

Эндотелиальные биомаркеры — потенциальные индикаторы клинического течения артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста

С.В. Лямина¹, Н.П. Лямина², В.Н. Сенчихин², К.А. Додина²

¹ГОУ ВПО «Московский государственный медикостоматологический университет Росздравнадзора», Москва, Россия

²ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий», Саратов, Россия

Лямина С.В. — ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней, кандидат медицинских наук ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава»; Лямина Н.П. — заместитель директора по науке, доктор медицинских наук, профессор ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий»; Сенчихин В.Н. — старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий»; Додина К.А. — аспирант ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий».

Контактная информация: ФГУ «Саратовский НИИ кардиологии Росмедтехнологий», ул. Чернышевского, д. 141, Саратов, Россия, 410028. Тел.: 8 (917) 209–52–58, 8 (919) 828–14–07. Факс: 8 (845) 220–66–42. E-mail: lyana@san.ru (Лямина Надежда Павловна).

Резюме

Цель исследования — определить эндотелиальные вазоактивные субстанции (оксида азота и эндотелин-1), характеризующие функцию эндотелия у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией (АГ), и выделить диагностически значимые биомаркеры функции эндотелия и их уровни для клинической и прогностической оценки течения АГ на начальных этапах развития у лиц молодого возраста. **Материалы и методы.** Обследовано 65 пациентов с АГ мужского пола в возрасте от 20 до 45 лет, с уровнем общего холестерина < 5,0 ммоль/л, АД ниже 160/100 мм рт. ст. и 32 клинически здоровых пациента (средний возраст $32,8 \pm 4,9$ года). **Результаты** Эндотелиальные биомаркеры (NO и ЭТ-1), характеризующие соотношение вазоконстриктор (ЭТ-1)/вазодилатор (NO) у больных АГ молодого возраста могут быть рассмотрены как потенциальные предикторы неблагоприятного течения АГ, особенно на начальных этапах развития заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, молодой возраст пациентов, оксид азота, эндотелин-1, эндотелиальная дисфункция.

Endothelial biomarkers as the potential indices of course of hypertension in young patients

S.V. Lyamina¹, N.P. Lyamina², V.N. Senchikhin², K.A. Dodina²

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

²Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov, Russia

Corresponding author: Saratov Research Institute of Cardiology, 141 Chernyshevsky st., Saratov, Russia, 410028. Phone: 8 (917) 209–52–58, 8 (919) 828–14–07. Fax: 8 (845) 220–66–42. E-mail: lyana@san.ru (Nadezhda P. Lyamina, MD, PhD, Research Deputy Director at Saratov Research Institute of Cardiology).

Abstract

Objective. To define the endothelial vasoactive substances (nitric oxide, NO; and endothelin-1, ET-1), characterizing endothelial function in young patients with arterial hypertension (AH) and to identify the diagnostically significant biomarkers of the endothelial function and their prognostic value for assessment of AH at initial stages in young patients. **Design and methods.** 65 male patients with AH (age 20–45 years old), with the level of total cholesterol < 5,0 mmol/l and blood pressure < 160/100 mmHg; and 32 healthy volunteers (mean age — $32,8 \pm 4,9$ years) were enrolled. **Results.** Endothelial biomarkers (NO and ET-1), characterizing the ratio vasoconstrictor agent (ET-1)/vasodilator (NO) in young patients with AH can be considered to be a potential prognostic marker of unfavourable course of AH especially at initial stages.

Key words: arterial hypertension, young patients, nitric oxide, endothelin-1, endothelial dysfunction.

Статья поступила в редакцию: 29.11.09. и принята к печати: 03.12.09.

