

(constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 1635–1701.

11. Prins B. P., Lagou V., Asselbergs F. W. et al. Genetics of coronary artery disease: genome-wide association studies and beyond // Atherosclerosis. — 2012. — Vol. 225, № 1. — P. 1-10.

12. Roberts R., Stewart A.F. Genetics of coronary artery disease in the 21st century // Clin. Cardiol. — 2012. — Vol. 35, № 9. — P. 536-540.

13. Roger V. L., Go A. S., Lloyd-Jones D. M. et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2012 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation. — 2012. — Vol. 125. — P. 2-220.

14. Shiffman D., Ellis S. G., Rowland C. M. et al. Identification

of four gene variants associated with myocardial infarction // Am. J. Hum. Genet. — 2005. — Vol. 77, № 4. — P. 596-605.

15. Ware J. S., Roberts A. M., Cook S. A. Next generation sequencing for clinical diagnostics and personalized medicine: implications for the next generation cardiologist // Heart. — 2012. — Vol. 98, № 4. — P. 276-281.

Сведения об авторах

Мартынова Елена Андреевна — аспирант каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: tlienamore@mail.ru.

Шестерня Павел Анатольевич — к. м. н., доцент каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: shesternya75@mail.ru

Никулина Светлана Юрьевна — г. м. н., профессор, зав. каф. внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: nicoulina@mail.ru.

© АКСЕНОВА Т. А., ГОРБУНОВ В. В.

УДК 616.12-008.331.1

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ВКУСОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ПОВАРЕННОЙ СОЛИ В РАЗВИТИИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Т. А. Аксенова, В. В. Горбунов

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
ректор — д. м. н., проф. А. В. Говорин; кафедра пропедевтики внутренних болезней,
зав. — д. м. н., проф. В. В. Горбунов.

Резюме. *Обследовано 114 пациентов с гипертонической болезнью 1-2-й стадии. Всем пациентам проводилось исследование вазомоторной функции эндотелия, определение количества десквамированных эндотелиоцитов по методу J. Hladovec, эхокардиография с исследованием индекса массы миокарда левого желудочка. Определение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли проведено по модифицированной методике R. Henkin. У 75 больных обнаружен высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, у 39 — нормальный. У больных с высоким порогом вкусовой чувствительности к поваренной соли наблюдалась более выраженная дисфункция эндотелия и большая частота встречаемости гипертрофии левого желудочка.*

Ключевые слова: *гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка, дисфункция эндотелия, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли.*

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — серьезный независимый прогностический фактор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7]. На сегодняшний день формирование ГЛЖ рассматривается как компенсаторный механизм, состоящий в ремоделировании миокарда в ответ на перегрузку левого желудочка и направленный на поддержание в этих условиях достаточной насосной функции сердца. Современные исследования продемонстрировали, что воздействие механических стимулов на миокард вызывает целый каскад последовательно возникающих изменений на нейрогуморальном и молекулярном уровнях [12, 13]. Имеются данные о взаимосвязи гипертрофии левого желудочка и дисфункции эндотелия [14], более частом развитии ГЛЖ у пациентов с повышенным употреблением поваренной соли [6]. Исследования позволили отнести к стимуляторам гипертрофии миокарда эндотелин-1, который участвует в реализации гипертрофического ответа на гемодинамические стимулы [8]. У пациентов с ГЛЖ, развившейся на фоне резистентной артериальной гипертензии, выявлены изменения цитокинового статуса и признаки

неспецифического воспаления [5]. Внимание исследователей к данным фактам продиктовано тем, что изменения миокарда при ГЛЖ лишь отчасти могут быть объяснены с позиций увеличения гемодинамической нагрузки. Не исследовалось сочетанное влияние эндотелиальной дисфункции и повышенной вкусовой чувствительности к поваренной соли на процессы формирования ГЛЖ у пациентов с гипертонической болезнью.

Цель нашего исследования: выявить влияние нарушений вазомоторной функции эндотелия и повышения вкусовой чувствительности к поваренной соли на процесс развития ГЛЖ у больных гипертонической болезнью 1-2 стадии

Материалы и методы

Обследовано 114 пациентов с гипертонической болезнью 1-2 стадии. Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, 3 стадия гипертонической болезни, нарушение функции печени, почек, щитовидной железы, беременность. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и принципами GCP, все обследованные подписали добровольное информированное

согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО ЧГМА (протокол № 44 от 9 ноября 2012 года).

