

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРОВ РИСКА ИБС

В.В. Белов, Г.Р. Яновская, А.А. Болотов, Г.А. Шорин*

ЧГМА, г. Челябинск

ЮУрГУ*, г. Челябинск

Проведено исследование взаимосвязи показателей функции эндотелия и артериальной гипертензии в зависимости от факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Согласно требованиям современной (ВОЗ, 1999) и предыдущих классификаций, диагноз I стадии гипертонической болезни ставится при условии отсутствия поражения органов-мишеней. Вместе с тем, артериальная гипертензия (АГ) с поражением органов-мишеней в настоящее время должна рассматриваться «не как отправная точка для начала медикаментозной терапии, а как свидетельство запущенности ситуации».

В последние годы состояние функции эндотелия, как мишени и медиатора многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), привлекает внимание многих исследователей. Существует гипотеза, что дилататорное, антиконстрикторное и антипролиферативное действие эндотелия резистивных сосудов может сдерживать развитие гипертонической болезни [5]. Однако изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса при АГ неоднозначны. Многие авторы не находят нарушения эндотелий-зависимой дилатации сосудов при гипертензии [3, 12]. Хотя имеется значительное количество работ, констатирующих определенные изменения в сосудодвигательной функции эндотелия. Часто трудно отделить нарушенную эндотелий-зависимую дилатацию при гипертензии от вмешивающихся факторов, таких как курение, избыточная масса тела, дислипидемия, атеросклероз, которые сами сопровождаются дисфункцией и часто сопутствуют артериальной гипертензии [13].

Цель исследования

Изучить взаимосвязь показателей функции эндотелия и артериальной гипертензии у молодых мужчин в зависимости от факторов риска ССЗ.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе ГКБ № 8 г. Челябинска в период с 2001 по 2003 годы. В исследование были включены 148 мужчин в возрасте 18–24 года, направленных в клинику призывной медицинской комиссией для уточнения причины АГ. Критерии включения:

1. Мужчины в возрасте 18–24 года.
2. Наличие АД 140–159/90–99 мм рт. ст. при двукратном измерении с интервалом 2–8 недель.

Из исследования были исключены пациенты с симптоматическими АГ, сопутствующей патологией, и нуждающиеся в постоянном приеме медикаментов. Контрольную группу составили 32 здоровых мужчины в возрасте от 20 до 24 лет без жалоб и отклонений от нормы при физикальном исследовании. Уровень АД в контрольной группе не превышал 130/80 мм рт. ст.

Проведено одномоментное исследование. Тип дизайна – «поперечный срез» – cross-sectional study. Все пациенты с АГ и лица контрольной группы прошли обследование в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ (1999) и ДАГ 1 ВНОК (2000) и дали письменное согласие на участие в исследовании. Курение, низкую физическую активность, отягощенную наследственность по АГ, дислипидемию оценивали в соответствии с международными стандартами [4].

Эхокардиография проводилась на аппарате «HP Sonos 100CF» (Германия) с использованием датчика 3,25 МГц, в М- и В-режимах согласно ASE-конвенции. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычислялась по формуле Devereux R. [6]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к росту, возведенному в степень 2,7. За гипертрофию левого желудочка принимали значения ИММЛЖ более $52 \text{ г/м}^{2,7}$ [11]. Относительная толщина стенок (ОТС) левого желудочка определялась по рекомендации Сапау А. и соавт. [10]. За повышение ОТС принимали значения 0,45 и более.