Введение

Одним из основных механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и артериальной

гипертензии (АГ), в настоящее время рассматривают эндотелиальную дисфункцию (ЭД), в основе которой может быть дисбаланс между вазодилатирующими и вазокон-

трикторными механизмами, и особенно на начальных этапах развития сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. В реальной же клинической практике выявление ЭД и коррекция признаков ЭД начинается крайне поздно, что способствует прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний и развитию осложнений [4]. Так как ЭД является одним из проявлений АГ [5–6] и может иметь неблагоприятное прогностическое значение [1], то необходимость ее коррекции рассматривается как одна из задач при лечении АГ [7]. В связи с этим определение у молодых пациентов диагностически значимых маркеров ЭД на начальных этапах заболевания, характеризующих как ЭД, так и клиническое течение АГ, является целесообразным, особенно с учетом роста распространенности АГ среди лиц молодого возраста в последнее время.

Цель исследования

Целью исследования явилось определение эндотелиальных вазоактивных субстанций (оксида азота, NO; эндотелина-1, ЭТ-1), характеризующих функцию эндотелия у лиц молодого возраста с АГ и выделение диагностически значимых уровней биомаркеров функции эндотелия для клинической и прогностической оценки течения АГ на начальных этапах развития у лиц молодого возраста.

Материалы и методы

Обследовано 97 пациентов мужского пола в возрасте от 20 до 45 лет, с индексом массы тела (ИМТ) < 29,9 кг/м², с уровнем общего холестерина < 5,0 ммоль/л. В контрольную группу вошли 32 клинически здоровых пациента (средний возраст — 32,8 ± 4,9 года), в основную группу — 65 больных АГ (средний возраст — 33,6 ± 5,4 года) с АД ниже 160/100 мм рт. ст., имеющих анамнез АГ до 6 лет (в среднем — 3,5 года). Диагноз АГ был верифицирован согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ 2008 года [8]. В зависимости от длительности анамнеза АГ больные основной группы были разделены на три подгруппы: подгруппа А (n = 22) — с длительностью заболевания до 2 лет, подгруппа В (n = 19) — от 2 до 4 лет, подгруппа С (n = 24) — более 4 лет. По клиническим и демографическим показателям подгруппы были сопоставимы.

В исследование не включались пациенты, имеющие в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), клинические признаки атеросклероза, больные с АГ II–III стадии; злокачественной и симптоматической АГ; сахарным диабетом; дегенеративными заболеваниями нервной системы; онкологическими заболеваниями; с признаками ожирения (ИМТ ≥ 30), а также больные в период острого или обострения хронического воспалительного заболевания любой локализации.

Всем лицам, включенным в исследование, были проведены клиническое обследование (сбор анамнеза, физикальный осмотр), инструментальные исследования (суточное мониторирование АД (СМАД), регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, доплерэхокардиографическое исследование сердца, ультразвуковое и доплерографическое исследования

плечевой артерии на фоне теста с постокклюзионной реактивной гиперемии и пробы с сублингвальным приемом 0,5 мг нитроглицерина, ультразвуковое исследование почек), лабораторные исследования (определение суммарной концентрации стабильных метаболитов NO в плазме крови и моче, исследование крови с определением креатинина, липидного спектра, уровня глюкозы, эндотелина-1 в плазме крови с использованием иммуноферментного метода).

За три дня до начала исследования больным отменяли лекарственные препараты, всем рекомендовали ограничение чрезмерных физических нагрузок и назначали диету с исключением продуктов, содержащих экзогенные нитраты. Забор крови для исследований проводили в утренние часы (с 8 до 9 часов).

Первичную оценку уровня АД проводили по результатам измерений АД методом Короткова. Для анализа АД в течение суток и определения индивидуальных суточных ритмов АД всем обследуемым проводилось СМАД в течение 24 часов, использовалась автоматическая амбулаторная система мониторинга ТМ-2421 AND (Япония).