Проводилось общеклиническое обследование с изучением факторов риска артериальной гипертензии. Изучение порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) проведено путем последовательного нанесения на переднюю треть языка различных концентраций поваренной соли: 0,04%, 0,08%, 0,12%, 0,16%, 0,2%, 0,24%, 0,28%, 0,32%, 0,36,% и 0,4%. Порогом вкусовой чувствительности считалась та минимальная концентрация, при пробе которой обследуемый ощущал вкус соли. По литературным данным, средним ПВЧПС является 0,16% раствор хлорида натрия [6]. Превышающие его концентрации считаются высоким ПВЧПС и в настоящее время рассматриваются как дополнительный фактор риска артериальной гипертензии. Нами применялась модифицированная методика R. Henkin, в оригинальной методике применяется последовательное увеличение концентрации соли с 0,0025% до 5,12%, при этом в каждой последующей пробе концентрация соли увеличивалась в 2 раза [9]. Однако проведенные нами серии наблюдений показали, что никто из испытуемых не ощущал вкус соли в концентрации 0,04% и все ощущали в концентрации 0,4%. Исходя из среднего порога вкусовой чувствительности, составляющего 0,16% раствор хлорида натрия, мы применили последовательное изменение концентрации в каждой последующей порции на 0,04%, получив приведенные выше значения. В определении ПВЧПС участвовала контрольная группа из 26 здоровых лиц, сравнимых по полу и возрасту.

Эхокардиографию проводили на аппарате экспертного класса «Vivid-3» (Германия) с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка [7]. За ГЛЖ принимали значения этого показателя более 124 г/м² для мужчин и 109 г/м² для женщин [2].

Количество десквамированных эндотелиоцитов определяли по методу J. Hladovec [10]. Исследование сосудодвигательной функции эндотелия проводили с помощью ультразвукового аппарата "Voluson-730" (США). Проводились пробы с нитроглицерином и реактивной гиперемией [3]. Оценивались диаметр плечевой артерии, толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) на плечевой артерии, потокзависимая вазодилатация равная отношению диаметра плечевой артерии в течение пробы с реактивной гиперемией к ее диаметру в покое (ПЗВД), нитроглицеринзависимая вазодилатация, равная отношению диаметра плечевой артерии в течение пробы с нитроглицерином к ее диаметру в покое (НЗВД). Исходное напряжение сдвига на эндотелий (τ_0), вычисляли по формуле: $\tau_0 = 4\eta V/D$, где η – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз); V – исходная скорость кровотока; D – исходный диаметр плечевой артерии. Напряжение сдвига на эндотелий при реактивной гиперемии (τ_1) вычисляли по формуле: $\tau_1 = 4\eta V_1/D_1$, где V_1 и D_1 – скорость кровотока и диаметр плечевой артерии в первые секунды реактивной гиперемии.

Чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига (K) вычисляли по формуле: $K = (\Delta D / D_0) / (\Delta \tau / \tau_1)$,

где $\Delta \tau$ – изменение напряжения сдвига, ΔD – соответствующее изменение диаметра плечевой артерии [3].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 6,0 (StatSoft). Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи расчета статистики Колмогорова-Смирнова, а также методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различий между двумя группами применялся критерий Манна-Уитни. Для сравнения дискретных величин использовался критерий χ -квадрат, при необходимости вводилась поправка Йейтса на непрерывность. Корреляционный анализ выполнен с использованием гамма-корреляции, поскольку проводилось сравнение количественного и качественного признаков. Независимый характер связи изученных клинико-инструментальных показателей с развитием ГЛЖ оценивался в регрессионной модели с использованием многофакторного пошагового анализа. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$. В таблицах и тексте данные приведены в виде медианы, 25 и 75 процентилей.

