МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ЛАТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Маянская С. Д., Антонов А. Р., Попова А. А., Березикова Е. Н., Лукша Е. Б., Волкова И. И.
Новосибирская государственная медицинская академия, Новосибирск

Резюме

Изучена функция эндотелия сосудов с помощью допплерометрического измерения диаметра плечевой артерии в покое и во время пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином и путем определения сывороточного уровня суммарной продукции оксида азота по количеству его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов), а также путем оценки состояния системы про- и антиоксидантной активности крови (с помощью определения содержания малонового диальдегида и антиоксидантной активности сыворотки крови) у 52 пациентов мужского пола (средний возраст – 19,2 года) с артериальной гипертонией I степени, риск 0. Выявлено нарушение эндотелий-зависимой вазодилятации во время пробы с реактивной гиперемией и уменьшение прироста диаметра плечевой артерии по сравнению с группой контроля. Установлено (и при первоначальном исследовании, и в динамике – через год), что нарушение эндотелий-зависимой вазодилятации сопровождалось снижением продукции оксида азота эндотелием, а выраженность дисфункции эндотелия находилась в тесной корреляционной связи с показателями дисбаланса между про- и антиоксидантной активностью крови.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, системы прооксидантной и антиоксидантной активности.

Согласно многочисленным данным литературы, артериальная гипертония прочно занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности населения в экономически развитых странах. В России артериальная гипертония приобрела характер эпидемии, а показатели заболеваемости и смертности от гипертонии и ее осложнений в трудоспособном возрасте в 5 – 7 раз превышают аналогичные показатели в других странах [4, 6, 7]. Опасные тенденции наблюдаются у детей, подростков, лиц молодого возраста: распространенность артериальной гипертонии среди них составляет, по данным различных авторов, от 6 до 14% [1].

Истоки первичной артериальной гипертонии следует искать в подростковом возрасте, когда формируются нейрогенные и гуморальные механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы и артериального давления [5]. Однако, раннее выявление и, соответственно, профилактика артериальной гипертонии в популяции молодых в России в настоящее время находится на невысоком уровне [4, 6]. Коварство гипертонии заключается в том, что длительное время (особенно транзиторная) артериальная гипертония протекает малосимптомно с неспецифичными жалобами, имеет нестойкий, обратимый характер [6]. Таким образом, проблема ранней диагностики гипертонии у молодых лиц стоит как нельзя остро [1, 4].

На сегодняшний день имеется достаточно доказательств того, что артериальная гипертония является мультифакторным заболеванием с полигенным типом наследования. Однако, несмотря на обилие предложенных теорий патогенеза артериальной гипертонии, в настоящее время основным механизмом ее становления рассматривают эндотелиальную дисфункцию, под которой подразумевают дисбаланс между вазодилятирующими и вазоконстрикторными механизмами в сторону вторых [3, 10, 12, 13]. Одним из базовых механизмов развития дисфункции эндотелия является изменение синтеза и рилизинга эндотелиального NO – одного из наиболее значимых регуляторов эндотелиально-вазальной системы [9]. Ведущей причиной дефицита NO при гипертонии считается разрушение или захват NO свободными радикалами. Появляясь, свободные радикалы запускают перекисное окисление липидов (ПОЛ), одним из основных продуктов которого является малоновый диальдегид (МДА), до сих пор остающийся основным субстратом изучения ПОЛ в биологических системах [14]. Интенсивность образования свободных радикалов кислорода находится под постоянным контролем антиоксидантной системы защиты, препятствующей формированию эндотелиальной дисфункции [11]. Все перечисленные звенья тесно связаны между собой и постоянно потенцируют друг друга, часто создавая порочный круг, усиливающий патологические изменения в организме и способствующий возникновению осложнений в клиническом течении заболевания.

