

Значение уровня физической активности в вазомоторной функции эндотелия и жесткости сосудистой стенки

Носков С. М.¹, Заводчиков А. А.^{1*}, Евгеньева А. В.¹, Лаврухина А. А.¹,
Чаморовский А. Н.², Прокопенко О. Н.², Полетаева В. С.¹

¹Ярославская государственная медицинская академия; ²МУЗ Клиническая больница №9. Ярославль, Россия

Цель. Изучение частоты распространения ряда субклинических показателей атеросклероза среди пациентов с различным сердечно-сосудистым риском (ССР) и характера их зависимости от функционального состояния и объема мышечной массы.

Материал и методы. Объект исследования – 20 пациентов основной группы (ОГ) (11 мужчин и 9 женщин) с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС), средний возраст 54,5±8,5 лет. Длительность заболевания составила 6,4±2,3 года. Контрольную группу (ГК) составили 20 лиц без ХИБС. О жесткости сосудистой стенки судили по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам эластического типа с вычислением каротидно-фemorального индекса (КФИ). Функция эндотелия оценивалась по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией (РГ). Для оценки комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий (СА) использовали ультразвуковое сканирование общей СА (ОСА). Всем пациентам проводилась велоэргометрия, определялась толерантность к физическим нагрузкам (ТФН). Для оценки объема мышечной массы использовали биоимпедансный анализатор, определяя % активной клеточной массы (%АКМ) и % безжировой массы (%БЖМ) от общей массы тела (МТ).

Результаты. Прогностически неблагоприятное увеличение КФИ >12 м/с выявлено у 20% пациентов с ОГ и 10% из ГК (z=0,17,

p=0,87), вазомоторная дисфункция эндотелия при ЭЗВД <10% – у 65% пациентов ОГ и 50% пациентов ГК (z=0,74, p=0,46), увеличение КИМ > 0,9 мм – у 55% ОГ и 15% пациентов ГК (z=2,3, p=0,02). В основном пациенты с патологической жесткостью сосудов и вазомоторной дисфункцией эндотелия имели низкую ТФН. У пациентов с ХИБС и низкой ТФН установлены достоверные корреляции КФИ с %АКМ и %БЖМ (r=-0,32, p<0,05 и r=-0,36, p<0,05, соответственно), ЭЗВД и %АКМ и %БЖМ (r=0,47, p<0,05 и r=0,5, p<0,05, соответственно), КФИ и ЭЗВД (r=-0,3, p<0,05). У пациентов ГК с низкой ТФН также выявлены корреляции ЭЗВД и %АКМ и %БЖМ (r=0,72, p<0,05 и r=0,7, p<0,05, соответственно). В обеих группах имела место корреляция %АКМ и %БЖМ (r=0,49, p<0,05, r=0,55, p<0,05, соответственно, и r=0,34, p<0,05, r=0,31, p<0,05, соответственно).

Заключение. Таким образом, ЭЗВД и СРПВ в большей степени отражают снижение уровня физической активности и дезадаптации функционального состояния пациента, что может приводить к ускорению прогрессирования атеросклероза.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, субклинический атеросклероз, скорость пульсовой волны, эндотелий-зависимая вазодилатация, толерантность к физической нагрузке.

Поступила 04/07-2011

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2012; 11(6): 29-32

Physical activity, vasomotor endothelial function, and arterial stiffness

Noskov S. M.¹, Zavodchikov A. A.^{1*}, Evgenyeva A. V.¹, Lavrukina A. A.¹, Chamorovsky A. N.², Prokopenko O. N.², Poletaeva V. S.¹

¹Yaroslavl State Medical Academy; ²Clinical Hospital No. 9. Yaroslavl, Russia

Aim. To study the prevalence of selected parameters of subclinical atherosclerosis and their association with muscle function and muscle volume in patients with different levels of cardiovascular risk (CVR).

Material and methods. The study included 20 patients (11 men and 9 women; mean age 54,5±8,5 years) with chronic coronary heart disease (CCHD; mean duration 6,4±2,3 years) in the main group (MG), as well as 20 CCHD-free people in the control group (CG). Arterial stiffness was assessed by pulse wave velocity (PWV) and calculated carotid-femoral index (CFI). Endothelial function was assessed by endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) in the reactive hyperemia (RH) test. Common carotid artery (CCA) ultrasound was performed in order to assess intima-media thickness (IMT) of carotid arteries. All participants underwent veloergometry (VEM); exercise capacity (EC) was measured by calculated metabolic equivalents (MET). Muscle tissue volume was assessed using a bioelectrical impedance analyser. The percentage of active muscle mass (%AMM) and fat-free muscle mass (%FFM), out of the total body mass, was calculated.