Уровень вазодилатора NO определяли по количественной оценке суммарной концентрации стабильных метаболитов NO нитратов и нитритов (CM_{NO}) в депротеинизированной плазме (забор крови осуществляли утром в 8–9 часов, что, по данным S. Tanaka (1997), соответствует «базальному» уровню NO [9]) и суммарной экскреции стабильных метаболитов NO нитратов и нитритов с мочой в течение суток, по методике Moshage (1995), с использованием набора реактивов «Nitalyzer» (WPI, США).

Уровень вазоконстриктора ЭТ-1 в плазме определяли иммуноферментным методом на иммуноферментном анализаторе «Stat Fax 303 Plus» с использованием набора реактивов «BIOMEDICA» (Австрия).

По индексу CM_{NO}/ЭТ-1 определяли отношение уровня в крови вазодилатора NO и вазоконстриктора ЭТ-1.

Для изучения вазомоторной функции эндотелия использовался неинвазивный метод с применением ультразвука высокого разрешения, позволяющий достоверно оценить эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) при проведении пробы постокклюзионной реактивной гиперемии на плечевой артерии и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭЗВ) после сублингвального приема 0,5 мг нитроглицерина по методике D.S. Celermajer et al. (1992).

Всем обследованным проводилась антропометрия с определением роста и массы тела с последующим вычислением индекса Кетле
$$\frac{[\text{масса (кг)}]}{[\text{рост (м)}]^2}.$$

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Количественные данные приведены в виде $M \pm m$. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манн-Уитни. Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проведенный анализ уровня эндотелиальных вазоактивных субстанций выявил у больных АГ молодого возраста уменьшение вазодилатора NO, как базального уровня на 24,6 %, так и суточной продукции NO на 19,2 % по сравнению со здоровыми лицами (табл. 1). Снижение уровня NO у больных АГ отмечалось с увеличением длительности анамнеза АГ: в подгруппе А базальный уровень NO был снижен на 6,8 %, в подгруппе В — на 23,2 %, а в подгруппе С — на 41,3 %; концентрация суммарных стабильных метаболитов NO за сутки уменьшилась значимо в подгруппе В и С на 28,2 % и 32,8 % соответственно, а в подгруппе А была сопоставима с концентрацией суммарных метаболитов NO контрольной группы.

В то же время уровень ЭТ-1, обладающего вазоконстрикторным эффектом, у больных АГ с увеличением длительности заболевания возрастал: в подгруппе А — на 31,8 %, в подгруппе В — в 1,9 раза, в подгруппе С — в 2,8 раза, по сравнению со здоровыми (табл. 1), а средний за сутки уровень ЭТ-1 у больных АГ был выше в 2,4 раза, чем у здоровых, и соответствовал $7,34 \pm 1,84$ фмоль/мл ($p < 0,001$).

В результате индекс $CM_{NO}/ЭТ-1$, характеризующий соотношение вазодилатора и вазоконстриктора, в основной группе был более чем в 3 раза ниже, чем в контрольной группе (табл. 1), что указывало на явное

преобладание вазоконстриктора у больных АГ по сравнению со здоровыми лицами. С увеличением длительности анамнеза АГ регистрировалось снижение индекса $CM_{NO}/ЭТ-1$ (в подгруппе А — в 1,4 раза, в подгруппе В — в 2,5 раза, а в подгруппе С — в 4,8 раза), что соответствовало преобладанию вазоконстриктора у больных АГ с увеличением длительности заболевания.

Таким образом, увеличение анамнеза АГ у лиц молодого возраста даже при умеренной АГ сопровождается повышением продукции вазоконстриктора ЭТ-1, снижением уровня вазодилатора NO и снижением индекса $CM_{NO}/ЭТ-1$, изменение которых в свою очередь может существенно влиять на состояние вазомоторной функции эндотелия.

Учитывая существующие данные о том, что эндотелий и эндотелиальные вазоактивные субстанции рассматриваются как ключевое звено в регуляции вазомоторного тонуса [8], было проведено изучение ЭЗВД и ЭНЗВД у больных АГ молодого возраста с учетом уровня вазодилатора NO и вазоконстриктора ЭТ-1.

