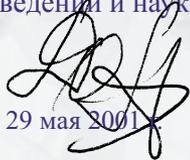


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

СОГЛАСОВАНО

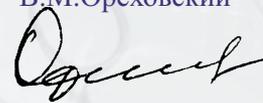
Заместитель начальника  
Главного управления кадровой политики,  
учебных заведений и науки Н.И. Доста



29 мая 2001 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель  
министра здравоохранения  
В.М.Ореховский



30 мая 2001 г.  
Регистрационный № 15-0101

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ  
В ДИАГНОСТИКЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ**

Гродно 2001

[Перейти к оглавлению](#)

**Учреждение-разработчик:** Гродненский государственный медицинский университет

**Авторы:** канд. мед. наук, доц. К.У. Вильчук, канд. мед. наук Н.А. Максимович, канд. мед. наук, доц. Н.Е. Максимович

**Рецензенты:** д-р мед. наук, проф., акад. НАНБ Г.И. Сидоренко, д-р мед. наук, проф. М.А. Лис, канд. мед. наук, доц. А.В. Сикорский

Целью методических рекомендаций является ознакомление педиатров с методами функциональной диагностики нарушений NO-зависимой эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у детей. Методы функциональной диагностики были разработаны на кафедре педиатрии педиатрического факультета и кафедре патологической физиологии ГрГМУ и с успехом применяются в Гродненской областной детской клинической больнице. Информация о методах ранней диагностики нарушений эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у детей будет полезна врачам кардиологических отделений областных и городских больниц, врачам-педиатрам, кардиоревматологам поликлиник, научным сотрудникам и студентам старших курсов высших медицинских учебных заведений.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

# Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>5</b>
<b>ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБАХ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ .....</b>	<b>7</b>
Классификация функциональных проб .....	7
Методы контроля параметров гемодинамики при проведении функциональных проб .....	8
Основные требования к условиям при проведении функциональных проб .....	9
Общие противопоказания к проведению функциональных проб .....	9
<b>ПОЛОЖЕНИЯ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ NO-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОАКТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ .....</b>	<b>10</b>
<b>КЛАССИФИКАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ, РЕКОМЕНДУЕМЫХ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ NO-ЗАВИСИМОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ .....</b>	<b>13</b>
Функциональные нагрузочные пробы, контролирующие сохраненность NO-обусловленной зависимой от эндотелия дилатации сосудов .....	13
Функциональные пробы выключения с механизмами избирательной блокады отдельных типов зависимой от эндотелия дилатации сосудов .....	14
Функциональные пробы, контролирующие сохраненность независимой от эндотелия дилатации сосудов .....	14
Параметры гемодинамики, изучаемые при проведении функциональных проб .....	15
<b>ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РЕАЛИЗАЦИИ МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ NO-СИНТАЗНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ .....</b>	<b>16</b>
<b>РЕКОМЕНДУЕМАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ОККЛЮЗИОННО-НИТРОГЛИЦЕРИНОВОЙ ПРОБЫ НА ФОНЕ ПРИЕМА ОРТОФЕНА .....</b>	<b>17</b>
Показания к проведению пробы .....	17
Противопоказания к проведению пробы .....	17

Патогенетическое обоснование окклюзионно-нитроглицериновой пробы на фоне приема ортофена .....	18
Необходимое оснащение .....	18
Рекомендуемая методика проведения пробы .....	19
<b>ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ СОЧЕТАННОЙ ОККЛЮЗИОННО-НИТРОГЛИЦЕРИНОВОЙ ПРОБЫ, ВЫПОЛНЕННОЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ОРТОФЕНА .....</b>	<b>20</b>
Формирование общего заключения по пробе .....	24
Возможные осложнения при проведении пробы .....	24
<b>РЕКОМЕНДУЕМАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ АТФ-НИТРОГЛИЦЕРИНОВОЙ ИНВАЗИВНОЙ ПРОБЫ НА ФОНЕ ПРИЕМА ОРТОФЕНА .....</b>	<b>26</b>
Показания к проведению пробы .....	26
Противопоказания к проведению пробы .....	26
Патогенетическое обоснование АТФ-нитроглицериновой пробы на фоне приема ортофена .....	27
Необходимое оснащение .....	27
Рекомендуемая методика проведения пробы .....	27
<b>ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ СОЧЕТАННОЙ АТФ-НИТРОГЛИЦЕРИНОВОЙ ПРОБЫ НА ФОНЕ ПРИЕМА ОРТОФЕНА .....</b>	<b>29</b>
Формирование общего заключения по пробе .....	33
Возможные осложнения при проведении пробы .....	33

