 ± 4,51	0,1	0,06	0,3
ЛП, мм	32,82 ± 7,37	36,36 ± 4,18	36,9 ± 4,4	0,05	0,02	0,6

При анализе морфометрических показателей, характеризующих структурно-геометрическое состояние сердца у ЛПА, страдающих ИБС, нами выяв-

лены изменения ряда эхокардиографических параметров. Проведенный сравнительный анализ конечно-диастолического и конечно-систолического размеров выявил превышение их значений у больных ИБС, вне зависимости от контакта с радиацией, по сравнению со здоровыми обследованными ($46,32 \pm 4,36$ и $28,08 \pm 3,32$). Тогда как достоверных различий между ЛПА и группой больных ИБС, не контактировавших с радиацией, не обнаружено (КДР - $48,26 \pm 5,05$ и $50,48 \pm 5,14$; КСР - $31,38 \pm 4,74$ и $32,52 \pm 5,16$ соответственно). В то же время, оценка толщины задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки установила достоверное превышение их значений у ЛПА ($13,11 \pm 1,08$ и $15,49 \pm 2,36$ соответственно) над результатами группы сравнения ($11,03 \pm 2,18$ и $11,34 \pm 2,24$) и здоровых лиц ($9,72 \pm 1,42$ и $10,22 \pm 1,69$ соответственно; $p=0,0001$). Увеличению толщины стенок левого желудочка сопутствовало повышение массы миокарда у обследованных клинических групп, в сравнении со здоровыми лицами ($172,52 \pm 77,85$). При этом мы не обнаружили достоверных различий между ЛПА и больными ИБС, не контактировавшими с ионизирующим излучением ($253,17 \pm 99,6$ и $238,8 \pm 40,36$ соответственно). Кроме того, анализ относительной толщины стенок левого желудочка, выявил общую тенденцию к увеличению данных показателей у ЛПА и больных ИБС не контактировавших с радиацией. Также обращает внимание достоверное повышение значений диаметра левого предсердия у больных ИБС, вне зависимости от контакта с радиацией, над результатами контрольной группы ($32,82 \pm 7,37$ у здоровых, $36,36 \pm 4,18$ у больных группы сравнения и $36,9 \pm 4,4$ у ЛПА с ИБС).

Принимая во внимание изложенные данные: гипертрофию стенок левого желудочка, повышение массы миокарда ЛЖ, наряду с увеличением относительных параметров толщины стенок ЛЖ и КДР в исследуемых клинических группах можно сделать вывод о формировании у данных категорий больных ремоделирования сердца по типу эксцентрической - концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка. Подтверждением может служить результат соотношения КДО/ММЛЖ ($0,48 \pm 0,09$ у ЛПА и $0,49 \pm 0,11$ у группы сравнения, $p=0,8$), свидетельствующий о практически равномерном росте как толщи-

ны стенок ЛЖ, так и размера ЛЖ в обе фазы сердечного ритма. Однако достоверное преобладание значений ТЗСЛЖ и ТМЖП у пациентов с ИБС-ЛПА в сравнении с лицами страдающими ИБС и не подвергавшихся влиянию радиации, может свидетельствовать о более быстром развитии ГМЛЖ у первых.

Показатели систолической функции сердца представлены в таблице №19.

Табл.19

Показатели систолической функции сердца у больных ИБС, подвергшихся воздействию радиации и без нее и здоровых лиц

Показатель	Группа контроля n=32	ИБС n=33	ЛПА с ИБС n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
КДО, мл	90,62 ± 37,24	119,4 ± 28,68	110,38 ± 28,35	0,007	0,03	0,2
КСО, мл	27,47 ± 12,63	43,39 ± 17,59	40,28 ± 17,04	0,001	0,005	0,5
УО, мл	63,15 ± 27,00	76,01 ± 17,13	70,01 ± 17,83	0,07	0,3	0,2
МО, л	4,46 ± 2,02	5,27 ± 1,2	4,99 ± 1,33	0,1	0,3	0,5
КСМС, дин/см ²	56,17 ± 10,47	80,09 ± 36,19	78,8 ± 17,56	0,008	0,001	0,8
ФВ, %	70,21 ± 4,81	64,16 ± 7,85	65,63 ± 7,53	0,05	0,02	0,5
ФВ/КСМС	1,29 ± 0,26	0,92 ± 0,35	0,86 ± 0,19	0,001	0,001	0,4

При анализе основных параметров систолической функции сердца у ЛПА, страдающих ИБС, выявлено достоверное превышение показателей конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ у больных ИБС, вне зависимости от контакта с радиацией, над результатами здоровых лиц. Так, КДО составил 110,38 ± 28,35 у ЛПА, 119,4 ± 28,68 у больных группы сравнения и 90,62 ± 37,24 у здоровых обследованных, КСО – 40,28 ± 17,04, 43,39 ± 17,59 и 27,47 ± 12,63 соответственно (p<0,05). В то же время, указанные показатели оказались сопоставимы у ликвидаторов и лиц, страдающих ИБС, не

имевших контакта с радиацией. При анализе таких параметров как ударный и минутный объемы, нами не отмечено статистически значимых различий, однако существует тенденция к некоторому снижению УО и МО у ЛПА. Конечнo-систолический миокардиальный стресс у больных ИБС обеих исследуемых клинических групп был достоверно выше, чем у лиц контрольной группы: $78,8 \pm 17,56$ у ЛПА, $80,09 \pm 36,19$ у больных группы сравнения, $56,17 \pm 10,47$ у здоровых обследованных ($p < 0,05$), однако статистически значимой разницы между ЛПА и больными ИБС, не контактировавшими с ИИ, также не отмечено. В то же время, фракция выброса была значимо ниже у ликвидаторов, страдающих ИБС, в сравнении с контролем ($65,63 \pm 7,53$ % и $70,21 \pm 4,81$ %, $p = 0,02$), что не наблюдалось среди пациентов с ИБС без воздействия радиации. Это может свидетельствовать о том, что если у пациентов с ИБС имеет место систолическая дисфункция с нарушением насосной функции ЛЖ, то у больных ИБС-ЛПА – с нарушением как насосной, так и сократительной.

Проведенный корреляционный анализ установил положительную связь между ММЛЖ и величиной миокардиального стресса ($r = 0,81$, $p < 0,05$), а также конечно-диастолического размера ($r = 0,72$, $p < 0,05$) у пациентов с ИБС-ЛПА, что позволяет сделать предположение о формировании достаточно неблагоприятной в плане быстрого прогрессирования ХСН у этой категории пациентов эксцентрическо-концентрического варианта ремоделирования.

Результаты сравнительного анализа показателей, характеризующих диастолическую функцию у больных ИБС и здоровых лиц представлены в таблице №20. Наши данные указывают на увеличение активного предсердного вклада в наполнение ЛЖ. Так, пиковая скорость А у ЛПА ($0,72 \pm 0,21$) достоверно отличалась от результатов группы сравнения ($0,52 \pm 0,12$; $p = 0,0001$) и здоровых лиц ($0,48 \pm 0,07$; $p = 0,0001$).

Показатели диастолической функции сердца у больных ИБС, подвергшихся воздействию радиации и без нее и здоровых лиц

Показатель	Группа контроля n=21	ИБС n=33	ИБС у ЛПА n=30	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Пиковая скорость E, м/с	0,69 ± 0,09	0,62 ± 0,1	0,68 ± 0,18	0,01	0,7	0,02
Пиковая скорость A, м/с	0,48 ± 0,07	0,52 ± 0,12	0,72 ± 0,21	0,2	0,000 1	0,000 1
Интеграл E, ед	0,05 ± 0,03	0,03 ± 0,02	0,07 ± 0,07	0,09	0,05	0,04
Интеграл A, ед	0,03 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0,11 ± 0,13	0,08	0,000 7	0,008
Инт A/ Инт E, ед	1,03 ± 2,42	0,68 ± 2,05	2,35 ± 2,75	0,09	0,036	0,02
КДД, мм,рт,ст	25,78 ± 36,65	26,52 ± 31,02	36,71 ± 41,62	0,08	0,03	0,3
КДНС, дин/см ²	26,86 ± 36,79	28,26 ± 31,18	38,05 ± 41,67	0,05	0,03	0,3

При этом значения поздне-диастолического наполнения были сопоставимы между больными ИБС, не имевшими контакта с ионизирующим излучением, и группой контроля. Вместе с тем, важно отметить, что значения пика E, характеризующего пассивное наполнение ЛЖ, были сопоставимы у ЛПА (0,68 ± 0,18) и здоровых лиц (0,69 ± 0,09) и превышали результаты группы больных ИБС, не контактировавших с ИИ (0,62 ± 0,1). Значения интегралов трансмитрального потока и их отношение, были достоверно выше у ЛПА, в то время как результаты больных ИБС, не контактировавших с ионизирующим излучением, и здоровых лиц значимо не различались. По результатам анализа показателей жесткости миокарда ЛЖ установлено, что величины КДД и КДНС были сопос-

тавимы в группе больных ИБС, без воздействия ионизирующего излучения, и здоровых обследованных: КДД - $26,52 \pm 31,02$ и $25,78 \pm 36,65$, КДНС – $28,26 \pm 31,18$ и $26,86 \pm 36,79$ соответственно. При этом значения ЛПА были достоверно выше, чем группы контроля (КДД $36,71 \pm 41,62$; $p=0,03$) (КДНС $38,05 \pm 41,67$; $p= 0,03$).

Таким образом, результаты анализа диастолического трансмитрального потока у пациентов клинических групп свидетельствуют о том, что у больных ИБС, независимо от наличия или отсутствия радиационного воздействия, имеет место нарушение диастолической функции с нарушением эластичности и жесткости миокарда левого желудочка. При этом важно отметить, что у пациентов с ИБС-ЛПА нарушение активной релаксации выражено в большей степени, чем среди пациентов с ИБС не контактировавших с ионизирующим излучением.

Результаты проведенного сравнительного анализа эхокардиографических показателей позволяют предполагать развитие у больных ишемической болезнью сердца ремоделирования по типу эксцентрической - концентрической гипертрофии миокарда левого желудочка. При этом развитие систолической дисфункции у больных ИБС-ЛПА характеризуется, очевидно, более неблагоприятным течением, а именно снижением как насосной, так и сократительной функций, в то время как больным ИБС, не контактировавшими с радиацией, свойственно только снижение насосной функции, что наряду с напряжением адаптивных возможностей, диастолической дисфункцией, характеризующейся повышением жесткости миокарда левого желудочка и нарушением процессов активной релаксации, свидетельствует о более быстром переходе адаптивного ремоделирования в дезадаптивное и прогрессировании ХСН у больных ИБС-ЛПА.

4.4 Оценка вазомоторной функции эндотелия ликвидаторов последствий аварии, страдающих ИБС

Наличие факторов риска, поражение сердечно-сосудистой системы, развитие ишемической болезни сердца позволяют предполагать снижение функции эндотелия, как регулятора гемостаза, морфо-функционального состояния сосудов. Для оценки тонуса плечевой артерии нами проведена проба с реактивной гиперемией. Изучение исходных значений диаметра плечевой артерии показало следующие результаты: $4,47 \pm 0,56$ мм у ЛПА, $4,41 \pm 0,51$ мм у больных группы сравнения, $4,28 \pm 0,39$ мм у здоровых лиц. Изменение диаметра относительно базального значения, рассчитанных при проведении пробы с эндотелий-зависимой вазодилатацией, приведены в табл.№21.