При оценке ЭЗВД у больных основной группы определялось снижение ЭЗВД по сравнению со здоровыми лицами, несмотря на то, что линейная скорость кровотока в ответ на пробу с реактивной гиперемией у больных АГ возросла на 20,0 % больше, чем у здоровых, и составила $0,78 \pm 0,04$ м/с (табл. 2). При анализе ЭЗВД

Таблица 1

УРОВЕНЬ ОКСИДА АЗОТА И ЭНДОТЕЛИНА-1 У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Группы	Контрольная группа	Основная группа (больные артериальной гипертензией) (n = 65)			
		подгруппа А (n = 22)	подгруппа В (n = 19)	подгруппа С (n = 24)	ср. знач. (n = 65)
Концентрация CM_{NO} в плазме (мкмоль/дл)	$19,10 \pm 2,14$	$17,81 \pm 2,0$	$14,68 \pm 2,39^*$	$11,22 \pm 2,41^{**}$	$14,41 \pm 2,68^*$
Суточная экскреция CM_{NO} (мкмоль/сут.)	$62,54 \pm 4,68$	$58,13 \pm 3,91$	$41,40 \pm 3,95^{**}$	$39,65 \pm 3,8^{**}$	$50,53 \pm 3,81^*$
Уровень эндотелина-1 (фмоль/мл)	$3,06 \pm 0,92$	$4,02 \pm 0,83$	$5,81 \pm 1,39^*$	$8,57 \pm 1,96^{**}$	$7,34 \pm 1,94^*$
Индекс $CM_{NO}/ЭТ-1$	$6,24 \pm 0,56$	$4,43 \pm 0,51^*$	$2,52 \pm 0,43^*$	$1,31 \pm 0,30^{**}$	$1,96 \pm 0,38^{**}$

Примечание: * — достоверность различий с группой контроля $p < 0,05$; ** — достоверность различий с группой контроля $p < 0,001$; NO — оксид азота; CM_{NO} — концентрации стабильных метаболитов NO нитратов и нитритов; ЭТ-1 — эндотелин-1.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОБЫ С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИЕЙ У ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Группы	Контрольная группа (n = 32)	Основная группа (n = 65)			
		ср. знач. (n = 65)	подгруппа А (n = 22)	подгруппа В (n = 19)	подгруппа С (n = 24)
Исходный диаметр плечевой артерии (мм)	$3,9 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,3$
Линейная скорость кровотока (м/с)	$0,55 \pm 0,03$	$0,60 \pm 0,04$	$0,59 \pm 0,05$	$0,61 \pm 0,03$	$0,59 \pm 0,04$
Линейная скорость кровотока в ответ на реактивную пробу (м/с)	$0,65 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,04^*$	$0,71 \pm 0,05$	$0,75 \pm 0,04^*$	$0,81 \pm 0,4^*$
Изменение скорости кровотока в ответ на реактивную пробу (%)	$18,1 \pm 4,4$	$30,0 \pm 4,4^*$	$20,3 \pm 3,8$	$25,0 \pm 3,1^*$	$30,6 \pm 3,6^*$
Эндотелий-зависимая вазодилатация (%)	$9,0 \pm 1,3$	$7,9 \pm 1,3$	$9,1 \pm 1,3$	$7,2 \pm 1,1^*$	$6,2 \pm 1,3^*$

Примечание: * — достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$).

у больных АГ четко прослеживалось уменьшение ЭЗВД с увеличением длительности заболевания: снижение ЭЗВД было выявлено у всех пациентов подгруппы С, имеющих анамнез АГ более 4 лет, и у 63,1 % больных подгруппы В с анамнезом АГ от 2 до 4 лет (табл. 2). При этом значение индекса $CM_{NO}/ЭТ-1$ у пациентов в подгруппе С было в 4,8 раза меньше, чем у здоровых, и соответствовало $1,31 \pm 0,30$, а у больных в подгруппе В, имеющих нарушение ЭЗВД, в 3,6 раза ниже, хотя в целом у больных в подгруппе В индекс $CM_{NO}/ЭТ-1$ был снижен только в 2,4 раза. Нарушений ЭЗВД у обследуемых, как больных АГ, так и у здоровых, не определялось.