Целью настоящей работы явилось определение степени эндотелиальной дисфункции у лиц молодого возраста с артериальной гипертонией (АГ) I степени, риск 0, в динамике наблюдения на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Материал и методы

В исследование включили 52 мужчины в возрасте 18 – 35 лет (средний возраст – 19,2 года). Из них бы-

Таблица 1

Параметры вазодилятации плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов с АГ I степени, риск 0 и в группе контроля в динамике (через год) (M ± m)

Показатель	Контрольная группа n = 22		Пациенты с АГ I степени n = 30	
	Данные, полученные при первом исследовании	Данные, полученные при повторном исследовании	Данные, полученные при первом исследовании	Данные, полученные при повторном исследовании
САД (мм рт. ст.)	123,6 ± 11,1	124,1 ± 11,2	126,0 ± 11,3	130,0 ± 10,1
ДАД (мм рт. ст.)	76,6 ± 6,9	77,7 ± 7,0	77,2 ± 6,9	78,9 ± 7,1
D1 (мм)	4,89 ± 0,4	4,87 ± 0,4	4,76 ± 0,4	4,68 ± 0,42 * #
D2 (мм)	5,49 ± 0,42	5,27 ± 0,47	5,0 ±0,45	4,88 ± 0,44 * #
D3 (%)	12,26 ± 0,7	12,21 ± 0,74	5,04 ± 0,45	4,27 ± 0,38 * #

Примечание: * - показатель достоверности по отношению к контрольной группе (p< 0,05); # - показатель достоверности по отношению к первому исследованию (p< 0,05).

ла выделена основная группа (30 человек с АГ I степени риск 0, средний возраст – 19 лет) и контрольная (22 человека – практически здоровые лица, средний возраст – 19,4 года).

Критерии включения пациентов в исследование.

1. Мужчины в возрасте 18-35 лет с артериальной гипертонией I ст. с уровнем систолического артериального давления (САД) от 140 до 159 мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) – от 90 до 99 мм рт. ст. (ВОЗ, МОАГ, 1999).

2. Мужчины в возрасте 18-35 лет – клинически здоровые лица (нормотоники с САД < 130 мм рт. ст. и ДАД < 85 мм рт. ст. (ВОЗ, МОАГ, 1999)).

3. В исследование включали только лиц мужского пола, поскольку циклические колебания уровня эстрогенов в течение менструального цикла у женщин приводят к колебаниям регулируемой эндотелием вазодилятации.

В исследование не включали пациентов старше 35 лет; больных с симптоматической гипертензией; онкологическими заболеваниями; с метаболическими и эндокринными нарушениями; болезнями крови; с признаками на момент исследования острых воспалительных и / или обострения хронических заболеваний.

Все пациенты прошли общее клиническое обследование, включающее: ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях; суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием монитора «Кардиотехника – 4000 АД» (фирмы ИНКАРТ, С-Пб, Россия). При анализе СМАД оценивались: усредненные по времени значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД, соответственно) за 3 временных периода: 24 часа, день, ночь; «нагрузка давлением» – по 2 показателям – индексу времени (ИВ) и нормированному индексу площади (НИП) для САД и ДАД; выраженность двухфазного ритма АД (суточный индекс (СИ)); эхокардиография, которая осуществлялась в покое и при нагрузке (20 приседаний) с использованием УЗИ сканера «Asucon 128» (США); велоэргометрия с нагрузкой 75 W на велоэргометре «Геолинк» (Москва, Россия) с целью оценки скорости снижения САД и ДАД за 3-х минутный период отдыха после нагрузки.

Изучение функции эндотелия проводилось с помощью допплерометрического измерения диаметра плечевой артерии в покое и во время пробы с реактивной гиперемией (ПРГ) и нитроглицерином и путем определения сывороточного уровня суммарной продукции оксида азота по количеству его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов), а также путем оценки состояния системы про– и антиоксидантной активности крови (АОА) посредством определения содержания МДА и АОА сыворотки крови. Больным и группе сравнения осуществлялся забор крови при первом обращении, а также при повторном исследовании в динамике (через год).

Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия использовали допплерометрическое измерение диаметра плечевой артерии (аппарат «Sonolim Versa Plus», Siemens, Германия) в покое и во время ПРГ и нитроглицерином. Исходно измерение диаметра плечевой артерии осуществляли в покое с помощью линейного датчика 7 МГц. Для оценки эндотелий–зависимой вазодилятации проводили ПРГ. Изменения диаметра сосудов выражали в процентах по отношению к исходной величине (%). Эндотелий–независимую вазодилятацию оценивали путем измерения диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием нитроглицерина 0,0005 г. (табл. 1).

Оценка сывороточного уровня суммарной продукции оксида азота проводилась путем определения суммарной концентрации его стабильных метаболитов (нитритов – NO^-_2 (в мМ/мл) и нитратов – NO^-_3) в плазме крови с помощью реакции диазотизации сульфановой кислоты нитритами в кислой среде и затем их соединения с N-I-Ned. С этой целью использовался реактив Грисса, растворенный в 12% уксусной кислоте.

Определение вторичных, стабильных продуктов

Таблица 2

Показатели систем про- и антиоксидантной активности у пациентов с АГ I степени, риск 0 и в группе контроля в динамике (через год), (M ± m)

Показатель	Контрольная группа n = 30		Пациенты с АГ I степени n = 22	
	Данные, полученные при первом исследовании	Данные, полученные при повторном исследовании	Данные, полученные при первом исследовании	Данные, полученные при повторном исследовании
АОА (Е/m)	21,2 ± 1,3 *	16,6 ± 1,2 *	20,4 ± 1,0	27,0 ± 1,6
МДА(ммоль/л)	10,1 ± 0,2 *	13,7 ± 0,3 *	8,6 ± 0,1	8,8 ± 0,1
АОА / МДА	2,1	1,2	2,4	3,1

Примечание: * - показатель достоверности по отношению к контрольной группе (*p < 0,05).

ПОЛ по уровню МДА в сыворотке крови проводилось по реакции с тиобарбитуровой кислотой с последующей спектрофотометрией.

Антиоксидантную активность (АОА) сыворотки крови определяли по модифицированному методу, основанному на оценке спонтанного хемилюминесцентного ответа.

Результаты исследования обработаны с использованием методов вариационной статистики и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

По данным комплексного обследования, включающего суточное мониторирование артериального давления, велоэргометрию, наличие АГ I степени, риск 0, у молодых пациентов определяется повышением САД и ДАД, дневного и ночного индекса времени в диапазоне 25% – 50% и более 50%; изменением циркадного профиля АД – его недостаточным снижением («non – dippers») или чрезмерным ночным снижением АД («over – dippers»), а также отрицательным суточным индексом типа «night – peakers» и увеличением времени для нормализации АД после велоэргометрии с нагрузкой 75 W. Причем, достоверный прирост этих показателей через год после первоначального исследования у пациентов молодого возраста с выявленной артериальной гипертонией подтверждает диагноз и свидетельствует о прогрессирующем течении заболевания в данной возрастной группе.

Определение эндотелий–зависимой вазодилятации показало, что в покое средний диаметр плечевой артерии у пациентов с АГ I ст., риск 0, составил 4,76 ± 0,4 мм. В группе контроля этот показатель оказался немногим больше (4,89 ± 0,4 мм.) ($p<0,05$). В фазу реактивной гиперемии (120 сек. после декомпрессии) отмечалось увеличение диаметра плечевой артерии до 5,0 мм у пациентов с гипертонией. А в сравниваемой группе увеличение диаметра было достоверно больше – до 5,49 мм ($p<0,05$). Прирост диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии у больных с АГ I ст., риск 0 составил 5,04 %. Тогда как в контрольной группе прирост диаметра составил 12,26 % ($p<0,05$), что больше в 2,4 раза по сравнению с группой больных (табл. 1). Это свидетельствует о снижении податливости артерии, обусловленной активацией эндотелия и направленной на синтез эндотелиальных вазоконстрикторов, с одной стороны, и нарушением эндотелий – зависимой вазодилятации в виде снижения реакции эндотелия на увеличение «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией, с другой.