Эндотелий-зависимую (ЭЗВД) и эндотелий-независимую (ЭНЗВД) вазодилатацию плечевой артерии изучали по методу, предложенному D. Celermajer и соавт. на ультразвуковом аппарате Hitachi 525 (Япония) с использованием линейного датчика 7,5 МГц (разрешающая способность 0,01 мм) [8]. Плечевую артерию лоцировали на 3–10 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в триплексном режиме с синхронной записью ЭКГ: диаметр артерии измеряли в фазу диастолы в В-режиме, в доплер-режиме оценивали изменение скорости кровотока до и во время пробы с реактивной гиперемией (ЭЗВД) и на фоне приема 500 мкг нитроглицерина (ЭНЗВД). Стимулом эндотелий-зависимой вазодилатации была

Интегративная физиология, восстановительная и адаптивная физическая культура

реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной дистальнее изучаемого участка. Диаметр плечевой артерии измеряли в покое (через 10–15 мин отдыха). В манжете создавали давление 250–300 мм рт. ст. на 5 мин., после чего давление устраняли, диаметр и скорость кровотока измеряли за 30 с до снятия манжетки и через каждые 15 с после в течение 120 с. После 15-минутного восстановления диаметра артерии больной принимал 500 мкг нитроглицерина сублингвально. Измерение повторяли через 2 мин. Изменение сосудистого диаметра выражали в процентном отношении к исходной величине. Расширение диаметра плечевой артерии через 60 с на фоне реактивной гиперемии на 10 % и более считали нормальной реакцией. Меньшую степень дилатации или вазоконстрикцию оценивали как патологическую реакцию.

Исследование концентрации метаболитов оксида азота (NO)-нитритов и нитратов сыворотки крови – осуществляли по методу Н.Л. Емченко и соавт. [2]. Материалом для исследования служила свежемороженая сыворотка. Концентрацию нитратов определяли по содержанию нитритов после восстановления их губчатым кадмием. Фотометрическое определение нитритов проводили по реакции Грисса, используя в качестве цветообразующих компонентов сульфаниламид (белый стрептоцид) и N-нафтилэтилендиамин – дигидрохлорид (НЭДА). Осаждение белков проводили сульфатом цинка и феррицианидом железа, осадок центрифугировали.

По результатам проведенного обследования все пациенты с эссенциальной гипертензией (ЭГ) были разделены на две группы. Деление на группы проводилось на основании наличия признаков ремоделирования левого желудочка по данным

ЭХОКС: $\text{ИММЛЖ} \geq 52 \text{ г/м}^{2,7}$ или увеличения ОТС левого желудочка более 0,45.

Группа 1 – 55 человек – больные ЭГ 1 степени повышения АД, имевшие признаки ремоделирования левого желудочка.

Группа 2 – 93 больных ЭГ 1 степени без признаков ремоделирования левого желудочка.

Группа 3 – 32 человека – контрольная группа.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel 97, программы STADIA версии 6.3. Во всех таблицах и рисунках результаты исследования представлены как выборочное среднее (M) $\pm$ доверительный интервал для среднего (dM) с заданной доверительной вероятностью 0,95. Оценку различий переменных проводили с помощью критерия интегральных различий Колмогорова–Смирнова. Различия частот событий оценивали по критерию согласия частот – Z-критерий, для сравнения пропорций использовали критерий хи-квадрат. Для проверки гипотезы о независимости двух парных переменных использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для отбора наиболее значимых независимых переменных, влияющих на вариабельность изучаемой величины, использовали метод множественной пошаговой линейной регрессии. С целью выявления связи АГ с факторами риска и показателями функции эндотелия использовали логистический регрессионный анализ.

Исходная характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, больные АГ отличались от группы контроляотягощенной наследственностью и увеличением ИМТ (пациенты 1 группы). По остальным факторам риска группы оказались сопоставимы.