Таким образом, установлено, что значительно большее увеличение скорости кровотока в ответ на окклюзию у больных АГ, имеющих анамнез АГ более 2 лет, не приводило к соразмерному увеличению диаметра плечевой артерии по сравнению со здоровыми людьми, что явно свидетельствовало о нарушении вазорегулирующей функции эндотелия у больных молодого возраста. Также у больных АГ четко прослеживалась тенденция к снижению ЭЗВД с увеличением длительности заболевания (табл. 2), то есть нарушение вазомоторной функции эндотелия уже в молодом возрасте ассоциируется не только с наличием АГ, но и с длительностью ее анамнеза.

Важным представляется выявление парадоксальной реакции в ответ на пробу с реактивной гиперемией у 25 % больных молодого возраста в подгруппе С, то есть при длительности заболевания более 4 лет. Парадоксальная реакция на пробу с реактивной гиперемией, проявлялась отсутствием расширения диаметра плечевой артерии ($\Delta D \leq 0$), что свидетельствовало о резком нарушении активности вазорегуляторных механизмов функции эндотелия.

Проведенный параллельно анализ уровня вазоактивных субстанций у обследуемых с учетом ответа на постокклюзионную реактивную пробу установил, что у

пациентов, имеющих парадоксальную реакцию, уровень ЭТ-1 был выше более чем в 3,5 раза, а концентрация стабильных метаболитов NO была ниже почти в 2 раза, по сравнению с контрольной группой. В результате индекс $CM_{NO}/ЭТ-1$ был в 7 раз ниже, чем у здоровых, что свидетельствует о явном преобладании вазоконстрикторных эффектов у больных АГ с парадоксальной реакцией на постокклюзионную реактивную пробу. Кроме того, данные пациенты имели ряд особенностей клинического течения АГ, а именно недостаточное снижение АД в ночное время (суточный профиль АД у больных соответствовал профилю «non-dipper») и резкий подъем утреннего АД (скорость утреннего подъема АД > 10 мм рт. ст./час и АДД > 6 мм рт. ст./час), выраженную вариабельность АД в дневное время суток.

В ряде клинических работ по изучению ЭЗВД было показано, что ЭД у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями коррелирует с наличием сосудистых осложнений, что позволяет обозначать ЭД как предиктор очень высокого сердечно-сосудистого риска [11–13] и использовать показатели, характеризующие ЭД, как прогностические в отношении клинического течения заболевания.

Кроме того, во Фремингемском исследовании, данные которого опубликованы в 200 г. [14], установлено, что снижение ЭЗВД коррелирует также с уровнем систолического АД, возрастом пациентов, ИМТ и курением, что указывает на значимую связь ЭД с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и определяет необходимость проведения у больных АГ ранней диагностики ЭД и своевременной ее коррекции.

При оценке уровня вазоактивных субстанций у больных АГ молодого возраста с учетом особенностей клинического течения АГ и суточного профиля АД установлено, что у больных, имеющих суточный профиль АД «over-dipper», индекс $CM_{NO}/ЭТ-1$ соответствовал