Results. Increased CFI values >12 m/s, as a marker of adverse prognosis, were observed in 20% CCHD patients and in 10% of controls (z=0,17; p=0,87). Vasomotor endothelial dysfunction (EDVD <10%) was registered in 65% and 50%, respectively (z=0,74; p=0,46), while increased IMT values >0,9 mm were observed in 55% and 15%, respectively (z=2,3; p=0,02). Most patients with pathologically increased arterial stiffness and vasomotor endothelial dysfunction had low EC. In CCHD patients with low EC, CFI significantly correlated with %AMM and %FFM (r=-0,32; p<0,05; and r=-0,36; p<0,05, respectively). EDVD significantly correlated with both %AMM and %FFM (r=0,47; p<0,05; and r=0,5; p<0,05, respectively). There was a significant correlation between CFI and EDVD (r=-0,3; p<0,05). In CG participants with low EC, EDVD correlated with %AMM and %FFM (r=0,723; p<0,05 and r=0,7; p<0,05, respectively). In both groups, %AMM and %FFM correlated with MET (r=0,49; p<0,05 and r=0,55; p<0,05, respectively; r=0,34; p<0,05 and r=0,31; p<0,05, respectively).

Conclusion. EDVD and PWV reflect the lower PA levels and functional disadaptation of CCHD patients, which can result in a faster progression of atherosclerosis.

©Коллектив авторов, 2012

e-mail: and-zavodchikov@yandex.ru

[Носков С. М. – ¹зав. кафедрой госпитальной терапии, Заводчиков А. А. (*контактное лицо) – ¹ассистент кафедры, Евгеньева А. В. – ¹ассистент кафедры, Лаврухина А. А. – ¹ассистент кафедры, Чаморовский А. Н. – ²врач-кардиолог, Прокопенко О. Н. – ²зав. отделением функциональной диагностики, Полетаева В. С. – ¹врач ЛФК МУЗ Клинической больницы №9].

Key words: chronic coronary heart disease, subclinical atherosclerosis, pulse wave velocity, endothelium-dependent vasodilatation, exercise capacity.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2012; 11(6): 29-32

Показателями субклинического атеросклероза в настоящее время рассматривают: утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) с визуализацией бляшек (АБ) сонных артерий (СА), признаки поражения сосудов нижних конечностей — снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), а также скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), как интегральный показатель повышения сосудистой жесткости и дисфункция эндотелия (ЭД). Все эти параметры являются независимыми прогностическими факторами и могут выступать в качестве суррогатных точек в оценке эффективности профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Вместе с тем, субклинические показатели атеросклероза можно обнаружить и у относительно здорового населения без высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), в то время как у пациентов уже имеющих манифестированные проявления атеросклероза: цереброваскулярная болезнь (ЦВБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), перемежающаяся хромота (ПХ) — зачастую отсутствуют [5, 13]. Эти факты, в принципе, предполагают иное дополнительное клиническое значение традиционных субклинических показателей атеросклероза. По-видимому, следует учитывать вероятную роль в происхождении и развитии атеросклероза именно недостаточной физической активности (ФА), которая *per se* может быть причиной избыточной массы тела (ИзМТ), саркопении, гиперлипидемии (ГЛП), артериальной гипертензии (АГ).

Целью настоящего исследования было изучение распространенности ряда субклинических показателей атеросклероза у пациентов с различным ССР и их зависимости от функционального состояния и объема мышечной массы.

Материал и методы

Объектом исследования послужили 20 пациентов основной группы (ОГ) (11 мужчин и 9 женщин) с хронической ИБС, средний возраст $54,5 \pm 8,5$ лет. Длительность заболевания — $6,4 \pm 2,3$ года. У 50% ($n=10$) в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), другие 50% ($n=10$) страдали стабильной стенокардией напряжения I-III функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, верифицированной при велоэргометрии (ВЭМ). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностирована у 95% пациентов ($n=19$), однако у всех была сохранена систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) (по данным ЭхоКГ); ФК ХСН определяли по критериям NYHA. Пациентов с I ФК ХСН было 20%, со II и III ФК — 80%. Из сопутствующих заболеваний чаще встречались АГ (90%), сахарный диабет 2 типа (СД-2) в стадии компенсации (10%), ИзМТ (50%) и ожирение (Ож) I степени (ст.) (35%). Все пациенты получали статины (90%), антиагреганты (90%), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (80%), β -адреноблокаторы (60%).