## **ВВЕДЕНИЕ**

В течение последних десяти лет в клиническую практику начали активно внедряться функциональные пробы для диагностики нарушений зависимой от эндотелия дилатации сосудов. Это связано с открытием новых регулирующих просвет сосудов свойств эндотелия. Установлено, что в клетках эндотелия сосудов образуются биологически активные вещества дилататорной (оксид азота, простаглицлин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор) и констрикторной (эндотелины) природы. На данном этапе наиболее изучена клиническая значимость оксида азота (NO). Установлено, что он является одним из основных вазодилататоров сосудистой стенки и выполняет одну из главных функций в регуляции сосудистого тонуса.

В силу функциональных либо морфологических нарушений эндотелия у детей и взрослых наблюдается снижение его NO-синтазной активности. Данное состояние чаще всего трактуется как вазоактивная NO-зависимая дисфункция эндотелия или просто дисфункция эндотелия (ДЭ). Уже доказано, что ДЭ предшествует появлению ангиографических и ультразвуковых признаков атеросклероза. Угнетение NO-зависимой дилатации сосудов выявлено при всех основных факторах риска атеросклероза (гипертония, дислипидемия и др.), а восстановление сосудистого тонуса наблюдается после их коррекции.

По мнению Л.М. Беляевой (1991), истоки тяжелого атеросклероза и ИБС взрослых следует искать в детском возрасте, а изучение этой тяжелой патологии должно стать задачей педиатрии.

Целью данной работы является внедрение в традиционную схему диагностического поиска у детей с патологией сердечно-сосудистой системы новых функциональных проб, предназначенных для осуществления диагностики сниженной дилатационной NO-синтазной активности эндотелия, как раннего маркера функциональных либо морфологических (атеросклеротических) повреждений NO-зависимых механизмов эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса.

Полезность предлагаемых нами проб заключается в том, что они позволяют на ранних стадиях, среди детей с симптомами, свидетельствующими о нарушении сосудистого тонуса, выявить группу детей с NO-зависимой ДЭ и своевременно организовать лечебно-профилактические мероприятия по коррекции выявленных нарушений. Это снизит риск омоложения сердечно-сосудистой патологии органического генеза и уменьшит процент выхода на инвалидность лиц трудоспособного возраста.

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБАХ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

### Классификация функциональных проб

Все функциональные диагностические пробы принято делить на три группы:

- нагрузочные пробы;
- пробы исключения;
- сочетанные пробы (сочетание нагрузочных проб с пробами исключения).

*Нагрузочные пробы* используют на этапе диагностики и лечения для оценки степени дефицита, контроля клинического эффекта используемого вещества или воздействия и выяснения скрытых компенсаторных возможностей различных функций организма при патологии сердечно-сосудистой системы (калиевая, нитроглицериновая пробы, велоэргометрия, информационная, окклюзионная, ортостатическая и др.).

*Пробы исключения* используются с диагностической и пробной лечебной целью для избирательного исключения отдельных регуляторных функций сердца и сосудов при различных патологических процессах (обзидановая, атропиновая и др.).

По способу введения лекарственных веществ в организм функциональные пробы подразделяются на *инвазивные* и *неинвазивные*. Преимущество последних, особенно в педиатрической практике, очевидно.

По используемым факторам воздействия на организм все функциональные пробы, применяемые в кардиологии, принято подразделять на *фармакологические* (атропиновая, калиевая, обзидановая и др.) и *нефармакологические* (проба с дозированной физической нагрузкой, ортостатическая, информационная, окклюзионная, гипоксическая и др.).