Таблица 3

УРОВЕНЬ ВАЗОАКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА ПРИ РАЗЛИЧНОМ СУТОЧНОМ ПРОФИЛЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Клинические признаки	Уровень вазоактивных агентов			
	соотношение $CM_{NO}/ЭТ-1$	CM_{NO} в плазме, мкмоль/дл	CM_{NO} в моче, мкмоль/сут.	ЭТ-1, фмоль/мл
1. Суточный профиль АД «dipper» (n = 38)	$3,65 \pm 0,39^{**}$	$15,76 \pm 2,38$	$51,64 \pm 4,96^*$	$4,31 \pm 1,24$
2. Нарушение суточного профиля АД (n = 27):				
- суточный профиль АД «non-dipper» (n = 11)	$1,07 \pm 0,29^{**}$	$10,3 \pm 2,74^{**}$	$34,69 \pm 4,28^{**}$	$9,59 \pm 2,14^{**}$
- суточный профиль АД «over-dipper» (n = 10)	$2,90 \pm 0,68^{**}$	$13,37 \pm 3,44^*$	$61,57 \pm 7,65$	$4,61 \pm 0,94^*$
- парадоксальная реакция: «night-peaker» (n = 6)	$0,85 \pm 0,21^{**}$	$9,42 \pm 2,01^{**}$	$31,27 \pm 3,98^{**}$	$0,76 \pm 2,03^{**}$
Среднее по основной группе (n = 65)	$1,96 \pm 0,38^{**}$	$14,41 \pm 2,68^*$	$50,53 \pm 5,81$	$7,34 \pm 1,94^{**}$
Среднее по контрольной группе (n = 32)	$6,24 \pm 0,56$	$19,10 \pm 2,14$	$62,54 \pm 4,68$	$3,06 \pm 0,92$

Примечание: * — достоверность различий с группой контроля $p < 0,05$; ** — достоверность различий с группой контроля $p < 0,001$; АД — артериальное давление; NO — оксид азота; CM_{NO} — концентрации стабильных метаболитов NO нитратов и нитритов; ЭТ-1 — эндотелин-1.

2,9 ± 0,7 и был более чем в 2 раза ниже, чем у здоровых, имеющих неизменный суточный профиль АД.

У пациентов с суточным профилем АД «non-dipper» из подгрупп В и С четко определялось значительное увеличение уровня ЭТ-1 более чем в 3 раза, по сравнению с контрольной группой, и в 2 раза более выраженное снижение суммарной концентрации CM_{NO} базального уровня в плазме и в целом за сутки, в результате индекс $CM_{NO}/ЭТ-1$ был в 6 раз ниже, чем у здоровых (табл. 3).

У половины пациентов, имеющих суточный профиль АД «non-dipper», в течение суток регистрировались различные нарушения ритма сердца (политопная экстрасистолия, экстрасистолия с периодами аллоритмии), также у них было выявлено увеличение ЭТ-1 более чем в 3,2 раза по сравнению со здоровыми и снижением суммарной концентрации NO почти в 2 раза, в результате индекс $CM_{NO}/ЭТ-1$ был меньше в 6,7 раза, чем у здоровых (табл. 3). Особенно низкое значение индекса $CM_{NO}/ЭТ-1$ определялось у пациентов, имеющих суточный профиль АД «night-peaker». Пациенты, имеющие данный суточный профиль, были из подгруппы С и имели повышенный уровень ЭТ-1 более чем в 3,5 раза, по сравнению со здоровыми лицами и сниженный более чем в 2 раза уровень суммарной суточной экскреции CM_{NO} . В результате индекс $CM_{NO}/ЭТ-1$ был в 7,3 раза ниже, чем у здоровых, и у всех этих пациентов определялось нарушение ЭЗВД (табл. 3).

Таким образом, у лиц молодого возраста повышение ЭТ-1 в 2 и более раза, по сравнению со здоровыми, сопровождается нарушением суточного профиля АД и повышенной вариабельностью АД. Снижение индекса $CM_{NO}/ЭТ-1$ у лиц молодого возраста с АГ по сравнению со здоровыми более чем в 2 раза, то есть ниже 3,0 может оцениваться как диагностический признак неблагоприятного течения АГ в молодом возрасте независимо от длительности анамнеза АГ, сопровождающегося нарушением суточного профиля АД и нарушением ритма сердца. Значение индекса $CM_{NO}/ЭТ-1$ ниже 1,0 у лиц молодого возраста при уровне АД, соответствующем АГ I степени, указывает на риск развития сердечно-сосудистых осложнений и стенотических состояний (развивается парадоксальная сосудистая реакция).