Оценка эндотелий–независимой вазодилятации в основной и контрольной группах показала, что прирост диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальный прием НГ был практически одинаков в обеих группах и составил 19,7 ± 0,45 и 20,7 ± 0,7, соответственно. Полученные данные свидетельствовали о нормальной сосудорасширяющей реакции на НГ, что подтверждает наличие нарушения именно эндотелий – зависимой вазодилятации.

Определение сывороточного уровня суммарной продукции NO у пациентов в основной и контрольной группах показало, что у лиц с АГ I ст., риск 0, продукция NO была на 7,2% ниже, чем в группе контроля ($p<0,05$) (рис. 1). При этом, индивидуальные значения этого показателя у обследуемых варьировали от 4,2 – 17,5 мкмоль/л. Снижение продукции NO приводит к нарушению NO-зависимого расслабления артерий, что является одним из механизмов ЭД, приводящей к гипертонии. А факт уменьшения уровня суммарной продукции NO является ранним маркером АГ у молодых.

Эндотелиальная дисфункция неизбежно ведет к накоплению продуктов ПОЛ в сосудистой стенке и кровеносном русле, что усугубляет сосудистый дисбаланс и приводит к повреждению эндотелия. Этому процессу противостоят эндогенные механизмы антиоксидантной защиты.

Измерение концентрации МДА (табл. 2) показало, что у больных с АГ I ст., риск 0, она больше, чем у здоровых на 14,9 % ($p<0,05$). Тогда как АОА практически одинакова в сравниваемых группах ($p<0,05$) (табл. 2). Возможно, это связано с накоплением продуктов ПОЛ в сосудистой стенке и кровеносном русле, воз-

никающим вследствие ЭД. Для оценки баланса антиоксидантной и прооксидантной систем использовалось определение отношения суммарной АОА к МДА. Данный коэффициент составил 2,1 в группе с гипертонией и 2,4 в группе контроля, что свидетельствовало о повышении «напряженности» антиоксидантной системы в группе больных с АГ за счет активации свободно-радикального окисления. При этом соотношение АОА / МДА сдвигалось в сторону прироста прооксидантной активности.

При подсчете коэффициента линейной корреляции между вазодилятацией плечевой артерии, уровнем суммарной продукции NO и показателями систем про– и антиоксидантной активности, была выявлена прямая тесная корреляционная связь (D1-АОА: r=1,0; D2-АОА: r=1,1; D3-АОА: r=1,1; D1-МДА: r=1,0; D2-МДА: r=1,0; D3-МДА: r=1,0; NO-АОА: r=0,99; NO-МДА: r=1,0) (p<0,05).

Через год (табл. 1) диаметр плечевой артерии в покое у пациентов с АГ I ст., риск 0, уменьшился почти на 2 %, в фазу реактивной гиперемии – на 2,5%, что сопровождалось выраженным снижением прироста диаметра плечевой артерии более чем на 18%, по сравнению с первоначальным исследованием. Тогда как в группе контроля достоверных изменений не наблюдалось. Все это свидетельствует о наличии патологической ригидности сосудистой стенки на этапе становления АГ, которая с течением времени прогрессирует.

Оценивая динамику выработки суммарной продукции NO у пациентов с АГ I ст., риск 0, и в группе контроля через год, было выявлено, что тенденция к более низкой выработке NO у лиц с АГ не только сохранилась, но и усугубилась с течением времени. Если при первом исследовании разница между группами составляла 7 %, то через год она стала 35 % (p<0,05) (рис. 1). Индивидуальные значения NO в основной группе также были несколько ниже, чем год назад (4,1 – 16,3 мкмоль/л).