По реализуемым в организме эффектам фармакологические пробы в большинстве случаев относятся к высокоспецифическим методам и обладают рядом преимуществ. Во-первых, при использовании лекарственных препаратов с известным механизмом действия и точкой приложения удастся более точно определить место нарушений и установить их роль в патогенезе заболевания (обзидановая, нитроглицериновая и другие пробы). Во-вторых, на основании результатов, полученных при выполнении проб, появляется возможность назначить больному адекватную, патогенетически обоснованную терапию, нередко препаратами, используемыми для диагностических тестов или их аналогами.

На сегодняшний день в схемах диагностического поиска начинают активно использоваться *сочетанные пробы* (калий-обзидановая, окклюзионно-ортофенонитроглицериновая пробы и другие), дающие более достоверную и специфическую информацию о возникшем в организме патологическом процессе. Сочетание у одного больного фармакологических и нефармакологических проб, а также успехи современной науки по расшифровке патогенетических механизмов нефармакологических воздействий на организм повышают специфичность используемых в кардиологии функциональных проб.

### **Методы контроля параметров гемодинамики при проведении функциональных проб**

При проведении диагностических проб наиболее часто в качестве критериев объективного суждения о наличии и степени патологических изменений в сердечно-сосудистой системе используют контроль возбудимости, проводимости и автоматизма сердца (ЭКГ), сосудодвигательных (измерение АД, ультразвуковое измерение диаметра сосудов, исследование кровотока и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) путем реоплетизмографии) и сократительных (ЭхоКГ, реокардиоплетизмография) функций сердца и сосудов.

### **Основные требования к условиям при проведении функциональных проб**

- Исследования проводят в условиях психоэмоционального и физиологического комфорта больного;
- температура воздуха в помещении должна быть 18–22° С;
- исследования проводят через 1,5–2 ч после приема пищи;
- перед началом выполнения проб пациент должен в течение 10–20 мин адаптироваться к горизонтальному (или иному) положению;
- исследования должны проводиться в кабинетах функциональной диагностики поликлиник либо в стационарах, оснащенных необходимым набором лекарственных препаратов для оказания неотложной медицинской помощи;
- в проведении функциональных проб, как правило, принимают участие медицинская сестра и врач.

### **Общие противопоказания к проведению функциональных проб**

- Недостаточность кровообращения IIБ–III стадии;
- активные воспалительные процессы в сердечной мышце;
- тяжелые нарушения ритма: мерцание и трепетание предсердий, желудочковые экстрасистолы высоких градаций;
- тяжелые нарушения проводимости: полная атриовентрикулярная блокада, внутривентрикулярная блокада;
- приступы желудочковой тахикардии и фибрилляции в анамнезе в сочетании с синкопе или без них;
- высокая артериальная гипертензия (АД выше 180/100 мм рт. ст.).

## **ПОЛОЖЕНИЯ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ NO-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОАКТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ**

1. Зависимый от функциональных потребностей пул оксида азота постоянно образуется в клетках эндотелия (базальная секреция).

2. NO образуется из L-аргинина под действием кальций-кальмодулинзависимой изоформы фермента NO-синтазы при участии ряда кофакторов.

3. NO легко диффундирует в межклеточное пространство, проникает в миоциты сосудов и активирует внутриклеточную растворимую гуанилатциклазу. Вследствие этого в мышечной клетке существенно повышается концентрация циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), под влиянием которого и происходит релаксация гладкомышечных волокон сосудистой стенки. Наступает дилатация сосуда.

4. Синтез NO в обычных условиях не лимитируется дефицитом субстрата (L-аргинин), но существенно лимитируется активностью фермента эндотелиальной NO-синтазы.

5. Активность эндотелиальной NO-синтазы, а соответственно и синтез NO, повышают физические факторы (изменение напряжения сдвига и др.), снижение  $PO_2$  (меньше 50 мм рт. ст.) и различные биологически активные вещества, действующие через эндотелиальные рецепторы (ацетилхолин, АТФ, АДФ, брадикинин, гистамин, серотонин, норадреналин, тромбин, окситоцин, вазопрессин, субстанция P и вазоактивный кишечный пептид). Напряжение сдвига — это изменяющееся во времени давление оказываемое текущей кровью на эндотелиальные клетки, вызывающее их устойчивую активацию и зависимую от кровотока вазодилатацию. Под воздействием этих факторов высвобождается увеличенное, по сравнению с фоновым, количество NO (стимулированная секреция).