Следовательно, эндотелиальные биомаркеры (NO и ЭТ-1), характеризующие соотношение вазоконстриктор (ЭТ-1)/вазодилатор (NO) у больных АГ молодого возраста, имеющих непродолжительный анамнез АГ, могут быть рассмотрены как потенциальные предикторы неблагоприятного течения АГ, особенно на начальных этапах развития заболевания.

Выводы

1. У лиц молодого возраста с АГ I степени ЭД регистрируется на ранних стадиях развития заболевания, степень ее выраженности определяется длительностью анамнеза АГ, особенностями клинического течения АГ.

2. Уровень эндотелиальных биомаркеров (ЭТ-1 и NO) и величина индекса $CM_{NO}/ЭТ-1$ значимо отличаются у лиц молодого возраста при различном клиническом те-

чении АГ, что может являться основанием использовать их в качестве предикторов неблагоприятного течения АГ в молодом возрасте.

3. Снижение индекса $CM_{NO}/ЭТ-1$ у лиц молодого возраста с АГ в два раза и более по сравнению со здоровыми может оцениваться как диагностический признак неблагоприятного течения АГ независимо от длительности заболевания. Величина индекса $CM_{NO}/ЭТ-1 < 1,0$ указывает на диагностический признак риска развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц молодого возраста при уровне АД, соответствующем АГ I степени.

Литература

- Sciacqua A., Scozzafava A., Pujia A. et al. Interaction between vascular dysfunction and cardiac mass increases the risk of cardiovascular outcomes in essential hypertension // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 9. — P. 921–927.
- Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия // *Артериальная гипертензия.* — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 315–319.
- Deanfield J., Donald A., Ferri C. et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the working group on endothelin and endothelial factors of the European society of hypertension // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 23, № 1. — С. 7–17.
- Чазов Е.И., Чазова И.Е. Руководство по артериальной гипертензии. — М.: «Media Medica», 2005. — 734 с.
- Von zur Muhlen B., Millgard J., Sarabi M., Lind I. Ambulatory blood pressure and endothelium — dependent vasodilation in hypertensive patients // *Blood Press.* — 2000. — Vol. 9, № 2–3. — P. 110–115.
- Millgard J., Hagg A., Sarabi M., Lind L. Endothelium-dependent vasodilation in normotensive subjects with a familial history of essential hypertension and in young subjects with borderline hypertension // *Blood Press.* — 2002. — Vol. 11, № 5. — P. 279–284.
- On Y.K., Kim C.H., Oh B.H. et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and endothelial function in patients with essential hypertension // *Hypertens. Res.* — 2002. — Vol. 25, № 3. — P. 365–371.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации // *Кардиоваск. терапия и профилактика.* — 2008. — Т. 7, № 6, прил. 2.
- Tanaka S., Bassett D.R., Howley E.T. et al. Swimming training lowers the resting blood pressure in individuals with hypertension // *Hypertension.* — 1997. — Vol. 15, № 6. — P. 651–657.
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet.* — 1992. — Vol. 340, № 8828. — P. 1111–1115.
- Endemann D.H., Schiffrin T.L. Endothelial dysfunction // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15, № 8. — P. 1983–1992.
- Pepin C.J. Clinical implications of endothelial dysfunction // *Clin. Cardiol.* — 1998. — Vol. 21, № 11. — P. 795–799.
- Cai H., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The role of oxidant stress // *Circ. Res.* — 2000. — Vol. 87, № 10. — P. 840–844.
- Benjamin E.J., Larson M.G., Keyes M.J. et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109, № 5. — P. 613–619.