При сравнении первоначального уровня продукции NO у больных с АГ I ст., риск 0, и его уровня через год, оказалось, что при повторном исследовании продукция NO уменьшилась на 23,0 %. Тогда как в группе контроля через год продукция NO не только не уменьшилась, но даже увеличилась на 6,0 %. Все это подтверждает факт того, что снижение суммарной продукции NO и нарушение эндотелий – зависимой вазодилятации периферических сосудов представляют собой взаимосвязанные процессы. Недостаток NO, вырабатываемый эндотелием, приводит к стойкой вазоконстрикции и, как следствие, к стабильной гипертонии.

Сравнивая уровни концентрации МДА в основной и контрольной группах через год, мы выявили, что достоверно больше концентрация МДА в группе с

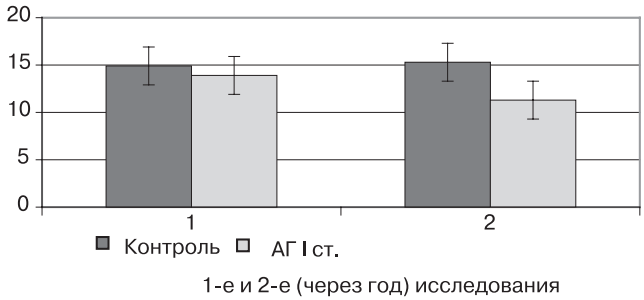

Рис. 1. Динамика продукции оксида азота (мкмоль/л) у пациентов с АГ I степени и в группе контроля (через год).

АГ. При этом прирост показателя составил 20,9 % по сравнению с первым исследованием. Антиоксидантная активность, которая была практически одинакова в сравниваемых группах изначально, при повторном исследовании оказалась на 63,0 % меньше, чем в контрольной группе (p<0,05) и на 27,7 % меньше, чем при первом исследовании у молодых людей с АГ I ст., риск 0. В контрольной же группе, напротив, АОА увеличилась в 1,3 раза (табл. 2).

Коэффициент АОА / МДА составил через год 1,2 – в группе лиц с АГ, и 3,1 – в группе контроля, что в 2,6 раз больше, чем у больных. При этом данный коэффициент уменьшился в основной группе (в 1,8 раз) и, напротив, увеличился в контрольной (в 1,3 раза), по сравнению с первоначальным исследованием. Это отражает не только формирующиеся, но и прогрессирующие изменения про- и антиоксидантного баланса у молодых пациентов с АГ, связанные с ростом продуктов ПОЛ и их конечных метаболитов, а также истощением АО системы.

Таким образом, развитие гипертонии у молодых сопровождается прогрессирующей дисфункцией эндотелия сосудов, чему способствуют снижение продукции оксида азота эндотелием и дисбаланс системы «прооксиданты – антиоксиданты» в сторону первых.

Выводы

1. Исследование функционального состояния сосудистого эндотелия у пациентов с АГ I степени, риск 0, выявило нарушение эндотелий-зависимой вазодилятации в виде снижения реакции эндотелия на увеличение «напряжения сдвига» во время пробы с реактивной гиперемией и уменьшение прироста диаметра плечевой артерии по сравнению с группой контроля, что указывает на наличие эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из главных факторов развития артериальной гипертонии.

2. Нарушение эндотелий–зависимой вазодилятации у пациентов молодого возраста с АГ I степени, риск 0, сопровождалось снижением продукции оксида азота эндотелием по сравнению с группой контроля, что свидетельствует о важном вкладе этого показателя в развитие дисфункции эндотелия сосудов.

3. Выраженность дисфункции эндотелия сосудов у пациентов с АГ I степени, риск 0, молодого возраста находилась в тесной корреляционной связи с показателями дисбаланса между про- и антиоксидантной активностью крови, проявившегося в повышении концентрации МДА в сыворотке крови и уменьшении коэффициента АОА / МДА, по сравнению с группой здоровых, в ответ на усиление патологической вазоконстрикции сосудов.