6. Активность эндотелиальной NO-синтазы снижают функциональные либо морфологические изменения в клетках эндотелия сосудов, что приводит к угнетению NO-обусловленной зависимой от эндотелия дилатации сосудов.

7. Реализация вазодилатационных эффектов NO редко, за исключением болезни Рейно, лимитируется активностью гуанилатциклазы миоцитов.

8. Контроль сохранности гуанилатциклазного механизма вазодилатации осуществляют путем экзогенного введения в организм доноров NO (нитропруссид натрия, нитроглицерин).

9. Участие простаглицлина в зависимой от эндотелия дилатации сосудов минимально. Для выключения простаглицлиновой вазодилатации используют введение в организм нестероидных противовоспалительных средств (аспирин, ортофен, ибупрофен и др.).

10. Объективный контроль степени вазодилатации осуществляют реоплетизмографически (электроплетизмографически) либо ультразвуковым методом.

11. Увеличение диаметра артерии, прирост артериального кровотока либо уменьшение сосудистого сопротивления в исследуемом регионе на 10% и более от исходного уровня в ответ на действие эндотелийзависимого функционального или фармакологического стимула свидетельствует о сохранности NO-синтазного механизма вазодилатации.

12. С целью повышения NO-синтазной активности эндотелия в клинике используют неинвазивные (окклюзионная проба) и инвазивные (внутриартериальное введение ацетилхолина, АТФ и др.) стимулы.

13. Доказано, что окклюзия артериального кровотока любого региона вызывает снижение  $PO_2$  и увеличение напряжения сдвига на эндотелий (в момент реокклюзии), что приводит к повышению NO-синтазной активности эндотелия и развитию постокклюзионной NO-обусловленной реактивной гиперемии вследствие дилатации сосудов.

14. Увеличение диаметра артерии, увеличение артериального кровотока либо уменьшение периферического сосудистого сопротивления на 19% и более в ответ на введение в организм доноров NO свидетельствует о сохраненности гуанилатциклазного, независимого от эндотелия механизма вазодилатации.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОБ, РЕКОМЕНДУЕМЫХ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ NO-ЗАВИСИМОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ**

**Функциональные нагрузочные пробы, контролирующие сохранность NO-обусловленной зависимой от эндотелия дилатации сосудов**

1. *Фармакологические инвазивные нагрузочные пробы*, основанные на способности некоторых веществ стимулировать NO-синтазную активность эндотелиоцитов и вызывать зависимую от эндотелия дилатацию сосудов:

- проба с ацетилхолином (метахолином);
- проба с АТФ, аденозином;
- проба с серотонином;
- проба с гистамином.

2. *Нефармакологические неинвазивные функциональные нагрузочные пробы*, основанные на способности некоторых факторов внешней среды стимулировать NO-синтазную активность эндотелиоцитов и вызывать зависимую от эндотелия дилатацию сосудов, которая проявляется так называемой реактивной гиперемией:

- окклюзионная проба (с окклюзией артериального кровотока);
- холодовая проба;
- проба с гипертермией.

**Функциональные пробы выключения с механизмами избирательной блокады отдельных типов зависимой от эндотелия дилатации сосудов**

1. *Фармакологические инвазивные пробы с использованием ингибиторов эндотелиальной NO-синтазы*, основанные на способности веществ данной группы блокировать синтез NO в эндотелиоцитах, что выключает NO-зависимую дилатацию сосудов:

- проба с L-NNA (Nw-Nitro-L-Arginine) — прямой ингибитор эндотелиальной NO-синтазы и непрямой ингибитор индуцибельной (макрофагальной) NO-синтазы;
- проба с L-NAME (Nw-Nitro-L-Arginine Methyl Ester) — прямой ингибитор эндотелиальной NO-синтазы и непрямой ингибитор индуцибельной (макрофагальной) NO-синтазы.