Контрольную группу (ГК) составили 20 пациентов (7 мужчин и 13 женщин) средний возраст $51,6 \pm 9,8$ лет, страдающих АГ I-2 ст., не имеющих клинических проявлений атеросклероза: отсутствие сосудистых событий в анамнезе, клинической картины ИБС, ЦВБ, ПХ, отсутствие характерных изменений на ЭКГ в т.ч. при ВЭМ: с достижением субмаксимальной либо близкой к субмаксимальной частоты сердечных сокращений, отсутствие АБ при ультразвуковом исследовании общих СА (ОСА) (КИМ $< 1,3$ мм). Диагноз ХСН был выставлен у 75% пациентов, из которых 45% имели I ФК и 55% II ФК по критериям NYHA. По данным ЭхоКГ у всех лиц с ХСН была сохранена систолическая функция ЛЖ. ГК была сопоставима с ОГ по сопутствующей патологии: СД-2 в стадии компенсации (5%), ИзМТ (40%), Ож I ст. (50%), Ож 2 ст. (10%). В качестве антигипертензивной терапии пациенты получали ИАПФ либо антагонисты рецепторов ангиотензина II (100%), тиазидные и тиазидоподобные диуретики (80%), β -адреноблокаторы (15%), антагонисты кальция (10%).

О жесткости сосудистой стенки судили по СРПВ в сосудах эластического типа с вычислением каротидно-феморального индекса (КФИ) на аппарате Поли-Спектр-СРПВ (Нейрософт, Россия). Функция эндотелия оценивалась по эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) в пробе с реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате Nemio Toshiba XG. Для оценки толщины КИМ (ТКИМ) СА использовали ультразвуковое сканирование ОСА.

Всем пациентам проводили ВЭМ. Толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) определяли по количеству потребляемого кислорода, при вычислении метаболического эквивалента (МЕТ). Критерием низкой и ниже средней ТФН являлись МЕТ 4,4–7,3 для мужчин и 3,4–6,0 для женщин; средней и выше средней ТФН — МЕТ от 7,3 для мужчин и от 6,5 для женщин. Уровень повседневной ФА оценивался в баллах с помощью специализированной анкеты, состоящей из 11 вопросов с присвоением определенного количества баллов за каждый [11]. Низкий уровень ФА соответствовал 30–50 баллам, средний 50–70 баллам, высокий > 70 баллов.

Для оценки объема мышечной массы использовали биоимпедансный анализатор внутренних сред организма Диамант — АИСТ мини (Россия). В качестве основных показателей, свидетельствующих об объеме мышечной массы организма, были использованы % активной клеточной массы (% АКМ) и % безжировой массы (% БЖМ) от общей МТ.

При статистической обработке использовали программу STATISTICA (Data analysis software system, Statsoft, Inc. 2004) версия 7.0. Вычислялись средние, стандартные отклонения и их различия по Стьюденту. Из непараметрических методов применяли критерий z . За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

По ТФН все пациенты были разделены на группы (гр.) с низкой и умеренной ТФН — низкой/ниже средней ТФН и средней/выше средней ТФН. Все пациенты ОГ и ГК с низкой ТФН имели низкий уровень повседневной ФА ($31 \pm 10,5$

Таблица 1

Распределение больных ХИБС по уровню ТФН

Группы	ТФН	
	Низкая	Умеренная
ОГ (n / %)	11 / 55	9 / 45
ГК (n / %)	12 / 60	8 / 40

Таблица 2

Суррогатные субклинические показатели атеросклероза и объем мышечной массы у больных ХИБС при разной ТФН

Показатели	ТФН			
	Низкая		Умеренная	
	ОГ	ГК	ОГ	ГК
	n=11	n=12	n=9	n=8
КФИ (м/с)	9,6±1,4*	9,9±1,8*	8,55±1,9	7,8±2,4
ЭЗВД (%)	5,7±3,7*	7,9±1,5*	12,4±3,1	14,1±3,9
ТКИМ (мм)	0,82±0,14#	0,73±0,14	0,75±0,1	0,71±0,13
%АКМ	48,2±5,0*	46,8±4,1*	56,7±7,3	55,9±9,1
%БЖМ	76,4±8,4*	72,4±6,0*	88,6±7,5	84,6±8,3

Примечание: * – достоверные различия ($p < 0,05$) в ОГ и ГК между гр. с низкой и сохраненной ТФН. # – достоверные различия ($p < 0,05$) между ОГ и ГК.

и $33,3 \pm 11,9$ балла ОГ и ГК, соответственно), в то время как у пациентов умеренной ТФН был средний уровень повседневной ФА: $61 \pm 8,1$ и $63 \pm 6,3$ балла ОГ и ГК, соответственно. Распределение пациентов на гр. по уровню ТФН представлено в таблице 1.

Прогностически значимое увеличение КФИ > 12 м/с было отмечено у 20% пациентов ОГ и 10% ГК. Не выявлено зависимости от стажа заболевания, наличия либо отсутствия ИМ в анамнезе, ТКИМ. Следует отметить, что все пациенты с КФИ > 12 м/с имели низкую ТФН.

Вазомоторную ЭД при ЭЗВД $< 10\%$ наблюдали у 65% пациентов ОГ и 50% пациентов ГК ($z = 0,74$, $p = 0,46$), причем основная доля пациентов с ЭД приходилась на гр. низкой ТФН – 85% и 90%, соответственно.