4. Сравнительная оценка дисфункции эндотелия сосудов у пациентов с АГ I степени в динамике – через год – выявила тенденцию к прогрессированию нарушения эндотелий-зависимой вазодилятации и дисбаланса между про- и антиоксидантной активностью крови в виде: уменьшения среднего диаметра плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии, уменьшения прироста диаметра плечевой артерии, дальнейшего снижения NO, нарастания концентрации МДА и снижения АОА крови, по сравнению с первоначальным исследованием показателей у данных пациентов.

Литература

1. Александров А. А. Повышенное артериальное давление в детском и подростковом возрасте (ювенильная артериальная гипертония) // Р. М. Ж.-1997.-Т. 5.-№ 9.-С. 559-565.
2. Бубнов Ю. И., Арабидзе Г. Г., Павлов А. А. Семейная артериальная гипертония // Кардиология.-1997.-№ 1.-С. 4-7.
3. Гогин Е. Е. Изменения артериального русла при гипертонической болезни и стратегия лечения больных // Тер. архив.-1999.-№ 1.-С. 64-67.
4. Леонтьева И. В. Современное состояние проблем диагностики, лечения и профилактики первичной артериальной гипертонии у детей и подростков // Рос. вестн. перинатол. и педиат.-2002.-№ 1.-С. 38-45.
5. Марков Х. М. Патогенетические механизмы первичной артериальной гипертензии у детей и подростков // Вестн. РАМН.-2001.-№ 2.-С. 46-48.
6. Ощепкова Е. В. О федеральной целевой программе «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» // Проф-ка заболеваний и укрепление здоровья.-2002.-№ 1.-С. 3-6.
7. Стародубов В. И. Состояние здоровья населения Российской Федерации // Труды VI национального конгресса «Человек и лекарство».-1999.-С. 59-93.
8. Шарандак А. П., Королев А. П., Дворянчикова Ж. Ю. и соавт. Роль наследственности и среды в формировании суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертонией (близнецовое исследование) // Кардиология.-2002.-№ 2.-С. 34-38.
9. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans // Rewiew Cardiovasc. Res.-1999.-43 (3): 572-579.
10. Fennessy F. M. et al. Taurine and Vitamin C Modify Monocyte and Endothelial Dysfunction in Young Smokers // Circulation.-2003.-107: 410-415.
11. Jialal I., Devaraj S. Antioxidants and Atherosclerosis Don't Throw Out Baby With the Bath Water // Circulation.-2003.-107: 926-928.
12. Pollock D. M., Polakowski J. S., Opgenorth T. J. et al. Role of endothelin ET (A) receptors in the hypertension produced by 4-day L-nitroarginine methyl ester and cyclosporine treatment // Eur. J. Pharmacol.-1998.-346:1.-43-50.
13. Shahar Lavi MD., Rania Egbarya, MD. et al. Role of Nitric Oxide in the Regulation of Cerebral Blood Flow in Humans // Circulation.-2003.-107: 1901-1905.
14. Wattanpitayakul S. K., Weinstein D. M., Holycross B. J. et al. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin-induced cardiovascular disorders // FASEB J. - 2000.-14 (2): 271-278.

Abstract

In 52 male patients (mean age 19,2 years) with Stage I arterial hypertension (risk 0), endothelial function was assessed by Doppler ultrasound of brachial artery at rest, as well as during reactive hyperemia and nitroglycerine tests. Other methods for endothelial function assessment were measuring serum concentration of stable NO metabolites (nitrate, nitrite) – total NO production markers, and investigation of blood pro- and antioxidant activity (malone dialdehyde level, serum antioxidant activity). Compared to control group, impaired endothelium-dependent vasodilatation during reactive hyperemia test and reduced increase in brachial artery diameter were registered. At baseline and one year later, impairment of endothelium-dependent vasodilatation was associated with decreased endothelial NO production. Endothelial dysfunction severity correlated with blood pro- and antioxidant activity dysregulation.

Keywords: Arterial hypertension, endothelial function, NO, pro- and antioxidant activity systems.

Поступила 27/04-2004