2. *Фармакологические пробы с нестероидными противовоспалительными средствами*, основанные на способности веществ данной группы блокировать синтез простаглицлина в эндотелиоцитах, что ингибирует простаглицлиновую дилатацию сосудов:

- проба с ортофеном (диклофенаком);
- проба с индометацином;
- проба с ибупрофеном.

**Функциональные пробы, контролирующие сохраненность независимой от эндотелия дилатации сосудов**

1. *Нагрузочные фармакологические пробы с использованием доноров NO*, призванные проконтролировать сохраненность гуанилатциклазного механизма вазодилатации:

- проба с нитропруссидом натрия (инвазивная);
- проба с нитроглицерином (неинвазивная).

*2. Нагрузочные фармакологические пробы с использованием препаратов прямого миотропного механизма действия, призванные установить сохраненность гуанилатциклазного механизма вазодилатации: проба с папаверином.*

**Параметры гемодинамики, изучаемые при проведении функциональных проб**

При проведении функциональных проб осуществляют:

- контроль степени прироста диаметра сосудов в ответ на воздействие на организм или изучаемый регион зависимых и независимых от эндотелия стимулов;
- контроль степени прироста пульсового или объемного кровотока в сосудах в ответ на воздействие на организм или изучаемый регион зависимых и независимых от эндотелия стимулов;
- контроль степени снижения ОПСС в ответ на воздействие на организм или изучаемый регион зависимых и независимых от эндотелия стимулов.

Для контроля параметров гемодинамики чаще всего используются ультразвуковая доплерометрия и электроплетизмография (реография).

## **ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РЕАЛИЗАЦИИ МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ NO-СИНТАЗНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ**

Для диагностики NO-синтазной ДЭ или снижения NO-синтазной активности эндотелия следует выполнить следующие функциональные пробы:

1. Произвести исследование сохраненности NO-синтазной активности эндотелия или зависимой от эндотелия вазодилатации (окклюзионная проба, проба с АТФ или проба с ацетилхолином). Для исключения эффектов простаглицлиновой вазодилатации окклюзионную пробу, а также пробы с АТФ и с ацетилхолином необходимо произвести на фоне предварительного приема нестероидных противовоспалительных средств.

2. Произвести контроль сохраненности активности миогенной гуанилатциклазы или независимой от эндотелия вазодилатации (проба с нитроглицерином или проба с внутриартериальным введением нитропруссид натрия).

3. Формирование заключения с учетом данных, полученных при выполнении сочетанной окклюзионно-нитроглицериновой пробы на фоне приема ортофена или АТФ-нитроглицериновой пробы на фоне приема ортофена.

## **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ОККЛЮЗИОННО- НИТРОГЛИЦЕРИНОВОЙ ПРОБЫ НА ФОНЕ ПРИЕМА ОРТОФЕНА**

### **Показания к проведению пробы**

- Вегетативно-сосудистые дистонии;
- нейроциркуляторные дистонии;
- первичная артериальная гипертензия;
- семейные гиперхолестеринемии;
- симптоматические гипертензии;
- избыточная масса тела;
- отягощенная наследственность по атеросклерозу (инфаркт у матери или отца до 55 лет);
- сочетание двух и более факторов риска атеросклероза;
- болезнь Рейно;
- узелковый периартериит.

### **Противопоказания к проведению пробы**

Противопоказаниями к проведению пробы являются выраженная гипотония и повышенное внутричерепное давление.

## **Патогенетическое обоснование окклюзионно-нитроглицериновой пробы на фоне приема ортофена**

Окклюзия артериального кровотока в области плеча вызывает снижение  $PO_2$  и увеличение напряжения сдвига на эндотелий (в момент реокклюзии), что приводит к повышению NO-синтазной активности эндотелия и развитию постокклюзионной NO-обусловленной реактивной гиперемии вследствие дилатации сосудов в области предплечья. Изучение степени прироста пульсового кровотока (ПК) в предплечье в первые две минуты восстановления кровотока по плечевой артерии, по сравнению с исходным ПК, дает возможность судить о сохранении или угнетении NO-синтазной активности эндотелия сосудов.