Табл.21

Изменение диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, у больных с ИБС, контактировавших с радиацией и без нее и здоровых лиц
(% к исходным значениям)

Группы	Время, мин			
	0,5	1	1,5	5
Группа контроля n=21	9,75 (4,16; 16,27)	10,86 (6,18; 17,02)	10,86 (6,97; 20)	8,33 (2,33; 11,11)
ИБС n=33	8,31 (2,38; 13,04)	10,87 (5,77; 15,38)	8,79 (2,33; 12,77)	10,75 (2,43; 13,46)
ИБС у ЛПА n=30	3,2 (-2,57; 9,53)	6,46 (1,64; 9,53)	6,46 (-2,08; 11,9)	6,49 (0; 11,63)
p 1-2	0,4	0,8	0,3	0,4
p 1-3	0,009	0,02	0,02	0,3
p 2-3	0,02	0,02	0,05	0,2

По результатам проведенного сравнительного анализа мы не выявили достоверных различий между здоровыми обследованными и больными ИБС,

не подвергавшимися воздействию ионизирующего излучения. Однако, из приведенных данных очевидно, что пациенты с ИБС-ЛПА характеризуются парадоксальной вазоконстрикцией, в частности на 30, 60 и 90 секундах после декомпрессии, что, вероятно, может свидетельствовать о выраженном снижении моторной функции эндотелия. Важно отметить не только значимые различия с группой здоровых лиц, но и с больными ИБС, не контактировавшими с радиацией. Так, например, на 30 секунде после декомпрессии результат у ЛПА с ИБС составил 3,2 (-2,57; 9,53), в то время как у больных ИБС, не подвергавшихся воздействию радиации - 8,31 (2,38; 13,04), а у здоровых лиц - 9,75 (4,16; 16,27), на 60 секунде - 6,46 (1,64; 9,53), 10,87 (5,77; 15,38) и 10,86 (6,18; 17,02) соответственно, на 90 секунде - 6,46 (-2,08; 11,9), 8,79 (2,33; 12,77) и 10,86 (6,97; 20) соответственно ($p < 0,05$). Проведение пробы с эндотелий-независимой вазодилатацией значимых различий не обнаружило (табл.№22).

Табл.№22

Изменение диаметра плечевой артерии в пробе с нитроглицерином, у больных с ИБС, контактировавших с радиацией и без нее и здоровых лиц

(% к исходным значениям)

Группы	Время, мин				
	1	2	3	4	5
Группа контроля n=21	6,47 ± 3,48	15,23 ± 7,76	16,84 ± 4,71	14,0 ± 4,59	13,28 ± 3,76
ИБС n=33	10,13 ± 7,55	10,61 ± 5,63	13,32 ± 5,22	12,76 ± 6,25	11,7 ± 7,62
ИБС у ЛПА n=30	8,92 ± 7,46	14,26 ± 7,67	16,8 ± 7,91	12,55 ± 9,42	12,62 ± 9,90
p 1-2	0,9	0,05	0,06	0,4	0,4
p 1-3	0,8	0,4	0,2	0,8	0,1
p 2-3	0,2	0,4	0,8	0,6	0,4

Динамика абсолютных значений диаметра плечевой артерии представлена на рис.№3. Результаты группы контроля и необлученных больных ИБС сопоставимы практически на всем протяжении пробы. Обращает внимание изменение плечевой артерии у ЛПА с ИБС, а именно минимальные значения при проведении пробы с реактивной гиперемией, и максимальные – при эндотелий-независимой вазодилатации (N). Что, вероятно, свидетельствует о возможной нормализации функции эндотелия при соответствующей коррекции лечения этой категории больных.

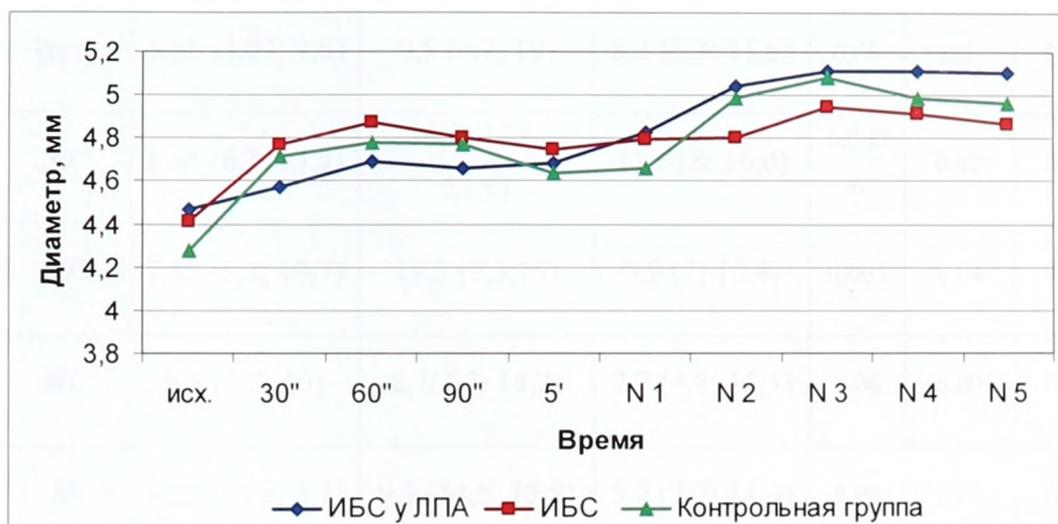


Рис. 3

Динамика диаметра плечевой артерии у больных ИБС, контактировавших с радиацией и без нее и контрольной группы

Результаты проведенной оценки линейной скорости кровотока плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией представлены в табл.№23. Больные ИБС-ЛПА характеризовались минимальными показателями линейного кровотока, в частности на 30 и 60 секундах, а также пятой минуте после декомпрессии, в сравнении как со здоровыми лицами, так и пациентами ИБС, не подвергавшимися воздействию радиации.

Сравнение средней скорости кровотока плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных ИБС, контактировавших с радиацией и нет, контрольной группы

Время, мин	Средняя скорость кровотока, м/сек			р 1-2	р 1-3	р 2-3
	ИБС у ЛПА n=30	ИБС n=33	Контрольная группа n=21			
исх,	6,05 (3,03; 9,6)	9,8 (4,7; 19)	8,3 (5,3; 11,6)	0,08	0,2	0,9
30"	8,65 (6,2; 13,8)	16,3 (12,6; 21,6)	11,6 (8; 16,6)	0,000 6	0,02	0,2
60"	7,55 (5,1; 10,7)	11,2 (9,3;15)	9,9 (7; 15,4)	0,005	0,04	0,9
90"	6,8 (3,2; 10)	8,7(3,5; 14,2)	7,7 (4,8; 15,3)	0,06	0,09	0,8
5'	6,05 (4,02; 8,7)	9,3 (14,5; 15,8)	5,7 (3,7; 14,4)	0,02	0,07	0,6

Так, на 30 секунде после снятия манжеты, показатель у ЛПА с ИБС был 8,65 (6,2; 13,8), в то время как у больных ИБС, не контактировавших с ИИ - 16,3 (12,6; 21,6), а у здоровых – 11,6 (8; 16,6), на 60 секунде – 7,55 (5,1; 10,7), 11,2 (9,3;15) и 9,9 (7; 15,4) соответственно ($p < 0,05$). При этом статистически значимых различий между здоровыми лицами и больными ИБС, не контактировавшими с радиацией не обнаружено.

Представленные в табл.№ 24 результаты оценки кровотока при проведении пробы с нитроглицерином, достоверно не различались между группами.

Сравнение средней скорости кровотока плечевой артерии при проведении теста с нитроглицерином у больных ИБС, контактировавших с радиацией и нет, и контрольной группы

Время, мин,	Средняя скорость кровотока, м/сек			р 1-2	р 1-3	р 2-3
	ИБС у ЛПА n=30	ИБС n=33	Контрольная группа n=21			
1	5,8 (2,6; 8,9)	6,9(3,4; 13,4)	4,6 (2,9; 12,9)	0,1	0,8	0,4
2	4,9 (2,9; 8,2)	6,1(3,2;16,7)	4,5 (3,5; 11,8)	0,2	0,9	0,4
3	5 (2,4;7)	5,7(2,9; 14,7)	3,7 (2,5; 13,9)	0,06	0,9	0,4
4	4 (2,1; 6,4)	6,15(2,6; 14,9)	4,3 (2,2; 15,6)	0,09	0,6	0,9
5	4,5(2,8; 7,7)	3,7(1,8; 12,5)	3,6 (2,8; 7,6)	0,8	0,9	0,9

Абсолютные значения объемного кровотока плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией отражены в табл.№ 25.

Табл.25

Объемная скорость кровотока плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных ИБС и контрольной группы

Время, мин	Объемная скорость кровотока, мл/мин			р 1-2	р 1-3	р 2-3
	ИБС у ЛПА n=30	ИБС n=33	Контрольная группа n=21			
исх,	114,86 ± 79,78	162,67 ± 117,92	123,67 ± 62,76	0,07	0,7	0,1
30"	182,35 ± 136,33	336,92 ± 201,13	231,29 ± 134,18	0,00 1	0,2	0,04
60"	146,74 ± 84,22	247,0 ± 149,0	208,11 ± 114,82	0,00 2	0,03	0,3

90"	126,46 ± 95,75	183,77 ± 114,04	157,78 ± 90,6	0,04 5	0,2	0,4
5'	119,43 ± 76,72	174,96 ± 101,91	137,02 ± 93,56	0,02	0,5	0,2

По нашим данным, статистически значимые различия между ЛПА с ИБС и необлученными больными ИБС по анализируемому показателю обнаружены на 30, 60, 90 секундах и 5 минуте после декомпрессии. При этом объемный кровоток у ЛПА характеризуется наименьшими значениями. На 30 секунде максимальные значения обнаружены у больных, не контактировавших с ИИ, - $336,92 \pm 201,13$ л/мин, в то время как у ЛПА этот показатель был $182,35 \pm 136,33$ л/мин ($p=0,001$). На 60 секунде после снятия манжеты результаты ЛПА ($146,74 \pm 84,22$) оказались ниже в сравнении не только с пациентами с ИБС, не контактировавшими с радиацией ($247,0 \pm 149,0$), но и здоровыми обследованными ($208,11 \pm 114,82$). Такие результаты коррелируют с аналогичными показателями у ЛПА, страдающими ГБ, также имеющими наименьший из всех анализируемых групп кровоток.

Значения объемной скорости во время проведения пробы с нитроглицерином представлены в табл.№26. По нашим данным, результаты здоровых лиц и больных ИБС, не подвергавшихся воздействию радиации, были сопоставимы на всем протяжении пробы. Статистически значимые различия обнаружены между ЛПА с ИБС и необлученными больными ИБС на 3 и 4 минутах после приема нитроглицерина. На 3 минуте результат у ЛПА был $109,26 \pm 86,24$, что в ниже показателей группы больных с ИБС, не подвергавшихся воздействию радиации - $182,95 \pm 140,88$ л/мин, на 4 минуте - $106,78 \pm 76,02$ и $174,84 \pm 139,12$ соответственно ($p=0,04$).