Клиническая характеристика обследованных групп

Таблица 1

Показатель	1 группа (n = 55)	2 группа (n = 93)	3 группа (n = 32)	p
	М [95 % ДИ]			
Длительность АГ, годы	4,7 [4–5,4]	3,9 [3,3–4,5]	–	p ₁₋₂ = 0,22
наследственность отягощена по АГ (n, %)	43 (78 %)	76 (82 %)	6 (19 %)	p ₁₋₂ = 0,33 p ₁₋₃ = 0,00 p ₂₋₃ = 0,00
Индекс массы тела, кг/м ²	25,8 [24,6–27]	22,7 [22–23,4]	21,5 [20,8–22,2]	p ₁₋₂ = 0,00 p ₁₋₃ = 0,00 p ₂₋₃ = 0,20
Низкая физическая активность	30(55%)	54(58%)	17(52%)	p ₁₋₂ = 0,32 p ₁₋₃ = 0,41 p ₂₋₃ = 0,53
Курение, пачек/лет	2,6 [1,5–3,7]*	2,1 [1,5–2,7]*	1,3 [0,8–1,8]*	p ₁₋₂ = 0,00 p ₁₋₃ = 0,00 p ₂₋₃ = 0,00
Число курильщиков	33 (60 %)	48 (52 %)	17(53 %)	p ₁₋₂ = 0,20 p ₁₋₃ = 0,30 p ₂₋₃ = 0,70

Окончание табл. 1

Общий холестерин, ммоль/л	3,9 [3,6–4,2]	3,7 [3,6–3,8]	3,6 [3,3–3,9]	$p_{1-2} = 0,45$ $p_{1-3} = 0,53$ $p_{2-3} = 0,84$
Триглицериды, ммоль/л	0,9 [0,8–1]	1,0 [0,9–1,1]	1,2 [1,1–1,3]	$p_{1-2} = 0,29$ $p_{1-3} = 0,0$ $p_{2-3} = 0,32$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 [1,1–1,3]	1,3 [1,2–1,4]	1,2 [1,1–1,3]	$p_{1-2} = 0,81$ $p_{1-3} = 0,75$ $p_{2-3} = 0,73$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,3 [2,0–2,6]	1,9 [1,7–2,1]	1,8 [1,5–2,1]	$p_{1-2} = 0,13$ $p_{1-3} = 0,15$ $p_{2-3} = 0,43$

* – Ех переменных >> 0.

Проверка различий другими критериями (медианный, Крускал–Уоллис и Джонкиера – тест) не выявила различий между группами.

Результаты исследования

Нитроксидаггические показатели сыворотки крови у молодых мужчин с АГ и здоровых лиц представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, концентрации нитратов в сыворотке крови не имели существенных различий между больными АГ и здоровыми лицами. Содержание нитритов было достоверно снижено

у больных АГ независимо от тяжести заболевания. При корреляционном анализе у больных с ремоделированием левого желудочка уровень нитритов оказался достоверно связан с отягощенной наследственностью по АГ ($r = -0,35$; $p = 0,017$) и длительностью заболевания ($r = -0,23$; $p = 0,030$). В группе 2 не обнаружено корреляционных связей.

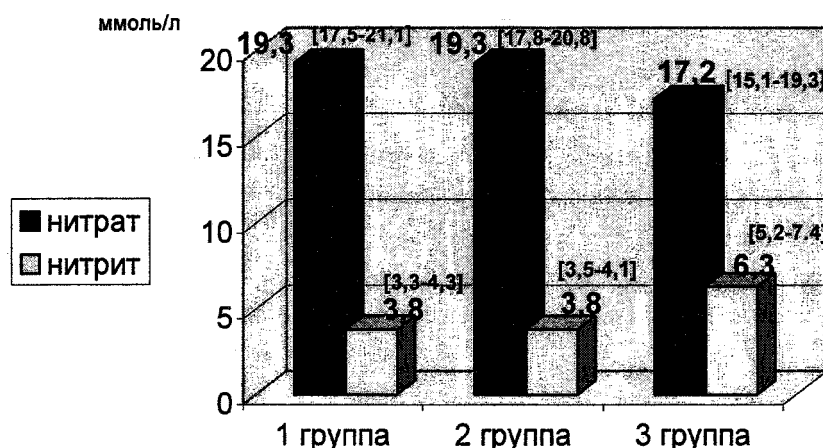


Рис. 1. Концентрации нитратов и нитритов в сыворотке крови у больных АГ и здоровых лиц ($p_{1-2} = 0,12$; $p_{1-3} = 0,000$; $p_{2-3} = 0,000$)