С целью исключения простаглицлинзависимой вазодилатации накануне проведения пробы (за 30–40 мин) больной получает ортофен в разовой дозе 1 мг/кг массы тела внутрь.

При приеме нитроглицерина в организме происходят его биохимические превращения с высвобождением NO. Экзогенно введенный NO легко диффундирует в миоциты сосудов, активирует растворимую гуанилатциклазу — повышает уровень цГМФ в клетке и приводит к ее релаксации. NO-индуцированная релаксация сосудов к 4–7-й минутам проявляется максимальным приростом периферического кровотока в предплечье. Анализ степени прироста ПК в ответ на прием нитроглицерина дает возможность судить о сохранении или угнетении гуанилатциклазной активности мышечного слоя сосудов.

### **Необходимое оснащение**

Реограф, кушетка, 2 тонометра, сантиметровая лента, ортофен, нитроглицерин, спирт, вата.

### **Рекомендуемая методика проведения пробы**

За 30–40 мин до проведения пробы пациент получает ортофен внутрь в разовой дозе 1 мг/кг массы тела.

Проба проводится обычно утром, натощак или через 1,5–2 ч после приема пищи. После 10–20-минутного нахождения в горизонтальном положении реографически измеряются исходные величины ПК в предплечье, ударного объема крови (УОК), частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также измеряется АД методом Короткова. Для изучения центральной гемодинамики два токовых электрода накладывают циркулярно: 1-й — на голове в области надбровных дуг, 2-й — на грудной клетке на три ребра ниже верхушечного толчка; два съемных электрода располагают также циркулярно: 1-й — вокруг шеи, 2-й — на грудной клетке на одно ребро ниже верхушечного толчка. Для изучения периферической гемодинамики в области предплечья два токовых электрода накладывают циркулярно: 1-й — на 3 см ниже локтевого сустава, 2-й — на 3 см выше лучезапястного сустава, два съемных электрода располагают также циркулярно на расстоянии 7–10 см в средней трети предплечья (кнутри от токовых).

Затем для создания артериальной окклюзии и получения увеличенного кровотока в предплечье накладываем манжету от сфигмоманометра вокруг плеча на 5 мин и повышаем в ней давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое. После прекращения окклюзии на 10, 30, 60, 90, 120-й секундах и 3, 4 и 5-й минутах изучаем ПК, УОК, ЧСС и АД.

Через 15 мин после окклюзии (после восстановления исходного ПК) проводим нитроглицериновую пробу. Пациент получает под язык нитроглицерин в дозе 0,01 мг/кг массы тела. Перед приемом нитроглицерина, а также на 3, 6 и 9-й минутах после его приема изучаем параметры ПК, УОК, ЧСС, АД. Через 15 мин после приема нитроглицерина пациент может быть переведен в вертикальное положение.

## **ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ СОЧЕТАННОЙ ОККЛЮЗИОННО-НИТРОГЛИЦЕРИНОВОЙ ПРОБЫ, ВЫПОЛНЕННОЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ОРТОФЕНА**

Оценка результатов окклюзионной пробы представлена в **табл.1**.

*Оценка результатов окклюзионной пробы*

№ п/п	Процент прироста ПК в предплечье на 10–120-й секундах после окклюзии артериального кровотока плеча	Степень угнетения NO-синтазной активности эндотелия (степень ДЭ)
1	От -5% до +1%	выраженная ДЭ
2	От +1% до +5%	умеренная ДЭ
3	От +5% до +10%	незначительная ДЭ
4	>10%	норма

## ***Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия***

Изменения УОК и ЧСС при выполнении пробы обычно не превышают исходные данные больше чем на 5–10%. АД при проведении окклюзионной пробы не претерпевает существенных изменений. При изменении указанных показателей более чем на 10% окклюзионную пробу необходимо повторить.

Оценка результатов пробы с нитроглицерином представлена в **табл.2**.