Табл.26

Объемная скорость кровотока плечевой артерии при проведении пробы с эндотелий-независимой вазодилатацией у больных ИБС, контактировавших с радиацией и без нее и контрольной группы

Время, мин	Объемная скорость, мл/мин			р 1-2	р 1-3	р 2-3
	ИБС у ЛПА n=30	ИБС n=33	Контрольная группа n=21			
1	111,45 ± 79,59	171,28 ± 125,46	122,39 ± 125,03	0,05	0,7	0,3
2	114,37 ± 86,93	170,19 ± 129,06	152,67 ± 136,9	0,08	0,4	0,5
3	109,26 ± 86,24	182,95 ± 140,88	141,82 ± 110,33	0,04	0,2	0,6
4	106,78 ± 76,02	174,84 ± 139,12	159,0 ± 150,51	0,04	0,2	0,8
5	115,71 ± 83,82	154,76 ± 141,31	122,51 ± 119,42	0,2	0,8	0,5

Таким образом, по данным проведенного нами исследования можно предполагать, что ЛПА с ИБС свойственно снижение вазомоторной функции эндотелия, а именно парадоксальная констрикция в ответ на действие вазодилатирующего стимула. Вместе с тем, снижение объемных и линейных показателей гемодинамики у ИБС-ЛПА, вероятно, характеризует, изменение механических свойств сосудов и реологии крови у этой категории больных.

4.5 Уровень оксида азота у ликвидаторов последствий

Чернобыльской аварии, страдающих ишемической болезнью сердца

Необходимость лабораторной оценки содержания оксида азота сыворотки крови определяется его важной ролью в регуляции сосудистого тонуса, реологических свойств крови, пролиферации гладкомышечных клеток миокарда и сосудов.

Результаты проведенного исследования содержания оксида азота сыворотки крови установили высокодоверное снижение уровня NO у ЛПА с ИБС ($6,7 \pm 1,38$ мкмоль/л) по сравнению с результатами здоровых лиц (25 ± 3 мкмоль/л, $p < 0,0001$), представлены на рис.№ 4.

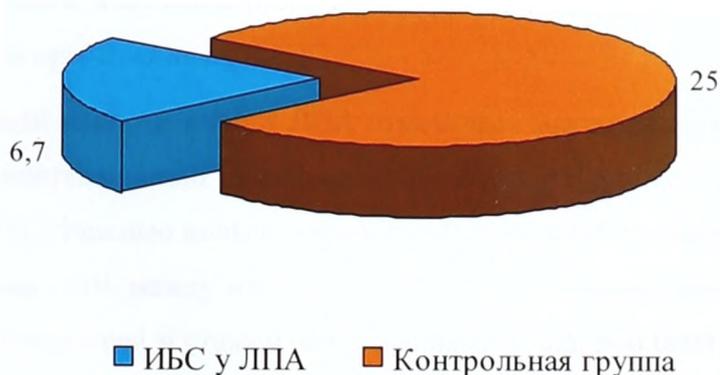


Рис. 4

Содержание оксида азота сыворотки крови у ЛПА с ИБС и лиц контрольной группы

Обнаруженные статистически значимые различия соответствуют выявленному снижению вазомоторной функции эндотелия по результатам ультразвукового исследования.

Отметим результаты проведенного корреляционного анализа. Нами установлена прямая связь высокой силы между показателями оксида азота и уровнем антиатерогенных липопротеидов высокой плотности ($r = 0,85$, $p = 0,01$). Кроме того, отмечена положительная корреляция между уровнем NO и снижением вазомоторной функции эндотелия ($r = 0,44$, $p < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют прогнозировать содержание антиатерогенных липопротеидов и изменения вазомоторной функции эндотелия.

4.6 Корреляционные взаимосвязи состояния сердечно-сосудистой системы от характеристик ионизирующего излучения в условиях аварии на ЧАЭС

Мы провели анализ зависимостей показателей, характеризующих особенности течения ИБС и состояние сердечно-сосудистой системы от воздействия ионизирующего излучения и его характеристик: полученной дозы и продолжительности пребывания на ЧАЭС.

Как показали наши данные, у ЛПА отмечалась значимая корреляционная связь между длительностью пребывания на ЧАЭС и стажем заболевания ($r=0,59$, $p=0,001$), степенью повышения АД ($r=0,59$, $p=0,001$). Нами также установлена обратная связь между изменением диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и стажем заболевания ($r= - 0,6$, $p=0,0004$). Мы не обнаружили статистически значимых корреляций между функцией эндотелия и характеристиками облучения в условиях ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Однако, установленная прямая связь между воздействием ИИ и стажем заболевания, и обратная связь между стажем и функцией эндотелия позволяют опосредованно прогнозировать состояние внутренней оболочки сосудов.

Между тем, проведенный регрессионный анализ не выявил статистической значимости прогнозируемых моделей.

Таким образом, обнаруженные корреляционные связи между состоянием ССС у ЛПА, страдающих ИБС, и характеристиками воздействия ИИ в условиях ЧАЭС, могут позволить оценивать течение ишемической болезни сердца и прогнозировать ее исход.

В подтверждение обнаруженных результатов приводим клинической пример больного Б., номер амбулаторной карты 5774, 1954 г.р. Диагноз: ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения III ф.к. Находился в зоне ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с 20.05.1986-13.08.1986, официально документированная доза 0.24845 мГр. Выполнял работы по дезактивации грунта.

Наследственность по кардиоваскулярным заболеваниям отягощена по материнской линии, курение отрицает. ИМТ 28,4. Страдает ГБ с 1990 г. Инвалид II группы. Получает лечение: лизиноприл 10мг/сут, нифедипин 10 мг/сут.

На момент осмотра предъявляет жалобы на похолодание и покалывание конечностей, перемежающуюся хромоту. АД слева 140/100 мм.рт.ст, справа – 142/104 мм.рт.ст, ЧСС 52 ударов в минуту. Границы сердца расширены влево на 1 см латеральнее срединно-ключичной линии. Выслушивается акцент II тона над аортой. По результатам анализа липидного профиля ОХС 6.6 ммоль/л, ТГ 1,25 ммоль/л, ЛПВП 1,01 ммоль/л, ЛПНП 5,0 ммоль/л, КА 5.5 Уровень СРП – 6 мг/дл. Толщина КИМ 1.1. см. По данным электрокардиографии ритм синусовый 49 ударов в минуту, атриовентрикулярная блокада I степени. Согласно проведенной эхокардиографии КДР 50 мм, КСР 35 мм, КДО 118,23 мл, КСО 50,87 мл, ТЗСЛЖ 1.15 мм, ТМЖП 1.1 мм, ОТСЛЖ 0,48, ММЛЖ 260,43 г, КСМС 66,18 дин/см², фракция выброса 67%, аорта 34 мм, левое предсердие 39 мм, правый желудочка 20 мм. Пиковая скорость Е 0.9 м.с, А – 0,8 м/с, КДД 10,51 мм.рт.ст, КДНС 11,96 дин/см². Исходный диаметр плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией 6,1 см. средняя скорость – 2,9 м/сек, объемная скорость – 84,7 л/мин.

По данным табл. №27 отмечается недостаточная, до 4,92%, вазодилатация, что свидетельствует о сниженной моторной функции эндотелия. Также обращает внимание парадоксальная вазоконстрикция, до -1.64%, в ответ на действие нитроглицерина. Кроме того, регистрируется неустойчивость и большой разброс значений кровотока.

На данном клиническом примере можно судить о дислипидемии, выраженном атеросклерозе, гипертрофии миокарда и ремоделировании сердца, что наряду со сниженной функцией эндотелия и дезадаптацией сердечно-сосудистой системы ухудшает прогноз течения заболевания.

Изменение диаметра, средней и объемной скоростей плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (% к исходным данным)

Показатель	30''	60''	90''	5'	N 1'	N 2'	N 3'	N 4'	N 5'
Диаметр, см	4,92	1,64	3,28	4,62	6,55	-1,64	4,92	6,56	4,92
TAV, см/с	141, 38	117, 24	- 17,2 4	- 41,3 8	- 10,3 5	- 27,5 9	- 10,3 4	24,1 4	31,0 3
Vvol, см ³ /с	165, 71	124, 42	- 11,7 3	- 35,4 7	1,79	- 29,9 4	-1,31	40,9 5	44,2 4

Таким образом, по результатам проведенного нами исследования, можно предполагать, что ликвидаторам последствий аварии, страдающим ишемической болезнью сердца, свойственно относительно неблагоприятное течение атеросклероза с повышением уровня атерогенных липидов и поражением комплекса интима-медиа артерий каротидного бассейна. Ремоделирование сердца у этой категории больных происходит по типу эксцентрическо-концентрической гипертрофии, протекает со снижением систолической и диастолической функций сердца, снижением активной релаксации и повышением жесткости левого желудочка и, вероятно, имеет тенденцию к переходу адаптивного ремоделирования в дезадаптивное. Кроме того, установлено снижение вазомоторной функции эндотелия и замедление линейной и объемной скоростей плечевой артерии. Выявленные корреляционные взаимосвязи свидетельствует о том, что даже небольшое изменение характеристик ИИ, в условиях ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, в сторону повышения дозы и длительности пребывания, могут приводить к выраженному прогрессированию патологии сердечно-сосудистой системы.

Глава V. Обсуждение результатов

Болезни системы кровообращения в связи с их высокой распространенностью и важной прогностической значимостью, как известно, оказывают серьезное влияние на качество жизни и социальный статус ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии.

В результате анализа литературы мы убедились в отсутствии единого мнения относительно оценки значимости обнаруженных биоэффектов малых доз радиации. Различие выводов в литературе можно объяснить, во-первых, различной степенью чувствительности методов, которые используют разные авторы. Во-вторых, различие в характере реакции возможно объяснить фазностью биологических процессов в момент действия радиации. В-третьих, биологические эффекты, регистрируемые авторами, могут свидетельствовать не только о прямом действии радиации, но и отражать воздействие комплекса различных неблагоприятных факторов среды, и, в-четвертых, тем, что негативные последствия в отдаленном периоде изучены значительно меньше, нежели первые годы после аварии. Применительно к оценке вазомоторной функции эндотелия, добавим, что дозы облучения во встречающихся в литературе исследованиях на животных и людях, как правило, высокие и средние, и не соответствуют дозам, полученным большинством ЛПА, находящимся в диапазоне так называемых «малых» доз.

Действие малых доз может приводить к физико-химическим и биологическим изменениям, таким как увеличение интенсивности перекисного окисления липидов, снижение активности антиоксидантной системы, нарушение ферментной активности и целостности мембран. Что, в свою очередь приводит к нарушению нейро-иммунно-эндокринной регуляции, развитию и прогрессированию заболеваний. Подтверждением нарушения регуляции липидного обмена может служить дислипидемия, выявленная у ЛПА в настоящем исследовании, характеризующаяся повышением уровней ТГ, ОХС и ЛПНП. Следует отметить, что в этом направлении наши результаты коррелируют с литературными данными. Выраженные сдвиги, характеризующие высокую степень ате-

рогенных нарушений, обнаружены в ряде исследований [26, 32]. Важно, что уровень триглицеридов выше у ЛПА, работавших на объекте «Укрытие», нежели у лиц, находившихся в 30-километровой зоне, и, соответственно, получивших меньшие дозы облучения. Заметим, что повышение уровня антиатерогенных липопротеидов высокой плотности, согласуется с данными Н.А. Метляевой, также обнаружившей достоверное превышение уровня ЛПВП по сравнению с контрольными показателями [32]. В пользу нарушения липидного обмена и прогрессирования атеросклероза свидетельствует не только дислипидемия, но и выявленное нами утолщение комплекса интима-медиа артерий каротидного бассейна у всех обследованных ЛПА, которое, по данным исследования [22] в два раза чаще регистрируется объективными методами, чем его клинические проявления.

Важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, вероятно, играет истощение функции эндотелия. Структурные изменения вследствие воздействия радиации заключаются в гибели и десквамации клеток эндотелия, обтурации просвета капилляров, образовании тромбов и нарушении кровообращения. К поздним эффектам радиации принято относить увеличение количества бесклеточного материала и фиброз. В настоящее время существуют данные о развитии так называемых альтернативных изменений [8]. Характерным проявлением которых является повышение вероятности повреждения и гибели клеток. Известно, что феномен возникает скачкообразно, причем по достижении пороговой иницирующей дозы повреждение становится дозозависимым, т.е. достигается насыщение. Важно, что в эндотелии такие изменения возникают уже при дозах порядка долей Грей и сохраняются в отдаленные сроки после окончания облучения при низкой мощности. К функциональным нарушениям, происходящим в процессе ускоренного старения, относят изменение реактивности сосудистой стенки. Сравнение интенсивности дилататорных реакций указывает на угнетение эндотелий-зависимого расслабления у ЛПА. Наблюдаются достаточно стойкие нарушения функционального состояния эндотелия, которые характеризуются уменьшением расслабления после

компрессии сосуда. Наши данные подтверждаются исследованием Давыдовой Н.И.(2004), определявшим функцию эндотелия лабораторными методами [11]. Такие изменения в условиях гамма-облучения могут свидетельствовать о значительном нарушении способности эндотелиоцитов продуцировать оксид азота, что находит подтверждение в данных литературы [160, 162].

Кроме того, не исключена возможность того, что дефицит эндотелий-зависимого расслабления при облучении, также может быть связан со снижением чувствительности гладкомышечных клеток сосудов к оксиду азота. Подтверждением этой гипотезы может служить недостаточный ответ на действие нитроглицерина, описанный J.G.Wiedermann et.al [185]. Ослабление эндотелий-зависимой части реакций на применяемые раздражители, очевидно, приводит к относительному усилению чувствительности сосудистой стенки к констрикторным воздействиям и развитию эндотелиальной дисфункции. Кроме того, имеющиеся в литературе статистические доказательства повышения частоты осложнений ГБ и ИБС [31,32,48] у пациентов со сниженной функцией эндотелия позволяют прогнозировать, на фоне прогрессирования атеросклероза, неблагоприятное течение изучаемой патологии у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Выявленную особенность структурной перестройки сердца по результатам эхокардиографического исследования у пациентов с гипертонической болезнью можно объяснить существующей дисфункцией эндотелия вследствие существующего дефицита оксида азота, причем в большей степени у ЛПА. С другой стороны, дисфункция эндотелия характеризуется также повышенной концентрацией эндотелина, что по данным литературы, способствует росту мышечной массы и ускоряет процесс развития гипертрофии миокарда ЛЖ. Нарушение вазомоторной функции эндотелия и повышение общего периферического сопротивления, в свою очередь, играют важную роль в перегрузке миокарда давлением и развитии гипертрофии миокарда у больных ГБ. Хроническая нагрузка на ЛЖ, разреженность капиллярной сети гипертрофированного миокарда, и как следствие снижение коронарного резерва, гипоксии и дистро-

фии, в совокупности с пролиферацией соединительнотканых элементов и повышенным коллагеннообразованием вследствие радиационного повреждения у ликвидаторов [100] приводит, по видимому, к более быстрому, чем у больных ГБ без контакта с радиацией, повышению систолического миокардиального стресса КСМС, снижению сократительной функции левого желудочка, переходу адаптивного ремоделирования в дезадаптивное и, как следствие, прогрессированию ХСН. У пациентов с ГБ не контактировавших с ионизирующим излучением, не отличающаяся от здоровых лиц вазомоторная функция эндотелия, очевидно, определяет несколько более благоприятные показатели структурно-геометрической перестройки, которые могут указывать на то, что процесс ремоделирования у них носит относительно адаптивный характер, направленный на сохранение нормальной гемодинамики.

Достоверно большие параметры пиковой скорости позднего диастолического наполнения левого желудочка, меридионального стресса в конце диастолы у ликвидаторов страдающих ГБ, чем у пациентов, не контактировавших с радиацией, могут свидетельствовать о более выраженном нарушении диастолической функции левого желудочка, протекающей как с нарушением активной релаксации, так и повышением жесткости миокарда.

В то же время, представленные результаты нашего исследования позволяют предположить, что в основе структурно-функциональных изменений левых камер сердца при ИБС важную роль, по-видимому, играет ряд патогенетических механизмов, обуславливающих развитие ишемии миокарда, в том числе дисфункция эндотелия, проявляющаяся дефицитом дилатации артерий и тенденцией к вазоконстрикции, а также усилением адгезии и агрегации тромбоцитов, пролиферацией гладкомышечных клеток. Что наряду с имеющейся дислипидемией и атеросклерозом приводит к недостаточности кровоснабжения миокарда, перестройке сосудов и повышению периферического сосудистого сопротивления, с последующим формированием ремоделирования сердца у больных ИБС вне зависимости от контакта с радиацией.

Вместе с тем, в связи с утяжелением ремоделирования левых камер сердца у больных ИБС-ЛПА, можно предположить, что к дополнительным факторам его развития и прогрессирования можно отнести воздействие ионизирующего излучения, которое, с одной стороны, увеличивает число больных с дисфункцией эндотелия, что наглядно демонстрируется при ультразвуковом исследовании плечевой артерии у больных ИБС-ЛПА, а с другой стороны усугубляет течение атеросклероза, подтверждающееся нашими результатами анализа липидного спектра и комплекса интима-медиа каротидного бассейна. Кроме того, к отдаленным эффектам радиации также принято относить пролиферацию стромальных элементов и коллагена, вследствие радиационного повреждения, что приводит, по видимому, к повышению жесткости стенок сосудов и сердца и формированию дополнительного периферического сосудистого сопротивления. Следствием чего является ускоренное развитие структурно-геометрической перестройки сердца, снижение систолической функции левого желудочка, что в совокупности с повышением миокардиального стресса и снижением насосной и сократительной функций, и развитием диастолической дисфункции могут указывать на более быстрый переход адаптивного ремоделирования в дезадаптивное, и прогрессирование хронической сердечной недостаточности у этой категории больных.

Особого внимания заслуживают изменения кровотока. Существенный вклад, очевидно, вносит описанное в литературе [27] изменение реологических свойств крови у ЛПА, а именно полицитемия и повышение вязкости. Что приводит, по видимому, к снижению линейных и объемных характеристик кровотока. Важно отметить, что замедление тока крови, наряду с преимущественным синтезом фактором агрегации и ингибиторов фибринолиза, имеющем место при дисфункции эндотелия, может приводить к повышению свертываемости крови и тромбообразованию. Кроме того, поскольку величина объемного кровотока прямо пропорциональна диаметру сосуда, а также зависит, по данным литературы, от скорости распространения пульсовой волны, которая в свою очередь определяется, как известно, состоянием стенки сосудов, то сни-

жение базальных показателей у ЛПА с ГБ и ИБС, вероятно, свидетельствует об изменении механических свойств исследуемого сосуда – снижении упругости и растяжимости. Подтверждением этому является замедление объемной скорости у ЛПА обеих клинических групп, как исходной, так и при проведении пробы с реактивной гиперемией. В тесте с нитратами, когда следовало ожидать увеличения объемных показателей, нами установлено замедление кровотока. Которое может объясняться изменением механических свойств стенки сосудов на фоне прогрессирующего атеросклероза, ускорения пострадиационного образования коллагена и стромы, следствием чего является повышение жесткости стенки плечевой артерии у облученных лиц, что в совокупности с дисфункцией эндотелия, пролиферацией ГМК, под влиянием факторов роста, вероятно, приводит к снижению объемных характеристик кровотока, что подтверждается литературными данными [2, 26]. Кроме того, определенный вклад в замедление кровотока, очевидно, вносит выявленное в настоящем исследовании снижение систолической функции у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии.

Анализируя полученные нами результаты и данные литературы можно предполагать, что воздействие ионизирующего излучения в условиях аварийно-восстановительных работ на ЧАЭС является дополнительным фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Очевидно, что воздействие радиации приводит, в отдаленном периоде, к прогрессирующему развитию дислипидемий, атеросклерозу, формированию дисфункции эндотелия и дополнительному повышению периферического сосудистого сопротивления. Перегрузка давлением, наряду с повышением жесткости стенок сосудов и миокарда, может приводить к развитию ремоделирования сердца, систолической и диастолической дисфункции и обеспечивает более быстрое прогрессированию хронической сердечной недостаточности, утяжеление прогноза жизни и трудоспособности.

Таким образом, в свете поставленных перед нами задач и полученных фактических данных по ультразвуковой оценке функции эндотелия и исследо-

вания сердца, вероятно, можно говорить о сохранении «эха» ионизирующего излучения в отдаленном периоде у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии, что определяет целесообразность контроля указанных показателей в процессе диспансерного наблюдения в целях выработки практики наиболее адекватной дифференцированной терапии.

Выводы

1. Воздействие ионизирующего излучения в условиях аварийно-восстановительных работ на ЧАЭС является дополнительным фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, с учетом его неблагоприятного влияния на адаптивные возможности эндотелия.
2. Наблюдается развитие дисфункции эндотелия, а именно снижение интенсивности дилататорных реакций и угнетение эндотелий-зависимого расслабления сосудов у ликвидаторов последствий аварии обеих клинических групп, коррелирующее с дефицитом оксида азота крови.
3. Ведущим типом ремоделирования сердца у ЛПА страдающих ГБ, является формирование концентрической гипертрофии, сопровождающееся прогрессированием систолической дисфункции, развитием диастолической дисфункции, снижением релаксационных свойств миокарда левого желудочка и повышением его жесткости, значительно более выраженными у ЛПА с ГБ, в сравнении со здоровыми лицами и группой пациентов с ГБ, не подвергавшихся воздействию радиации.
4. Формирование ремоделирования сердца у больных ИБС характеризуется смешанным эксцентрическо-концентрическим типом гипертрофии миокарда и характеризуется более быстрым течением у ЛПА с ИБС, развитие систолической дисфункции у ликвидаторов имеет неблагоприятное течение в связи со снижением насосной и сократительной функций; изменение диастолической функции у этой категории больных происходит с нарушением процессов активного расслабления и повышением жесткости миокарда.
5. Установлено прогрессирование атеросклероза, выражающееся в неблагоприятном липидном профиле и поражении комплекса интима-медиа артерий каротидного бассейна у ликвидаторов последствий Чернобыльской аварии.
6. Выявлено снижение показателей линейного и объемного кровотоков плечевой артерии, как исходных, так и за весь период проведения пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином, у ЛПА с ГБ и ИБС в сравнении со

здоровыми лицами и больными групп сравнения, не контактировавшими с ионизирующим излучением.

Практические рекомендации

1. Все больные ИБС и ГБ, подвергшиеся радиоактивному воздействию в условиях аварийно-восстановительных работ на Чернобыльской АЭС, должны состоять на диспансерном учете и регулярно проходить лабораторный и инструментальный мониторинг, включающий углубленное эхокардиографическое исследование с определением типа ремоделирования левых камер сердца, его систолической и диастолической функций, а также ультразвуковое исследование артерий верхних конечностей с проведением теста реактивной гиперемии для своевременного выявления эндотелиальной дисфункции.

2. Ликвидаторы, имеющие факторы риска развития гипертонической и ишемической болезни сердца, но без клинических проявлений, должны проходить обследование вазомоторной функции эндотелия с целью профилактики и ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Лечебные мероприятия у пациентов с ГБ, ИБС и эндотелиальной дисфункцией должны быть направлены на нормализацию функции эндотелия, уменьшение гипертрофии левого желудочка и улучшение функционального состояния левых камер сердца (ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, β -блокаторы).