В табл. 2 приведены данные о связи эссенциальной гипертензии с уровнем нитритов сыворотки крови. Указано абсолютное количество человек, в скобках – процентное отношение. Хи-квадрат = 65,29; $p = 0,000$. Отношение шансов = 29,17 с 95 % ДИ = [9,63–92,14]. Как видно из

приведенных данных, у подавляющего большинства больных АГ (94,6 %) концентрация нитритов сыворотки крови была снижена. Обнаружена высоко достоверная связь между уровнем нитритов сыворотки крови и артериальной гипертонией у молодых мужчин.

Таблица 2

Связь ЭГ с уровнем нитритов сыворотки крови

Показатель	Больные АГ	Контроль	Всего
Нитриты < 6,3 ммоль/л	140 (94,6 %)	12 (37,5 %)	152
Нитриты > 6,3 ммоль/л	8 (5,4 %)	20 (62,5 %)	28
Количество	148	32	180

Интегративная физиология, восстановительная и адаптивная физическая культура

Изучена эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация плечевой артерии у 126 мужчин 18–24 лет.

Они были разделены на следующие группы: 36 человек – больные 1-й группы (АГ с признаками ремоделирования левого желудочка), 58 человек – больные 2-й группы (АГ без ремоделирования левого желудочка) и 32 здоровых мужчины (3-я, контрольная группа).

Исходный диаметр и толщина стенки плечевой артерии не отличались во всех группах. Величина нитроглицерин-индуцированной дилатации плечевой артерии у больных АГ такая же, как и у здоровых лиц, а поток-зависимая вазодилатация нарушена не только у больных с ремоделированием левого желудочка, но и у пациентов с ранней стадией заболевания и была не изменена в контрольной группе (рис. 2).



Рис. 2. Величина поток-зависимой дилатации плечевой артерии у молодых мужчин с АГ и здоровых лиц ($p_{1-2} = 0,7$; $p_{1-3} = 0,0001$; $p_{2-3} = 0,0002$).

Мы сравнили больных АГ с нормальной и патологической реакцией плечевой артерии с целью выяснения причин дисфункции эндотелия в изучаемых группах. Больные с дисфункцией эндотелия и без таковой не отличались друг от друга по факторам риска, длительности гипертонии, массе миокарда левого желудочка и уровню нитритов сыворотки крови. При корреляционном анализе в группе больных с ремоделированием левого желудочка обнаружена отрицательная связь с исходным диаметром сосуда ($r = -0,68$; $p = 0,001$). Во 2-ой группе

эндотелий-зависимая дилатация обнаруживала отрицательную связь с отягощенной наследственностью по АГ ($r = 0,34$; $p = 0,025$), уровнем холестерина крови ($r = -0,22$; $p = 0,047$), исходным диаметром артерии ($r = -0,68$; $p < 0,001$), положительная связь обнаружена с уровнем нитритов сыворотки крови ($r = 0,25$; $p = 0,028$). С целью выявления наиболее значимых факторов, влияющих на функцию эндотелия у молодых мужчин с АГ, проведен пошаговый регрессионный анализ. Результаты анализа приведены в табл. 3, 4.

Таблица 3

Результаты пошагового регрессионного анализа влияния изучаемых переменных на величину эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии в группе больных с ремоделированием ЛЖ (1 группа)

№	Независимые переменные	Коэфф. В	р
1.	Исходный диаметр плечевой артерии (Дисх)	- 15,7	0
2.	Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)	- 0,6	0,0001
3.	Отягощенная наследственность по АГ (ОАГН)	- 3,4	0,02
4.	Уровень триглицеридов (ТГ)	4,5	0,03