*Оценка результатов пробы с нитроглицерином*

№ п/п	Процент прироста ПК в предплечье на 3, 6, 9-й минутах после приема нитроглицерина	Степень угнетения гуанилатциклазной активности миоцитов (степень выраженности миогенной дисфункции сосудов (МДС))
1	0–6%	выраженная МДС
2	6–12%	умеренная МДС
3	12–19%	незначительная МДС
4	>19%	норма

На фоне приема нитроглицерина возможна депрессия УОК не более чем на 50% от исходной величины и изменение (чаще увеличение) ЧСС на  $\pm 15\%$  от исходной величины. АД на фоне приема нитроглицерина не претерпевает существенных изменений.

### **Формирование общего заключения по пробе**

*Вариант 1.* При нормальном ( $>19\%$ ) приросте ПК в предплечье в ответ на прием нитроглицерина и при сниженном ( $<10\%$ ) приросте ПК в предплечье в ответ на окклюзию артериального кровотока плеча в заключении отражается степень выраженности NO-синтазной ДЭ.

*Пример:* выраженная, умеренная или незначительная ДЭ периферических сосудов или выраженное, умеренное или незначительное снижение NO-синтазной активности эндотелия периферических сосудов.

*Вариант 2.* Прирост ПК в предплечье в ответ на прием нитроглицерина ниже 19% не позволяет объективно оценить степень ДЭ и в заключении отражается только степень МДС (синдром Рейно и другая редкая патология сосудов).

*Пример:* выраженная, умеренная или незначительная МДС или выраженное, умеренное или незначительное снижение гуанилатциклазной активности мышечного слоя периферических сосудов.

### **Возможные осложнения при проведении пробы**

Боль и временное онемение в руке при окклюзии носят транзиторный характер и легко переносятся больными.

Головная боль и ощущение распираания головы при приеме нитроглицерина на фоне предварительного приема ортофена возникают крайне редко и не вызывают беспокойства у больных.

## *Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия*

С целью предотвращения ортостатического коллапса после приема нитроглицерина необходимо пребывание больного некоторое время (10–15 мин) в горизонтальном положении.

## **РЕКОМЕНДУЕМАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ АТФ-НИТРОГЛИЦЕРИНОВОЙ ИНВАЗИВНОЙ ПРОБЫ НА ФОНЕ ПРИЕМА ОРТОФЕНА**

### **Показания к проведению пробы**

- Вегетативно-сосудистые дистонии;
- нейроциркуляторные дистонии;
- первичная артериальная гипертензия;
- семейные гиперхолестеринемии;
- симптоматические гипертензии;
- избыточная масса тела;
- отягощенная наследственность по атеросклерозу (инфаркт у матери или отца до 55 лет);
- сочетание двух и более факторов риска атеросклероза;
- болезнь Рейно;
- узелковый периартериит.

### **Противопоказания к проведению пробы**

Противопоказаниями к проведению пробы являются выраженная гипотония и повышенное внутричерепное давление.

## **Патогенетическое обоснование АТФ-нитроглицериновой пробы на фоне приема ортофена**

Установлено, что эндогенные и экзогенные адениловые нуклеотиды (АТФ и АДФ) активируют синтез NO эндотелием. Внутримышечное введение 1% раствора АТФ, воздействуя на пуринергические рецепторы эндотелиальных клеток подтипа  $P_{2y}$ , повышает NO-синтазную активность эндотелия и вызывают NO-зависимую дилатацию сосудов. Повышение синтеза NO эндотелием регистрируется благодаря приросту ПК в предплечье. Учет прироста ПК в предплечье в ответ на введение АТФ дает возможность судить о сохраненности или степени снижения NO-синтазной активности эндотелия сосудов.

Патогенетические механизмы влияния нитроглицерина и ортофена на сосуды описаны в предыдущей пробе.

### **Необходимое оснащение**

Реограф, кушетка, тонометр для измерения АД, сантиметровая лента, ортофен, 1% раствор АТФ, стерильные одноразовые шприц и игла, нитроглицерин, спирт, вата.

### **Рекомендуемая методика проведения пробы**

За 30–40 мин до проведения пробы пациент получает ортофен внутрь в разовой дозе 1 мг/кг массы тела.