Список литературы

1. Алексеев О.В. Микровезикуляризация, вакуолизация и пузыреобразование в эндотелии кровеносных капилляров нормальных и облученных животных [Текст] / О.В. Алексеев, А.М.Чернух // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии.- 1969.- № 3.- С.110-114
2. Алхутова Н.А. Клинико-лабораторные критерии ускорения темпов старения участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] дис. ... канд. биол. наук: 14.00.46: / Алхутова Наталья Александровна.- СПб., 2005.- 114с.
3. Барабой В.А. Популярная радиобиология [Текст] / В.А. Барабой.- Киев.: Наук. Думка, 1988.-189с.
4. Беленков Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум [Текст]/ Ю.Н. Беленков, В.Ю. Марсеев// Сердечная недостаточность.- 2002.- Т. 3.- № 1.- С.7-112.
5. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний [Текст]/ В.И. Бувальцев// Международный медицинский журнал.-2001.- №3.- С. 202-208.
6. Булдаков Л.А. Радиобиология и радиационная гигиена [Текст] / Л.А. Булдаков //Радиобиология.- 1991.- №4- С.527-536.
7. Бурлакова Е.Б. Эффект сверхмалых доз [Текст] / Е.Б.Бурлакова // Вести РАН.- 1994.- №5- С.425-431.
8. Бычковская И.Б. Особая категория вредных радиационных последствий: альтернативные изменения [Текст] / И.Б. Бычковская, Е.И. Комарова, Р.Ф. Федорцева // Медицинская радиология и радиационная безопасность.- 2005.- №5.- С.5 – 15.
9. Голиков Н.П. Оксид азота в клинической практике [Текст] / Н.П. Голиков.- М.: Медпрактика,- 2004.- С.15-29.
10. Гурьев Д. Биоэффекты малых доз ионизирующей радиации [Текст] / Д. Гурьев // Вестник Института биологии Коми НЦ УрО РАН. -2004.- № 86.- С.11-15.

11. Давыдова Н.И. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенеза цереброваскулярных заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [Текст] / Н.И. Давыдова, Л.И. Васякина, А.А. Калашникова и соавт. // Экологическая иммунология.- 2004.-№6.- С.413.
12. Затейщикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение [Текст]/ А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщков// Кардиология.-1998.- № 9.- С.68-80.
13. Иванов В.К Ликвидаторы чернобыльской катастрофы: радиационно-эпидемиологический анализ медицинских последствий [Текст] / В.К. Иванов, А.Ф. Цыб, С.И. Иванов –М.: Галанис, 1999.- 312с.
14. Иванов В.К. Медицинские радиологические последствия Чернобыля для населения России: оценка радиационных рисков [Текст] / В.К. Иванов, А.Ф. Цыб -М.:-Медицина, 2002.- 392с.
15. Иванова О.В. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения [Текст] / О.В. Иванова, Т.В. Балахонова, Г.Н. Соболева // Кардиология.-1997.-№7.-С.41-46.
16. Карпов Р.С. Вазорегулирующая функция плечевой артерии и сахароснижающая терапия у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом: связь с дислипидемией и провоспалительными цитокинами [Текст] / Р.С. Карпов, Кошельская О.А., Сусллова Т.Е. // Кардиология СНГ.- 2003.-Т.1, №1.-С.62-69
17. Каташкова Г.Д. Заболевания сердечно-сосудистой системы. Патология отдаленного периода у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] / Г.Д. Каташкова, Ю.Ю. Бонитенко, А.М. Никифоров – М.: Бином, 2002. – С. 165-185.
18. Ковалева Л.И. Состояние центральной гемодинамики у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС через 4 года после аварии [Текст] / Л.И. Ковалева, П.Н. Любченко, Т.В. Басакова // Гигиена труда.- 1992.- № 3.- С.15 - 17.

19. Коломеец Н.М. Эндотелиальная дисфункция и её клиническое значение: новое направление в кардиологии [Текст] / Н.М. Коломеец // Военно-медицинский журнал.-2001.- Т.322.- №5.-С.29-36.
20. Кузин А.М. Проблема малых доз и идеи гормезиса в радиобиологии [Текст] / А.М. Кузин // Радиобиология.- 1991.-№1.- С.16-21.
21. Кулишов С.К. Системная гемодинамика у больных ишемической болезнью сердца, ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС [Текст] / С.К. Кулишов // Лікарська справа Врачебное дело.- 1995.- №5.- С.23-26.
22. Лелюк В.Г..Ультразвуковая ангиология [Текст] / В.Г. Лелюк, С.Э Лелюк.- М.: Реальное время.- 2003.- 203с.
23. Любченко П.Н. Ультразвуковая характеристика общих сонных артерий у ликвидаторов Чернобыльской аварии в отдаленном периоде [Текст] / П.Н. Любченко, Р.В. Горечков, М.В. Агальцов // Терапевтический архив.- 2002.- №4.- С.59-52.
24. Манухина Е.Б. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии [Текст] / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев // Российский кардиологический журнал.- 2005.- №5.- С.55-63.
25. Марцинкевич Г.И Сопоставление результатов функциональных проб использующихся в неинвазивной оценке функции эндотелия [Текст] / Г.И. Марцинкевич, И.А. Ковалев //Терапевтический архив.- 2002.-№ 4.- С. 16-18.
26. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. Книга 1. Эпидемиология медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] / Под.ред. В.А. Бузунова, И.А. Лихатарева.- Киев.: Медэкол, 1999.-315с.
27. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. Книга 2 Клинические аспекты Чернобыльской катастрофы [Текст] / Под.ред. В.Г. Бебешко , А.Н. Коваленко.- Киев.: Медэкол, 1999.-400с.

28. Медицинские последствия аварии на Чернобыльской атомной станции. Книга 3. Радиобиологические аспекты Чернобыльской катастрофы [Текст] / Под.ред. М.П. Руднева, П.П Чаяло.- Киев.: Медэкол, 1999.-203с.
29. Мелькумянц А.М. Механочувствительность артериального эндотелия [Текст] / А.М. Мелькумянц, С.А. Балашов.- Тверь: Триада, 2005.
30. Мелькумянц А.М. Регуляция просвета магистральных артерий в соответствии с напряжением сдвига на эндотелии [Текст] / А.М. Мелькумянц, С.А. Балашов, В.М. Хаютин // Физиологический журнал им. И.М.Сеченова.- 1992.- №6.- С.70-78.
31. Метляева Н.А. Диагностика ранних клинико-электрокардиографических изменений сердечно-сосудистой системы у лиц, перенесших острую лучевую болезнь и у работников атомной промышленности, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. [Текст] / Н.А. Метляева // Медицинская радиология и радиационная безопасность.- 2004.- № 49.- С.31 – 39.
32. Метляева Н.А. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы у ликвидаторов аварии на ЧАЭС по данным клинико-электрокардиографического исследования [Текст] / Н.А. Метляева, В.В. Харитонов // Медицинская радиология и радиационная безопасность.- 2000.- №45.- С.50 – 54.
33. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений [Текст] / Ю.И. Москалев.- М.: Медицина, 1991.- 464с.
34. Палеев Н.Р. Изменения центральной гемодинамики у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленные сроки после воздействия малых доз ионизирующего излучения [Текст] / Н.Р. Палеев, Л.И. Ковалева, М.В. Савченко // Кардиология, 2000.- № 4.– С.63 – 66.
35. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция [Текст] / Н.Н.Петрищев, Т.Д. Власов; под ред. Н.Н. Петрищева - СПб.: СПбГМУ, 2003.- С.4-38.
36. Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (второй пересмотр) [Электронный ресурс] / Комитет

экспертов Всероссийского научного общества кардиологов.- 2005.-Режим доступа <http://www.cardiosite.ru>

37. Серкиз Я.И. Особенности биологических эффектов радиации низких интенсивностей [Текст] / Я.И. Серкиз // 1 всесоюзный радиобиологический съезд.-1989.- С.527-536.

38. Тараненко В.М. Изменение реактивности сосудистой стенки под влиянием ионизирующего излучения [Текст] / В.М. Тараненко, С.М. Тишкон, М.И. Руднев // Доклад АМН СССР.-1992.- №3.- С.600-603.

39. Тараненко В.М. Ионные механизмы эндотелий-зависимого расслабления гладких мышц сосудов под действием ацетилхолина [Текст] / В.М. Тараненко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Физиологический журнал СССР.-1988.- №4.- С.533-540.

40. Таяновская В.Ю. Ультразвуковая оценка сосудодвигательной функции эндотелия у лиц, облученных в различных дозах [Текст] / В.Ю. Таяновская, В.Г. Лелюк, Ф.Б. Кутузова, С.Э. Лелюк // Ультразвуковая и функциональная диагностика.-2002.- №1.-С.84-96.

41. Теплякова О.В. Ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы и мозга у лиц, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения; взаимосвязь с синдромом хронической боли [Текст] / О.В. Теплякова, Л.А. Соколова // Актуальные проблемы теории и практики здравоохранения.- 2006.- №6.- С.70-73.

42. Теплякова О.В. Ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы и мозга у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской аварии в отдаленном периоде; взаимосвязь с синдромом хронической боли [Текст] / О.В. Теплякова // Госпитальный вестник.- 2007.- №1.- С.9-13.

43. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология [Текст] / Р. Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер; перевод с англ. С.Е. Башинского, С.Ю. Варшавского.- М.:Медиа-сфера, 2004.- 352с.

44. Фолков Б. Кровообращение [Текст] / Б. Фолков, Э. Нил. [пер. с англ.].- М.: Медицина, 1976.- 463 с.
45. Хаютин В.М. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертонии: механочувствительность эндотелия [Текст] / В.М. Хаютин, Е.В. Лукошкова // Физиологический журнал им. И.М.Сеченова.- 1993.- №8.- С.1-21.
46. Цыб А.Ф. К полувековому юбилею журнала. Радиологическое последствие Чернобыля [Текст] / А.Ф. Цыб, В.К. Иванов // Медицинская радиология и радиационная безопасность.- 2006.- №1.- С.18-27.
47. Шальнова С.А. Артериальная гипертония и гипертрофия левого желудочка у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [Текст] / С.А. Шальнова, А.В. Смоленский, В.М. Шамарин и соавт. // Кардиология.- 1998.- №6.- С. 48-50.
48. Шерашов В.С. Патогенетические механизмы и факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в когортном исследовании ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде [Текст] дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.06 : защищена 27.04.2005 / Шерашов Виктор Семенович.- М., 2005.- 293с.
49. Шестаков В.А. Диагностика диастолической дисфункции сердца [Текст]/ В.А. Шестаков, Д.Е. Пажитнев, Н.В. Шестакова// Диастолическая дисфункция сердца. Сборник статей.- М.,- 2001.-С. 12-31.
50. Ярмоненко С.П. По поводу информации о заседании Киевского городского и областного общества радиологов и рентгенологов [Текст] / С.П. Ярмоненко// Медицинская радиология.-1991.- №6.- С.49-51.
51. Adams M.J. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy[Text] / M.J. Adams, S.R. Lipsitz, S.D. Colan [et al.] // Journal of clinical oncology.- 2004.-Vol.22.- P.3139 - 3148.
52. Anderson T.J. Close correlation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations [Text] / T.J. Anderson, A. Uehata, M.D.