Результаты и обсуждение

У 75 (65,8%) обследованных больных гипертонической болезнью выявлен высокий ПВЧПС, у 39 (34,2%) человек – нормальный ПВЧПС. У здоровых лиц без артериальной гипертензии распределение по данному признаку было иным: высокий ПВЧПС определялся у 8 (30,8%) человек, нормальный – у 18 (69,2%) человек, $p = 0,00001$. Интересным представляется факт, что у 57,7% больных с высоким ПВЧПС выявлена ГЛЖ, у пациентов с нормальным ПВЧПС ГЛЖ определялась в 30,7% случаев, $p = 0,001$. Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между ПВЧПС и наличием ГЛЖ ($\gamma = 0,24$, $p = 0,01$). Полученные результаты сопоставимы с данными О. Б. Поселюгиной [6], однако нами изучена группа больных гипертонической болезнью без ассоциированных заболеваний.

При проведении пробы с реактивной гиперемией показатель потокзависимой вазодилатации (ПЗВД), отражающий расширение плечевой артерии был ниже на 4,4% в группе с высоким ПВЧПС ($p = 0,018$), данные представлены в табл. 1. Нормальным считается расширение плечевой артерии в момент реактивной гиперемии на 10% диаметра и более, меньшее расширение или парадоксальное сужение свидетельствует о нарушении вазомоторной функции эндотелия [3]. У пациентов с высоким ПВЧПС расширение плечевой артерии менее 10% при реактивной гиперемии выявлено в 49,3% (37 чел.), с нормальным – 33,3% (13 чел.), $p = 0,021$. Парадоксальный спазм наблюдался в 22,7% (17 чел.) у пациентов с высоким и в 2,6% (1 чел.) у пациентов с нормальным ПВЧПС, $p = 0,00001$. Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между потокзависимой вазодилатацией и ПВЧПС ($\gamma = -0,27$, $p = 0,0039$).

Таблица 1
Показатели функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в зависимости от порога вкусовой чувствительности к поваренной соли (Ме; 25 и 75 процентиля)

| | Больные с высоким ПВЧПС (n=75) | Больные с нормальным ПВЧПС (n=39) | p |
|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------|
| ТИМ, мм | 0,60 (0,46; 0,69) | 0,44 (0,33; 0,60) | 0,041 |
| ПЗВД, % | 9,30 (0,0; 16,6) | 13,90 (8,30; 21,05) | 0,018 |
| НЗВД, % | 15,20 (8,10; 22,00) | 15,70 (9,60; 26,9) | 0,20 |
| τ_0 , дин/см ² | 3,30 (2,34; 4,34) | 2,89 (1,92; 3,76) | 0,136 |
| τ_1 , дин/см ² | 3,92 (2,65; 4,90) | 3,12 (2,52; 4,30) | 0,018 |
| ЧПАНС, усл. ед. | -0,05 (-1,39; 0,45) | 0,34 (-0,34; 1,19) | 0,008 |
| ДЭ, 10 ⁴ л | 8,0 (6,5; 10,0) | 6,5 (4,0; 8,0) | 0,0005 |

Примечание: ТИМ – толщина комплекса интима-медиа на плечевой артерии, ПЗВД – потокзависимая вазодилатация, НЗВД – нитроглицеринзависимая вазодилатация, τ_0 – напряжение сдвига исходное, τ_1 – напряжение сдвига при реактивной гиперемии, ЧПАНС – чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига, ДЭ – десквамированные эндотелиоциты.

Течение крови вдоль стенок артерии обуславливает появление напряжения сдвига (НС), величина которого зависит от вязкости крови, изменений диаметра плечевой артерии и скорости кровотока. Повышение напряжения сдвига (НС) свидетельствует о дисфункции эндотелия [3]. Напряжение сдвига при реактивной гиперемии у больных с высоким ПВЧПС было выше на 20,4% по сравнению с пациентами с нормальной сольчувствительностью ($p=0,018$). Наблюдалась прямая взаимосвязь ПВЧПС и напряжения сдвига при реактивной гиперемии ($\gamma=0,24$, $p=0,012$). Различий в расширении плечевой артерии после приема нитроглицерина в исследуемых группах не выявлено.

Коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига (ЧПАНС) является показателем, определяющим, насколько идеальна регуляция диаметра артерии по напряжению сдвига и зависит в основном от релаксирующих свойств сосуда. Чем больше величина указанного коэффициента, тем лучше регуляция тонуса артерии. Нулевое или отрицательное значение коэффициента ЧПАНС свидетельствует о полной утрате регуляции диаметра артерии по напряжению сдвига – то есть о максимально выраженной дисфункции эндотелия [3]. У пациентов с высоким ПВЧПС медиана коэффициента ЧПАНС представлена отрицательными значениями, при нормальном ПВЧПС медиана ЧПАНС была положительной, данные представлены в табл. 1 ($p=0,008$). Учитывая большую вариабельность показателей коэффициента ЧПАНС, мы проанализировали количество пациентов с отрицательными значениями этого показателя в каждой из групп. В группе больных с высоким ПВЧПС коэффициент ЧПАНС был отрицательным у 35 больных (46,7%), в группе больных с нормальным ПВЧПС отрицательные значения зарегистрированы у 11 человек (28,2%) $p=0,0055$. Наблюдалась отрицательная корреляция ЧПАНС и вкусовой чувствительности к поваренной соли ($\gamma= -0,30$; $p=0,012$).

В литературе имеются данные о повышении скорости артериолярного кровотока у больных гипертонией, потребляющих повышенное количество поваренной соли [6]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эндотелин-1 способствует снижению функции левого желудочка и переходу от гипертрофии к застойной сердечной недостаточности у сольчувствительных гипертонических крыс [11]. Таким образом, у пациентов с высоким ПВЧПС нарушения вазомоторной функции эндотелия были более выраженными, по сравнению с больными с нормальной сольчувствительностью.

Толщина комплекса интима-медиа на плечевой артерии была выше на 36,4% у пациентов с высоким ПВЧПС по сравнению с группой больных с нормальной сольчувствительностью, $p=0,041$. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь ТИМ и ПВЧПС ($\gamma=0,44$, $p=0,013$). Имеются данные о взаимосвязи толщины ТИМ на сонных артериях и ускорении атерогенеза, и поражении органов мишеней при гипертонической болезни [1]. Нами также выявлена сильная прямая зависимость между ТИМ и ГЛЖ ($\gamma=0,63$, $p=0,00006$). Количество десквамированных эндотелиоцитов у больных с высоким ПВЧПС было на 23,1% выше по сравнению с пациентами с нормальным ПВЧПС, $p=0,0005$. Повышение числа слущенных клеток эндотелия является универсальной реакцией на его повреждение и выявляется при гипертониях и нейроциркуляторной дистонии [4]. Имеется взаимосвязь между повышением числа десквамированных эндотелиоцитов и наличием ГЛЖ ($\gamma=0,32$, $p=0,000001$).

Таблица 2
Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью

| Показатель | beta* | Относительный риск (95% границы доверительного интервала) | p |
|------------|-------------|---|--------|
| САД | 0,859±0,17 | (0,680; 1,029) | 0,0045 |
| ПВЧПС | 0,539±0,19 | (0,729; 0,349) | 0,036 |
| ПЗВД | 0,568±0,069 | (0,499; 0,637) | 0,034 |

Примечание: *beta – регрессионный коэффициент, САД – систолическое АД, ПВЧПС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, ПЗВД – потокзависимая вазодилатация.

Нами проведен многофакторный регрессионный анализ с целью выявления признаков, влияющих на прогноз развития ГЛЖ, представленный в табл. 2. В математическую модель включены 24 переменных, включающих анализируемые клинические, стандартные биохимические показатели и данные исследования вазомоторной функции эндотелия. При составлении уравнения регрессии использовался пошаговый подход, при этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с развитием ГЛЖ, а включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранному фактору демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha<0,05$.

Подтверждено, что независимой прогностической значимостью в развитии ГЛЖ у больных гипертонической болезнью обладает уровень систолического артериального давления (шаг 1). Точность предсказания увеличивалась при добавлении в математическую модель ПВЧПС (шаг 2) и потокзависимой вазодилатации (шаг 3). При добавлении других показателей не отмечалось нарастания значимой прогностической мощности. Таким образом, высокий порог вкусовой чувствительности к поваренной соли и нарушения расслабления плечевой артерии в фазу реактивной гиперемии способствуют развитию ГЛЖ у больных гипертонической болезнью.