Проба проводится утром натощак или через 1,5–2 ч после приема пищи. После 10–20-минутного нахождения пациента в горизонтальном положении реографически измеряются исходные величины ПК в предплечье, УОК, ЧСС с наложением реографических электродов по вышеописанной методике, а также измеряется АД методом Короткова.

## *Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия*

Затем для получения увеличенного периферического кровотока производим внутримышечное введение 1% раствора АТФ в разовой дозе 0,2 мг/кг массы тела и реографически изучаем ПК в предплечье, УОК, ЧСС и АД на 9, 12, 15 и 30-й минутах.

Через 30–40 мин после введения 1% раствора АТФ (после восстановления исходного ПК в предплечье) проводим нитроглицериновую пробу. Пациент получает под язык нитроглицерин в дозе 0,01 мг/кг массы тела. Перед приемом нитроглицерина, а также на 3, 6 и 9-й минутах после его приема изучаем параметры ПК в предплечье, УОК, ЧСС, АД.

Через 15 мин после приема нитроглицерина пациент может быть переведен в вертикальное положение.

## **ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ СОЧЕТАННОЙ АТФ-НИТРОГЛИЦЕРИНОВОЙ ПРОБЫ НА ФОНЕ ПРИЕМА ОРТОФЕНА**

Оценка результатов пробы с АТФ представлена в **табл. 3**.

*Оценка результатов пробы с АТФ*

№ п/п	Процент прироста ПК в предплечье на 9–30-й минутах после внутримышечного введения 1% раствора АТФ	Степень угнетения NO-синтазной активности эндотелия (степень ДЭ)
1	От -5% до +1%	выраженная ДЭ
2	От +1% до +5%	умеренная ДЭ
3	От +5% до +10%	незначительная ДЭ
4	>10%	норма

*Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия*

Уменьшение ЧСС через некоторое время после введения АТФ свидетельствует о начале фармакологического действия препарата.

Оценка результатов пробы с нитроглицерином представлена в **табл. 4**.

*Оценка результатов пробы с нитроглицерином*

<b>№ п/п</b>	<b>Процент прироста ПК в предплечье на 3, 6, 9-й минутах после приема нитроглицерина</b>	<b>Степень угнетения гуанилатциклазной активности миоцитов (степень выраженности МДС)</b>
1	0–6%	выраженная МДС
2	6–12%	умеренная МДС
3	12–19%	незначительная МДС
4	>19%	норма

На фоне приема нитроглицерина возможна депрессия УОК не более чем на 50% от исходной величины и изменение (чаще увеличение) ЧСС на  $\pm 15\%$  от исходной величины. АД на фоне приема нитроглицерина не претерпевает существенных изменений.

### **Формирование общего заключения по пробе**

*Вариант 1.* При нормальном ( $>19\%$ ) приросте ПК в предплечье в ответ на прием нитроглицерина и при сниженном ( $<10\%$ ) приросте ПК в предплечье в ответ на введение АТФ в заключении отражается степень выраженности NO-синтазной ДЭ.

*Пример:* выраженная, умеренная или незначительная ДЭ периферических сосудов или выраженное, умеренное или незначительное снижение NO-синтазной активности эндотелия периферических сосудов.

*Вариант 2.* Прирост ПК в предплечье в ответ на прием нитроглицерина ниже 19% не позволяет объективно оценить степень ДЭ, и в заключении отражается только степень МДС (синдром Рейно и другая редкая у детей патология сосудов).

*Пример:* выраженная, умеренная или незначительная МДС либо выраженное, умеренное, незначительное снижение гуанилатциклазной активности мышечного слоя периферических сосудов.

### **Возможные осложнения при проведении пробы**

Внутримышечное введение АТФ обычно не вызывает осложнений, кроме эмоционального беспокойства у отдельных пациентов на боль при инъекции.

Головная боль и ощущение распираания головы при приеме нитроглицерина на фоне предварительного приема ортофена возникают крайне редко и не вызывают беспокойства у больных.

С целью предотвращения ортостатического коллапса после приема нитроглицерина необходимо пребывание больного некоторое время в горизонтальном положении.