- Gerhardrange // Journal of American collage of cardiology.- 1995.- Vol. 26.- P.1235 – 1241.
53. Bayraktutan U. Free radicals, diabetes and endothelial dysfunction [Text] / U. Bayraktutan // Diabetes, obesity and metabolism.-2002.- Vol.4.- P.224-238.
54. Beckman J.A. Radiation therapy impairs endothelium-dependent vasodilation in humans [Text] / J. A. Beckman, A. Thakore, B. H. Kalinowski // Journal of the American College of Cardiology.- 2001.- Vol. 37, N.3.- P.761-765.
55. Belardinelli R. Endothelial dysfunction in chronic heart failure: clinical implications and therapeutic options [Text] / R. Belardinelli // International journal of cardiology.- 2001.- Vol.81.- P.1-8.
56. Bernal E. Functional and biochemical correlation between endothelial dysfunction and intima-media thickness [Text] / E. Bernal E., A. Bajo-Martinez, A. Ugalde-Canitrot // Ugalde-Canitrot 73rd EAS Congress.– Zalsburg, European atherosclerosis society, 2002. .- P.226.
57. Brook R.D. Abdominal adiposity predicts endothelial dysfunction in uncomplicated obesity: an analysis of traditional and novel risk factors [Text] / R.D. Brook, M. Rubenfire, P. Ridker // American journal of hypertension- 2001.- Vol.14.- P.1.
58. Brown D.W. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary health disease mortality and effect of hypertension [Text] / D.W. Brown, W.M. Giles // American heart journal.- 2000.- Vol.40- P.848-856.
59. Budhiraja R. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension [Text] /R. Budhiraja, R.M. Tuder, P.M. Hassoun // Circulation.- 2004.- Vol. 109.- P.159-165.
60. Bunting S. Arterial walls generate from prostaglandin endoperoxides a substance (prostaglandin X) which relaxes strips of mesenteric and coeliac arteries and inhibits its platelet aggregation [Text] / S. Bunting, R.J. Gryglewski, S. Moncada // Prostaglandins.- 1976.-№ 12.- P. 897–913.
61. Calver A. Forearm blood flow responses to a nitric oxide synthase inhibitor in patients with treated essential hypertension [Text] / A. Calver, J. Collier, P. Vallance // Cardiovascular research.- 1994.- Vol. 28.- P.1720 - 1725

62. Carrier S. Radiation-induced decrease in nitric oxide synthase-containing nerves in the rat penis [Text] / S. Carrier, H. Hricak, S.S. Lee // Radiology.- 1995.- Vol. 195.- P.95–99.
63. Celermajer D.S. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction [Text] / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, C. Bull // Journal of american collage of cardiology.- 1994.- Vol. 24.- P.1468–1474.
64. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [Text] / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch // Lancet.- 1992.- Vol. 340.- P.1111 - 1115.
65. Celermajer D.S. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults [Text] / D.S. Celermajer, M.R. Adams, P. Clarkson // New English journal of medicine.- 1996.- Vol.334.- P.150 - 154.
66. Celermajer D.S. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults [Text] / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, D. Georgakopoulos // Circulation.- 1993.- Vol. 88.- N.1.- P.2149 - 2155.
67. Chauveau M. Quantitative Doppler blood flow measurement and in vivo calibration [Text] / M. Chauveau, B. Levy, J.F. Dessanges // Cardiovascular research.- 1985.- Vol.19.- P.700 - 706.
68. Clark M.G. Blood flow and muscle metabolism: a focus on insulin action [Text] / M.G. Clark, M.G. Wallis, E.J. Barrett // American journal of physiology.- 2003.- Vol.284.- P.241-258.
69. Cockcroft J.R. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension [Text] / J.R. Cockcroft, P.J. Chowienczyk, N. Benjamin // New England journal of medicine.- 1994.- Vol.330.- P.1036 - 1040.
70. Cooke J.P. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? [Text] / J.P. Cooke, P.S. Tsao // Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology.- 1994.- Vol.14.- P. 653-655.

71. Creager M.A. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans [Text] / M.A. Creager, J.P. Cooke, M.E. Mendelsohn // *Journal of clinical investigation*-1990.-Vol.86.-P. 228-234.
72. Darby S. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300 000 women in US SEER cancer registries [Text] / S. Darby, P. McGale, R. Peto, // *Lancet oncology*.- 2005.- Vol.6.- P.557-565.
73. Darby S. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women [Text] / S.Darby, P.McGale, R. Peto // *British medical journal*.- 2003.- Vol.326.- P.256-257.
74. Davenport A.P. Human endothelin receptors characterized using reverse-transcriptasepolymerase chain reaction, in situ hybridization, and subtype-selective ligands BQ 123 and BQ 3020: Evidence for expression of ET_B receptors in human vascular smooth muscle [Text]/ A.P. Davenport, G. O'Reilly, P. Molenaar // *Journal of cardiovascular pharmacology*.- 1993.- Vol. 22.- Suppl. 8.- P.22-25.
75. Davies M.J. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina [Text]/ M.J. Davies, A.C. Thomas// *British Heart Journal*.- 1985.- Vol.53.- P.363-373.
76. Devereux R.B. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy finding [Text]/ R.B. Devereux, D.R. Alonso, E.M. Lutas// *Am. J. Cardiol.* - 1986.- Vol. 57.- P.450-458,
77. Devereux R.B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man anatomic validation of the method [Text]/ R.B. Devereux, N. Reichek// *Circulation*.- 1977.- Vol. 55.- P.613-618,
78. Devereux R.B. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension [Text]/ R.B.Devereux, D.D. Savade, H.Sachs // *Am. J. Cardiol*.- 1983.- Vol. 51.-P.171-176.

79. Dzau V.J. Molecular biology to the renin-angiotensin system [Text] / V.J. Dzau, D.W. Burt, R.E. Pratt // *American journal of physiology*.- 1988.- Vol.255.- P.563–573.
80. Dzau V.J. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine: A paradigm shift [Text]/ V.J. Dzau, R. Re// *Circulation*.- 1994.- Vol.89.- P.493–498.
81. Esler M. High blood pressure management: potential benefits of 11 agents [Text]/ M. Esler// *J. Hypertens*.- 1988.- Vol. 16.- Suppl. 3.- P.19-24.
82. Fajardo L. F. Radiation injury to blood vessels [Text] / L.F . Fajardo, R. Waksman. Mould.- The Netherlands: Nucletron B.V., 1996.- 66-74.
83. Fajardo L. F. Cardiovascular system. Pathology of radiation injury [Text] / L.F . Fajardo, New York.: Masson Publishing, 1982.- 15-33.
84. Falk E. Coronary Plaque Disruption [Text]/ E. Falk, P.K. Shah, V. Fuster// *Circulation*.- 1995.- Vol. 92.- P.657-671.
85. Furchgott R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [Text]/ R.F. Furshgott, J.V. Zawadski// *Nature*.- 1980.- Vol. 288.-P. 373–376.
86. Fuster V. Lewis A. conner memorial lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology [Text] / V. Fuster// *Circulation*.- 1994.- Vol. 90.- P.2126-2146.
87. Ganau A. Patients of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension [Text]/A. Ganau, R.B. Deveveux, M.J. Roman// *J. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19.- P.1550-1558
88. Ganau A. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension [Text]/ A. Ganau, R.B. Devereux, R.I. Roman// *Circulacion*.-1990.-Vol.81-P.25-36.
89. Geiger B. The effect of irradiation on the release of lymphocyte activating factor [Text] / B. Geiger, R. Galily, I. Gery // *Cellular immunology*.- 1977.- Vol. 7.- P.177.

90. Gerhard M. Aging Progressively Impairs Endothelium-Dependent Vasodilation in Forearm Resistance Vessels of Humans [Text] / M. Gerhard, M.A. Roddy, S.J. Creager, M.A. Creager.- Hypertension.- 1996.- Vol.27.- P.849 — 853.
91. Giannattasio C. Impaired radial artery compliance in normotensive subject with familial hypercholesterolemia [Text] / C. Giannattasio , A.A. Mangoni, M. Failla // Atherosclerosis.- 1996.- Vol.124.- P.249 - 260.
92. Gilligan D.M. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women [Text] / D.M. Gallihan, A.A. Quyyumi, R.O. Cannon // Circulation.- 1994.- Vol.89.- P.2545 - 2551.
93. Giordano G. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilatation in forearm resistance vessels of humans. Reduced endothelium-dependent peripheral vasodilation in the aged [Text] / G. Giordano, P. Guarini, A. Giordano // Cardiologia.- 1995.- Vol.40.- P.47 - 50.
94. Guetta V. The Role of Nitric Oxide in Coronary Vascular Effects of Estrogen in Postmenopausal Women [Text] / V. Guetta, A.A. Quyyumi, A. Prasad // Circulation.-1997.-Vol.96.-P.2795-2801.
95. Guidelines Management of Stable Angina Pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology [Text] / European society of cardiology.- 2006.-P.63.
96. Hahn A.W. Stimulation of endothelin mRNA and secretion in rat vascular smooth muscle cells: a novel autocrine function [Text] / A.W Hahn, T.J. Resink, T. Scott-Burden // Cellular regulation 1990.-Vol.2-P. 649-659.
97. Hallahan D.E. Increased tumor necrosis factor alpha mRNA after cellular exposure to ionizing radiation [Text] / D.E. Hallahan, D.R. Spriggs, M.A. Beckett // Proceeding national academy of science USA.- 1989.- Vol. 86.- P.10104-10107.
98. Hallahan D.E. The interaction between recombinant human tumor necrosis and radiation in 13 human tumor cell lines [Text] / D.E. Hallahan, M.A. Beckett, D. Kufe. // International journal of radiation oncology and biological physics.- 1990.- Vol. 19.- P.69-74.

99. Hashimoto M. Non-invasive assessment of flow-mediated vasodilatation in brachial arteries: diminished response in young males compared to females. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle [Text] / M. Hashimoto, M. Akishita, M. Eto // *Circulation*.-1995.- Vol.92.- P.3431 - 3435.
100. Health Effects of the Chernobyl Accident and Special Health Care Programmes [electronic resource] / Report of the UN Chernobyl Forum Expert Group "Health" (EGH) Working Draft.- 2005.- Режим доступа: <http://www.who.int>
101. Heitzer T. Cigarette Smoking Potentiates Endothelial Dysfunction of Forearm Resistance Vessels in Patients With Hypercholesterolemia : Role of Oxidized LDL [Text] / T. Heitzer, S. Ylä-Herttuala, S. Luoma // *Circulation*.-1996.-Vol.93.- P.1346-1353.
102. Heras M. Endothelial dysfunction of the non-infarct related, angiographically normal, coronary artery in patients with an acute myocardial infarction [Text] / M. Heras, G. Sanz, E. Roig // *European heart journal*.- 1996.- Vol.17.- P.715 - 720.
103. Hofma S.H. No change in endothelial-dependent vasomotion late after coronary irradiation [Text] / S.H. Hofma, B.M. van Dalen, P.A. Lemos // *Cardiovascular radiation medicine*.- 2004.- Vol. 5.- P.156-161.
104. Hua C. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress [Text] / C. Hua, D.G. Harrison// *Circulation reserch*.-2000.-Vol.87.- №10.-P.840-844.
105. Humbert M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension [Text] / M. Humbert, N. Morrell, S. Archer S // *Journal of American college of cardiology*.- 2004.- Vol.43.- P.13-23.
106. Igaki T. Insulin suppresses endothelial secretion of C-type natriuretic peptide, a novel endothelium-derived relaxing peptide [Text] / T. Igaki, H. Itoh., S. Suga // *Diabetes*.- 1996.-Vol. 45.- Suppl. 3.- P.62 — 64.
107. Ivanov. V K. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in chernobyl emergency workers [Text] / V.K. Ivanov, M.A. Maksioutov, S.Yu. Chekin // *Health physics*.- 2006.- Vol.90.- P.199-207.