В заключение следует отметить, что у пациентов с высоким ПВЧПС наблюдалась более выраженная дисфункция эндотелия, по сравнению с пациентами с нормальной вкусовой чувствительностью к поваренной соли. Высокий ПВЧПС и нарушение вазомоторной функции эндотелия, по данным многофакторного регрессионного анализа, способствуют развитию ГЛЖ у больных гипертонической болезнью.

THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND TASTE SENSITIVITY TO SALT IN THE DEVELOPMENT OF LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN HYPERTENSIVE PATIENTS

T. A. Aksenova, V. V. Gorbunov
Chita State Medical Academy

Abstract. A total of 114 patients with hypertension of 1-2 stage were examined. Was surveyed endothelial vasomotor function of the patients, was determined the number of desquamated endothelial cells by the method of J. Hladovec, echocardiography surveys left ventricular mass. Determining the threshold of taste sensitivity to salt was carried by a modified method of R. Henkin. In 75 patients was detected a high taste threshold for salt, 39 - normal. In patients with a high threshold of taste sensitivity to salt was observed more severe endothelial dysfunction and greater frequency of left ventricular hypertrophy.

Key words: hypertension, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, taste threshold for salt.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (пятый пересмотр) // Российский кардиологический журнал. — 2012. — № 4 (96). — Приложение 1. — С. 30-32.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 5-26.
3. Затеишиков Д. А, Минушкина Л. О., Кудряшова О. Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных ар-

териальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 14-17.

4. Ильямакова Н. А. Прогнозирование развития стабильной артериальной гипертензии у мужчин с нейроциркуляторной дистонией: автореф. ... дис. канд. мед. наук. — Чита, 2010. — 23 с.

5. Караулова Ю. Л. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и гипертрофической кардиомиопатии: детерминанты эволюции, оптимизация методов диагностики и лечения, динамика на фоне длительной медикаментозной терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 39 с.

6. Поселюгина О. Б. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных, потребляющих повышенное количество поваренной соли: автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — Тверь, 2012. — 46 с.

7. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Алехин М. Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть I. Критерии диагностики гипертрофии левого желудочка и ее распространенность // Кардиология. — 2003. — № 10. — С. 99-104.

8. Collucci W. S. Myocardial endothelin. Does it play a role in myocardial failure // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 1069-1072.

9. Henkin R. J., Gill G. R., Barter F. C. Studies of taste thresholds in normal men and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration // J. Clin. Invest. — 1963. — Vol. 42. — P. 727-732.

10. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiologia bohemoslovaca. — 1978. — Vol. 27. — P. 140-144.

11. Iwanaga Y., Kihara Y., Hasegawa K. et al. Cardiac Endothelin-1 Plays a Critical Role in the Functional Deterioration of Left Ventricles During the Transition From Compensatory Hypertrophy to Congestive Heart Failure in Salt-Sensitive Hypertensive Rats // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 2065-2073.

12. Lopez B., Gonzalez A., Martin-Raymondi D. et al. Plasma cardioprophin-1 is a marker of the development and regression of left ventricular hypertrophy in hypertensives // J. of Hypertension. — 2005. — Vol. 23, № 2. — P. 250-272.

13. Salles G., Roberto F., Cardoso C. et al. Relation of Left Ventricular Hypertrophy With Systemic Inflammation and Endothelial Damage in Resistant Hypertension // Hypertension. — 2007. — Vol. 50. — P. 723-728.

14. Sciacqua A., Borrello F., Vatrano M. et al. Effect of interaction between left ventricular dysfunction and endothelial function in hypertension // Current Hypertension Reports. — 2006. — Vol. 8, № 3. — P. 212-218.

Сведения об авторах

Аксенова Татьяна Александровна — к.м.н., доцент каф. пронефвтики внутренних болезней ЧГМА, г. Чита; e-mail: tatianaks@mail.ru.

Горбунов Владимир Владимирович — г.м.н., проф., зав. каф. пронефвтики внутренних болезней ЧГМА, г. Чита; e-mail: gorbunovvv@mail.ru.