Итоговое уравнение регрессии имеет вид:

$$\text{ЭЗВД} = 99,06 - 15,7 \cdot \text{Дисх} - 0,6 \cdot \text{ИММЛЖ} - 3,4 \cdot \text{ОАГН} + 4,5 \cdot \text{ТГ}.$$

Таблица 4

Результаты пошагового регрессионного анализа влияния изучаемых переменных на величину ЭЗВД плечевой артерии в группе больных без ремоделирования левого желудочка (2 группа)

№	Независимые переменные	Коэфф. В	р
1.	Исходный диаметр плечевой артерии (Дисх)	- 9,40	0,001
2.	Концентрация нитритов в сыворотке крови	1,87	0,017

Итоговое уравнение регрессии имеет вид: $\text{ЭЗВД} = 33,23 - 9,4 \cdot \text{Дисх} + 1,87 \cdot \text{нитриты}$

Таким образом, в нашем исследовании величина ЭЗВД плечевой артерии при АГ определяется разными факторами. При ремоделировании ЛЖ она имеет обратную зависимость от исходного диаметра сосуда, массы миокарда левого желудочка и наследственной отягощенности по АГ и имеет

прямую связь с уровнем триглицеридов крови. При отсутствии ремоделирования ЛЖ ЭЗВД дилатация плечевой артерии определяется исходным диаметром и уровнем нитритов сыворотки крови. В табл. 5 приведены данные о связи ЭГ и эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии.

Связь ЭЗВД и ЭГ у молодых мужчин

Таблица 5

Показатель	Больные АГ	Здоровые	Всего
ЭЗВД < 10% (есть дисфункция)	66 (70,2 %)	8 (25 %)	74
ЭЗВД > 10% (нет дисфункции)	28 (29,7 %)	24 (75 %)	52
Количество	94	32	126

В табл. 5 указано абсолютное количество человек, в скобках – процентное отношение. Хи-квадрат = 20,13; $p = 0,000$. Отношение шансов 7,07 с 95 % ДИ [2,62–19,65]. Чувствительность метода = 70 %. Специфичность метода = 75 %.

Как видно из представленных данных, между АГ и дисфункцией эндотелия у молодых мужчин существует достоверная связь: шансы иметь дисфункцию эндотелия у молодого мужчины с артериальной гипертонией в 7 раз выше, чем у здорового молодого человека. Анализ данных, проведенный с помощью множественной логи-

стической регрессии с использованием АГ в качестве зависимой переменной, позволил выявить достоверную связь изученных показателей функции эндотелия плечевой артерии с заболеванием (табл. 6).

Как видно из представленных в табл. 6 данных, показатели дисфункции эндотелия, независимо от других факторов риска, достоверно связаны с исходом – артериальной гипертонией. При отсутствии отягощенной по АГ наследственности и дисфункции эндотелия шансы возникновения заболевания составляют менее 1.

Результаты множественного логистического регрессионного анализа

Таблица 6

Независимые переменные	Коэффициент В	p	отношение шансов
ИМТ > 23 кг/м ²	0,180	0,228	1,20
Отягощенная наследственность по АГ	-4,240	0,005	0,01
Курение	0,190	0,530	1,21
Триглицериды > 1,7 ммоль/л	-2,09	0,061	0,12
ХСЛПНП > 3,5 ммоль/л	0,690	0,270	1,90
Эзвд < 10 %	-0,082	0,046	0,90
Нитриты сыворотки крови < 6,3 ммоль/л	-0,512	0,020	0,60

Обсуждение полученных результатов

Ремоделирование резистивных артерий называют ранней манифестацией поражения органов-мишеней при АГ [9]. По мнению Е.Е. Гогиной [1], решающим механизмом повышения АД при гипертензивной болезни является «сосудистый фактор», а транзиторные подъемы АД, характерные для НЦД, не могут отражаться на функции эндотелия. Открытие ключевой роли эндотелия в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов способствовало активной разработке методов изучения функции, среди которых наибольшее распространение получили неинвазивные методики. Использование достаточно однородной группы больных в нашем исследовании позволило обнаружить дисфункцию эндотелия независимо от других факторов риска не только при наличии ремоделирования левого желудочка, но и на ранней стадии АГ, проявляющейся в снижении эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии и концентрации нитритов сыворотки крови. Резуль-