108. Jeremy J.Y. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells [Text] / J.Y. Jeremy, D. Rowe, A.M. Emsley, A.C. Newby // Cardiovascular research.- 1999.-Vol. 43.-P. 580-594.
109. Jinsheng L. Distal endothelial function and vascular morphology after catheter-based radiation in pig coronary arteries [Text] / L. Jinsheng, C. Jianhua, E. Bunken // Cardiovascular radiation medicine.- 2004.- Vol. 5.- N.1.- P. 27-33.
110. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor [Text]/ W.B. Kannel // Journal of hypertension.- 1991.- N.9, Suppl.2.- P.3-9.
111. Kato J. Effect of human adrenomedullin on a canine tibial perfusion model in the absence of vascular endothelium [Text]/ J. Kato, A.T. Bishop., M.B. Wood // Journal of orthopedic research.- 1996.- Vol. 14.- P.956 - 961.
112. Kato J. Receptors for adrenomedullin in human vascular endothelial cells [Text]/ J. Kato, K. Kitamura, K. Kangawa, T. Eto // European journal of pharmacology.- 1995.- Vol.289.- P.383 - 385.
113. Kato J. Adrenomedullin as an autocrine/paracrine apoptosis survival factor for rat endothelial cells [Text]/ J. Kato, M. Shichiri, F. Marumo // Endocrinology.- 1997.-Vol. 138.- P.2615 - 2620.
114. Kawano H. Menstrual cyclic variation of endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery: possible role of estrogen and nitric oxide [Text] / H. Kawano, T. Motoyama, K. Kugiyama // Proceeding of the association of american physicians.- 1996.- Vol.108.- P.473 - 480.
115. Kent K.C. Requirement for protein kinase C activator in basic fibroblast growth factor-induced human endothelial cell proliferation [Text] / K.S. Kent, S. Mii, E.O. Harrington // Circulation research.-1995.- Vol 77.- P.231-238.
116. Koren M. Relation of left ventricular mass and geometric to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension [Text] / M. Koren, R.B. Devereux // Annual of internal medicine.- 1991.- Vol.114- P.345-352.
117. Kugiyama K. Nitric oxide-mediated flow-dependent dilation is impaired in coronary arteries in patients with coronary spastic angina [Text] / K. Kugiyama, M.

- Ohgushi, S. Sugiyama // Journal of the American college of cardiology.- 1997.- Vol.30.- P.920 - 926.
118. Landmesser U. Vascular Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Patients With Chronic Heart Failure: Role of Xanthine-Oxidase and Extracellular Superoxide Dismutase [Text] / U. Landmesser, S. Spiekermann, S. Dikalov // Circulation.-2002.-Vol.106.-P.3073-3078.
119. Laurent S. Flow-dependent vasodilatation of brachial artery in essential hypertension [Text] / S. Laurent, P. Lacolley, P. Brunei // American journal of physiology.- 1990.- Vol. 258.- P.1004 – 1011.
120. Liischer T.F. Interactions between endothelium-derived relaxing and contracting factors in health and cardiovascular disease [Text] / T.F. Liischer, C.M. Boulanger, Z. Yang [et al.]// Circulation.- 1993.- Vol. 87, Suppl. 5.- P.36 — 44.
121. Linke A., Acute and Chronic Endothelial Dysfunction: Implications for the Development of Heart Failure [Text] / A. Linke, F. Recchia, X. Zhang // Heart failure reviews.-2003.- Vol.8.- P.87-97.
122. Lippincott W. Insulin, nitric oxide and the sympathetic nervous system: at the crossroads of metabolic and cardiovascular regulation [Text]/ W. Lippincott// Journal of hypertension.-1999.-Vol.17.-P.1517-1525.
123. Liyama K. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography [Text] / K. Iiyama, M. Nagano, Y. Yo // American heart journal.- 1996.- Vol. 132.- P.779 - 782.
124. Ludmer P.L. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries [Text] / P.L. Ludmer, A.P. Selwyn, T.L. Shook // New English journal of medicine.-1986.-Vol.315.-P.1046-1051.
125. Luscher T.F. Biology of the endothelium [Text]/ T.F. Luscher, M. Barton//Clinical Cardiology.- 1997.- Vol.10.- Suppl. 11.- P. 3-10.
126. Luscher T.F. The endothelium and cardiovascular disease - a complex relation [Text]/ TF. Lusher // New england journal of medicine.- 1994.- Vol.330.- P.1081 – 1083.

127. Maisch B. Ventricular remodeling [Text]/ B. Maisch// *Cardiology*.- 1996.- N.87, Suppl. 1.- P.2-10.
128. Mart V. Coronary endothelial dysfunction and myocardial cell damage in chronic stable idiopathic dilated cardiomyopathy [Text] / V. Mart, R. Aymat, M. Ballester // *International journal of cardiology*- 2002.- Vol.82.- P.237-245.
129. Maynard K.I. X-irradiation attenuates relaxant responses in the rabbit ear artery [Text] / K.I. Maynard, A.L.S. Lee, P. Milner // *British journal of Pharmacology*.- 1992.- Vol. 105.- P.126–128.
130. Menendes J.C. Effects of radiation on endothelial function [Text] / J.C. Menendes, C.Casanova, J.A.Amado // *Internatuonal journal of radiation oncology and Biological physics*.- 1998.- Vol.41.- N4.- P.905-913.
131. Meredith I.T. Role of impaired endothelium-dependent vasodilation in ischemic manifestation of coronary artery disease [Text]/ I.T. Meredith, A.C. Yeung, F.F Weidinger// *Circulation*.- 1993.- Vol.87.- Suppl V.- P.56 — 66.
132. Mosseria M. The effect of ionizing irradiation on vasomotor reactivity in the rat thoracic aorta in vitro [Text] / M.Mosseria, B.Havivb, Z.Weshlerc // *Cardiovascular radiation medicine*.- 2001.- Vol. 2.- N. 3.- P. 151-156.
133. Nabel E.G. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis [Text] / E.G. Nabel, A.P. Selwyn, P. Ganz // *Journal of American collage of cardiology*.- 1990.- Vol. 16.- P.349 – 356.
134. Neunteufl T. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease [Text] / T. Neunteufl, R. Katzenschlager, A. Hassan // *Atherosclerosis*.- 1997.- Vol.129.- P.111 - 118.
135. Newby D.E. Comparison of forearm vasodilatation to substance P and acetylcholine: contribution of nitric oxide [Text]/ D.E. Newby, N.A. Boon, D.J. Webb // *Clinical science*.-1997.- Vol. 92.- P.133 - 138.
136. Nitenberg A. Coronary artery caliber is not adapted to myocardial oxygen demand in hypertensive patients with angiographically normal coronary arteries

[Text] / A. Nitenberg , Antony I // Archives des maladies du coeur et des vaisseaux .- 1995.- Vol.88.- P.1145- 1148.

137. Nitenberg A. Epicardial coronary arteries are not adequately sized in hypertensive patients [Text] / A. Nitenberg , Antony I // Journal of American collage of cardiology.-1996.- Vol.27.- P.115- 123.

138. Okumura K. Effect of acetylcholine on highly stenotic coronary artery: difference between the constrictor response of the infarct-related coronary artery and that of the noninfarct-related artery [Text] / K. Okumura, H. Hirofumi, K. Matsuyama // Journal of American collage of cardiology.- 1992.- Vol.19.- P.752 - 758.

139. On Y. Vitamin c prevents radiation-induced endothelium-dependent vasomotor dysfunction and de-endothelialization by inhibiting oxidative damage in the rat [Text] / Y. On, H. Kim, S. Kim // Clinical and experimental pharmacology and physiology.- 2001.- Vol. 30.- P.816-821.

140. Pabla R. Nitric oxide attenuates neutrophil-mediated myocardial contractile dysfunction after ischemia and reperfusion [Text]/ R. Pabla, A. Buda, D. Flynn // Circulation research.- 1996.-Vol.78.- P.65-72.

141. Panza J.A. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension. Evidence that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway [Text]/ J.A. Panza, C.E. Garcia, C.M. Kilcoyne // Circulation.- 1995.- Vol. 91.- P.1732 - 1738.

142. Panza J.A. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension [Text] / J.A. Panza, A.A. Quyyumi, J.E. Brush // New England journal of medicine-1990.-Vol.323.-P.22-27.

143. Parfitt T. Opinion remains divided over Chernobyl's true toll [Text] / T. Parfitt // The Lancet.- 2006.- Vol.367.- P.1305-1306.

144. Pedrinelli R. Relationship between carotid wall thickness and forearm blood flow reserve in hypertension [Text] / R. Pedrinelli, G. Dell'Omo, G. Catapano // Coronary artery Disease.- 1995.- N6.- P.845 — 850.

145. Pinkney J.H. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome [Text] / J.H. Pinkney, C.D. Stehouwer, S.W. Coppack // *Diabetes*.- 1997.- Vol.46.- P.9-13.
146. Qi F. Functional and morphological damage of endothelium in rabbit-ear artery following irradiation with cobalt 60 [Text] / F. Qi, T. Sugihara, Y.Hattori // *British journal of pharmacology*.- 1998.- Vol.123.- P.653-660.
147. Recommendations for a standardized report for adult transthoracic echocardiography [Text] / The American Society of Echocardiography.- 2001.-P.38.
148. Ross R. Endothelial dysfunction and atherosclerosis [Text]/ Ed by N. Simionescu and M. Simionescu.-New York.: Plenum Press, 1992.- P.307.
149. Schachinger V. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease [Text] /V. Schachinger, M.B. Britten, A.M. Zeiher // *Circulation*.- 2000.- Vol.101.- P.1899-1906.
150. Schachinger V. Prognostic implications of endothelial dysfunction: does it mean anything? [Text] /V. Schachinger, A.M. Zeiher // *Coronary artery disease*.- 2001.- Vol.12.- P.435-443.
151. Serrano C.V. Superoxide and hydrogen peroxide induce CD 18-mediated adhesion in thepostischemicheart [Text] / C.V. Serrano, E.A. Mikhail // *Biochimica et biophysica acta*. 1996.- Vol. 316.- P.191-202.
152. Shimizu Y. Studies of mortality of -bomb survivors: mortality 1950-1985. Part 3: Noncancer mortality based on the revised doses [Text] / Y. Shimizu, H. Kato, W. Schull // *Radiation research*.- 1992.- Vol.130.-P.249-266.
153. Shiramoto M. Role of nitric oxide towards vasodilator effects of substance P and ATP in human forearm vessels [Text]/ M. Shiramoto, T. Imaizumi, Y. Hireoka // *Clinical science*.- 1997.- Vol. 92.- P. 123 - 131.
154. Smits P. Endothelial release of nitric oxide contributes to vasodilator effect of adenosine in humans [Text]/ P. Smits, S. B. Williams, D.E. Lipson // *Circulation*.- 1995.- Vol. 92.- P. 2135 - 2141.
155. Soloviev A.I. Mechanisms of endothelial dysfunction after ionized radiation: selective impairment of the nitric oxide component of endothelium-dependent vaso-

dilation [Text] / A.I. Soloviev, S.M. Tishkin, A.V. Parshikov // British journal of pharmacology.- 2003.- Vol.138.- P.837-844.

156. Sources and effects of ionizing radiation [Text] / United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly // UNCEAR report.- 2000.-Annex J.- Vol. 2.-P.115.

157. Stork Th. K. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound [Text]/ Th.K. Stork, R.M. Millca, G. Pisre// Am. J. Cardiol.- 1989.-Vol. 64.- P.655-660.

158. Sugihara T Radiation-induced decrease in nitric oxide synthase-containing nerves in the rat penis [Text] / T. Sugihara, Y. Hattori, Y. Yamamoto // Radiology-1995.- Vol.195.- P.95–99.

159. Sugihara T. Functional and morphological damage of endothelium in rabbit-ear artery following irradiation with cobalt 60 [Text] / T. Sugihara, Y. Hattori, Y. Yamamoto // British journal of Pharmacology.- 1998.- Vol.123.- P.653–660.

160. Sugihara T. Preferential impairment of nitric oxide-mediated endothelium-dependent relaxation in human cervical arteries after irradiation [Text] / T. Sugihara, Y.Hattori, Y. Yamamoto [et al.] // Circulation.- 1999.- Vol.100.- P.635- 641.

161. Sundin O. Cardiovascular reactivity, Type A behavior, and coronary heart disease: comparisons between myocardial infarction patients and controls during laboratory-induced stress [Text] / O. Sundin, A. Ohman, T. Palm // Psychophysiology.- 1995.- Vol.32.- P.28 - 35.

162. Suvorava T. The effects of acute and chronic radiation on endothelium- and no-dependent vascular reactivity [Text] / T. Suvorava, L.S. Luksha, L.M. Lobanok // Cellular molecular biology.- 2005.- Vol.51.- P.321-327.

163. Taddei S. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension [Text] / S. Taddei, A. Viridis, L. Ghiadoni // Circulation.- 1995.- Vol.91.- P.1981 - 1987.

164. Taddei S. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans [Text] / S. Taddei, A. Viridis, P. Mattel // Hypertension.- 1997.- Vol.29.- P.736 – 743.

165. Taddei S. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women [Text] / S. Taddei, A. Viridis, L. Ghiadoni // Hypertension.- 1996.- Vol.28- P.576 - 582.
166. Tawakol A. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans [Text] / A. Tawakol, T. Omland, M. Gerhard // Circulation.- 1997.- Vol.95.- P.1119 - 1121.
167. Teragawa H. Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries [Text] /H. Teragawa, K. Ueda, K. Matsuda // Clinival cardiology.- 2005.- Vol.28.- P.460-466.
168. Terstein P.S. Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting [Text] / P.S. Terstein, V. Massullo, S. Jani // New English medical journal.- 1997.- Vol. 336.- P.1697-1703.
169. Tsukahara H. Molecular and functional characterization of the non-isopeptide-selective ETb receptor in endothelial cells: Receptor coupling to nitric oxide synthase [Text] / H. Tsukahara, H. Ende, H.I. Magazine // Journal of biological chemistry.- 1994.- Vol. 269.- P.21778–21785.
170. Tsurumi Y. Influence of plasma lipoprotein (a) levels on coronary vasomotor response to acetylcholine [Text] / Y. Tsurumi, H. Nagashima, K. Ichikawa // Journal of American collage of Cardiology.- 1995.- Vol.26. –P.1242 - 1250.
171. Uehata A. Non-invasive assessment of flow-mediated vasodilatation in brachial arteries: diminished response in young males compared to females [Text] / A. Uehata, E.H. Lieberman, I. Meredith // Circulation.- 1992.- Vol.86.- Suppl. 1.-P.620.
172. Under L. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo [Text]/ L. Uндler, W. Kiowski, F.R. Buhler // Circulation.- 1990.- Vol.81.- P.1762 - 1767.
173. Vane J.R. Regulatory function of the vascular endothelium [Text] / J.R. Vane, E.E Anggard, R.M. Batting R.M.// New english journal of medicine.- 1990.- Vol.323.- P.27 — 36.
174. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis [Text]/ P.M. Vanhoutte// European heart journal.- 1997.- Vol. 18.- Suppl E.- P.19 - 29.

175. Vanhoutte P.M. Other endothelium-derived vasoactive factors [Text] / P.M. Vanhoutte // *Circulation*.- 1993.- Vol.87.- Suppl. V:V9 — V17.
176. Vaughan D.E. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction [Text] / D.E. Vaughan, J. Rouleau, P. M. Ridker // *Circulation*.-1997.-Vol.96.-P.442-447.
177. Vitola J.V. Role of endothelin in a rabbit model of acute myocardial infarction: effects of receptor antagonists [Text] / J.V. Vitola, M.B. Forman, J.P. Holsinger // *Journal of cardiovascular pharmacology*.- 1996.- Vol.28.- P.774-783.
178. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review [Text] / R.A. Vogel // *Clinical cardiology*.- 1997.- Vol. 20.- P.426 - 432.
179. Vrints C. Close parallelism between the coronary vasomotor responses to acetylcholine and to serotonin [Text]/ C. Vrints, J. Bosnians, H. Bult // *Journal of american collage of cardiology*.- 1992.- Vol. 19.- P. 323.
180. Wasserman J. Cytokine release from mononuclear cells in patients irradiated for breast cancer [Text] / J. Wasserman, B. Petrini, G. Wolk // *Anticancer research*.- 1991.- Vol.11.- P.461-464.
181. Weber K.T. Myocardial collagen remodeling in pressure overload, hypertrophy: A case for interstitial heart disease [Text]/ K.T. Weber, J.E. Ialil, J.S. Janicji // *Am J Hypertens*.- 1989.- Vol.2- P.931-937.
182. Werns S. W. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease [Text] / S.W. Werns, J.A. Walton, H.H. Hsia // *Circulation*.- 1989.- Vol.79.- P.287 - 291.
183. Wever R.M. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase [Text] / R.M. Wever, T.F.Luscher, F. Consentino // *Circulation*.- 1998.- Vol.97.- P.108-112.
184. Widlansky M. E. The Clinical Implications of Endothelial Dysfunction [Text] / M. E. Widlansky, N. Gokce, J.F. Keaney // *Journal of the American college of cardiology*.- 2003.- Vol.42.- No.7.- P.1149–1160.

185. Wiedermann J.G. Effects of high-dose intracoronary irradiation on vasomotor function and smooth muscle histopathology [Text] / J.G. Wiedermann, J.A. Leavy, H. Amols // American journal of physiology.- 1994.- Vol.267.- P.125-132.
186. Witte L. Effects of irradiation on the release of growth factor from cultured bovine, paracrine and human endothelial cells [Text] / L. Witte, Z. Fuks, A. Haimovitz-Friedman // Cancer reseach.- 1989.- Vol. 49.- P.5066-5072.
187. Wong F.L. Noncancer disease incidence in the atomic bomb survivors: 1958-1986. [Text] / F.L. Wong, M. Yamada, H. Sasaki // Radiation research.- 1993.- Vol.135.- P.418-430.
188. Woo K.S. Hyperhomocyst(e)inemia Is a Risk Factor for Arterial Endothelial Dysfunction in Humans [Text] / K.S. Woo, . Chook, Y.I. Lolin // Circulation.-1997.- Vol.96.-P.2542-2544.
189. Wright R.S. C-type natriuretic peptide-mediated coronary vasodilation: role of the coronary nitric oxide and particulate guanylate cyclase systems [Text] / R.S. Wright, C.M. Wei, C.H. Kim // Journal of American collage of cardiology.- 1996.- Vol. 28.- P.1031 - 1038.
190. Yamada M. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. [Text] / M. Yamada, F.L. Wong, S. Fujiwara // Radiation research.- 2004.- Vol.161.- P.622-632.
191. Yamamoto K. Roles of reninangiotensin and endothelin system in development of diastolic heart failure in hypertensive hearts [Text]/ K.Yamamoto, T.Masuyama, Y.Sakata // Cardiovasc Rec. 2000.-47:2:- P.274-283.
192. Yeung A.C. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress [Text] / A.C. Yeung, V.I. Vekshtein, D.S. Krantz // New English journal of medicine.- 1991.- Vol.325.- P.1551 - 1556.
193. Yu H.-I. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus subjects with peripheral artery disease [Text] / H.-I. Yu, W.H.-H. Sheu, C.-J. Lai // International journal of cardiology.- 2002.- Vol.78.- P.19-25.

194. Yudkin J.S. Coronary heart disease in diabetes mellitus: Three new risk factors and a unifying hypothesis [Text]/ J.S. Yudkin// *Journal of internal medicine.*-1995.- Vol. 238.- N 1.- P.21-30.
195. Zanchetti A. Intermediate endpoints for atherosclerosis in hypertension [Text]/ A. Zanchetti // *Blood Pressure.*- 1997.- Vol.6.-P.97-102
196. Zaugg C.E. Endothelin-1-induced release of thromboxane A2 increases the vasoconstrictor effect of endothelin-1 in postischemic reperfused rat hearts [Text]/ C.E. Zaugg, P.S. Hornstein, P.L. Zhu // *Circulation.*-1996.- Vol.94.- № 4.- P.742-747.
197. Zeiher A.M. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans. Elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis [Text] / A.M. Zeiher, V. Schachlinger, S.H. Hohnloser // *Circulation.*- 1994.- Vol.89.- P.2525- 2532.
198. Ziff M. Role of endothelium in chronic inflammation [Text]/ M. Ziff// *Springer seminars in immunopathology.*- 1989.- Vol.1.- P.199-214.

Список сокращений

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АХ – ацетилхолин
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
БАБ – бета-адреноблокаторы
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВСД – вегето-сосудистая дистония
ГБ – гипертоническая болезнь
ГМК – гладкомышечные клетки
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДДЛЖ – диастолическая дисфункция
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ионизирующее излучение
ИЛ-1 β – интерлейкин 1 бета
ИЛ-8 - интерлейкин 8
КА – коэффициент атерогенности
КДД – конечно-диастолическое давление
КДНС – конечно-диастолическое напряжение стенки
КДО - конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КИМ – комплекс интима-медиа
КСМС - конечно –систолический миокардиальный стресс
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛПА – ликвидаторы последствий аварии
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

МО – минутный объем

ОТЗСЛЖ - относительная толщина задней стенки левого желудочка

ОТМЖП - относительная толщина межжелудочковой перегородки

ОТС - относительная толщина стенки левого желудочка

ОХС – общий холестерин

РГДМР – Российский государственный медико-дозиметрический регистр

САД – систолическое артериальное давление

ССС – сердечно-сосудистая система

СРП – С реактивный протеин

ТГ – триглицериды

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

УО - ударный объем

ФВ – фракция выброса

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЗФР – эндотелий-зависимый фактор релаксации

ЭКГ – электрокардиография

ЭНВД – эндотелий-независимая вазодилатация

ЭхоКГ – эхокардиография

а-ФНО – альфа фактор некротизации опухолей

ASE – American society of echocardiography

N – нитроглицерин

NO – оксид азота

NYHA – New York heart association

Благодарность

В заключение считаю своим долгом выразить благодарность руководству Уральского регионального центра радиационной медицины на базе ГУЗ «Свердловская областная больница №2» в лице главного врача Гусевой Л.Ф., заместителя главного врача по клинко-диагностической работе Райс И.М, заведующей ОФД Журилиной Л.М., заведующей отделением лабораторной диагностики Черновой Е.Э за предоставленную возможность накопления собственных материалов в ходе выполнения настоящего исследования, а также выразить признание консультанту ГУЗ «Свердловская областная больница №2» заслуженному деятелю наук РСФСР, почетному кардиологу России, ветерану Чернобыльского движения, награжденного медалью II степени за заслуги в консультировании, обследовании и лечении ликвидаторов Чернобыльской аварии, профессору Барацу С.С. и врачу отделения функциональной диагностики Котову Н.Б за проявленный интерес к работе и определенную поддержку в ходе ее выполнения.