таты пошагового регрессионного анализа позволяют предположить, что генетическая предрасположенность к АГ играет ведущую роль в развитии заболевания и, возможно, происхождении эндотелиальной дисфункции. В группе больных без ремоделирования левого желудочка не выявлено достоверной связи с отягощенной наследственностью, хотя 82% больных имели кровных родственников – больных АГ. Возможно, это связано с тем, что в группе больных с ремоделированием левого желудочка достоверно чаще, чем во второй группе, встречались случаи семейной гипертензии, когда оба родителя страдают АГ (42 % и 18,4 % соответственно, $p_{1-2} = 0,006$). Результаты логистического анализа показали, что дисфункция эндотелия – независимый предиктор АГ у молодых мужчин.

При изучении нитроксидагических показателей сыворотки крови в нашем исследовании оказалось, что содержание нитратов не изменено, а концентрация нитритов в сыворотке крови достоверно снижена у больных АГ. Возможным объяснением

Интегративная физиология, восстановительная и адаптивная физическая культура

этого является то, что большинство промежуточных продуктов NO в конце концов превращаются в нитриты, которые достаточно стабильны и не подвергаются быстрым изменениям во время забора и хранения крови. Поэтому именно оценка нитритов является общепринятым методом оценки синтеза NO в биологических жидкостях [7].

Выводы

1. Эссенциальная гипертензия у молодых мужчин достоверно связана с дисфункцией эндотелия, проявляющейся в снижении содержания метаболитов оксида азота – нитритов и нарушении эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии.

2. Из всех изученных факторов риска наибольшее влияние на состояние эндотелия у молодых мужчин оказывает наследственная отягощенность по артериальной гипертензии.

3. Обнаружение эндотелиальной дисфункции при отсутствии ремоделирования левого желудочка может послужить дополнительным критерием ранней диагностики эссенциальной гипертензии у молодых мужчин.

Литература

1. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. – М, 1997. – 399 с.
2. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма // *Клин. лаб. диагностика*. – 1994. – № 6. – С. 19-20.
3. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертензивной болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией / Т.В. Балахонова, О.А. Погорелова, Х.Г. Алиджанова и др. // *Тер. арх.* – 1998. – № 4. – С. 15–19.
4. Руководство по проведению изучения поведенческих факторов неинфекционных заболеваний /

Р.А. Потемкина, И.С. Глазунов, Т.В. Камардина и др. – М., 2002. – 60 с.

5. Хаятин В.М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертензивной болезни // *Кардиология* – 1996. – № 7. – С. 41–46.

6. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man // *Circulation*. – 1977. № 55. P. 613–618.

7. Nitrite and nitrate determination in plasma: a critical evaluation / H. Moshage, B. Kok, R. Huzenga et al. // *Clin. Chem.* – 1995. – № 41. – P. 892–896.

8. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // *Lancet*. – 1992. – № 340. – P. 1111–1115.

9. Park J.B., Schiffrin E.L. Small artery remodeling is the most prevalent form of target organ damage in mild essential hypertension // *J. Hypertens.* 2001. – № 19. – P. 921–930.

10. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Canau, R.B. Devereux, M.J. Roman et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – № 19. – P. 1550–1558.

11. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass / J. Liu, M. Roman, R. Pini et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – № 29. – P. 641–657.

12. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patient with essential hypertension / J.R. Cockcroft, P.J. Chowenczyk, N. Benjamin, J.M. Ritter // *N.Engl. J. Med.* – 1994. – № 330. – P. 1036–1040.

13. Schiffrin E. A critical review of the role of endothelial factors in the pathogenesis of hypertension // *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 2001. – № 38. – P. 3–6.