ТКИМ $> 0,9$ мм отмечена у 55% пациентов ОГ и 15% пациентов ГК ($z = 2,3$, $p = 0,02$). При этом только 65% пациентов ОГ и 70% пациентов ГК с утолщением КИМ были из гр. низкой ТФН.

Данные о жесткости сосудистой стенки, ЭЗВД, ТКИМ и объему мышечной массы представлены в таблице 2.

Выявлена зависимость суррогатных субклинических показателей атеросклероза от объема мышечной массы. В частности, у пациентов ОГ наблюдалась достоверная обратная корреляция КФИ с %АКМ и %БЖМ в гр. низкой ТФН – $r = -0,32$ ($p < 0,05$) и $r = -0,36$ ($p < 0,05$), соответственно; ЭЗВД и %АКМ и %БЖМ в гр. низкой ТФН – $r = 0,47$ ($p < 0,05$) и $r = 0,5$ ($p < 0,05$), соответственно; КФИ и ЭЗВД в гр. низкой ТФН – $r = -0,3$ ($p < 0,05$). У пациентов ГК с низкой ТФН также отмечена

корреляция ЭЗВД и %АКМ и %БЖМ – $r = 0,72$ ($p < 0,05$) и $r = 0,7$ ($p < 0,05$), соответственно. У всех пациентов ОГ и ГК имеет место прямая корреляция %АКМ и %БЖМ с МЕТ – $r = 0,49$ ($p < 0,05$), $r = 0,55$ ($p < 0,05$), соответственно, и $r = 0,34$ ($p < 0,05$), $r = 0,31$ ($p < 0,05$), соответственно.

Обсуждение

Пациенты ОГ и ГК были сопоставимы по уровню ТФН, несмотря на то, что в ОГ были пациенты, перенесшие ИМ, а критерием прекращения пробы на ВЭМ были характерные изменения на ЭКГ. Причинами низкой ТФН среди лиц ГК могут быть как низкая тренированность, так и наличие ХСН, одним из основных показателей тяжести и прогноза которой является снижение физической работоспособности, что ассоциируется в основном с периферическими нарушениями [14].

Ряд исследований свидетельствуют о достаточно высокой частоте субклинического атеросклероза среди взрослого населения, колеблющейся от 35% до 41% [5, 8]. Логично предположить, что при атеросклерозе и на стадии клинических симптомов его суррогатные субклинические показатели должны также присутствовать. В настоящем исследовании повышенную жесткость сосудистой стенки имела лишь пятая часть пациентов ОГ и почти столько же в ГК.

ЭД была выявлена с равной частотой в обеих обследованных гр. Лишь ТКИМ значимо превалировала в ОГ.

Считается, что артериальная жесткость является интегральным показателем ССР и отражает воздействие на организм отрицательных факторов

в течение жизни человека, таких как повышенное АД [9], курение [15], гиперхолестеринемия [7, 16], Ож [2, 4] и др. В настоящем исследовании повышение артериальной жесткости наблюдалось в основном у пациентов с низкой ТФН как в ОГ, так и в ГК. Это согласуется с данными других авторов, указывающих на зависимость жесткости сосудистой стенки от уровня ФА и улучшение эластических свойств на фоне различных тренировочных программ [6, 10, 12, 17].

Одна из основных задач эндотелия как нейро-эндокринного органа связана с обеспечением дилатации сосудистого русла, соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов в адекватном ФН кровоснабжении. Выявленная ЭД в гр. именно низкой ТФН как у пациентов с манифестированным атеросклерозом, так и без него свидетельствует о том, что нарушение вазодилатирующей способности сосудистого эндотелия наряду со СРПВ являются отражением снижения уровня ФА и дезадаптации функционального состояния пациента, что может приводить к ускорению прогрессирования атеросклероза.

Подтверждением этой гипотезы может служить выявленная в ходе настоящего исследования достоверная корреляция ЭЗВД и КФИ с объемом мышечной массы пациента. Объем мышечной массы определяет возможность к экстракции и утилизации кислорода, соответственно ТФН.

Таким образом, наиболее часто применяемые в клинической практике показатели субклинического атеросклероза являются весьма лабильными, зависящими как от воздействия различных факторов: уровень АД, курение и т.д. [9, 15], так и от лекарственных препаратов, применяемых при лечении ХИБС [1, 3]. Полученные данные свидетельствуют о том, что некоторые из этих показателей, в частности ЭЗВД и СРПВ у больных ХИБС во многом определяются уровнем физической работоспособности и состоянием периферической мускулатуры. Возможно, что положительная динамика данных параметров при некоторых видах медикаментозной терапии также опосредована повышением уровня ФА пациентов, а не непосредственным воздействием лекарственных средств. Эти предположения нуждаются в дальнейшем изучении.

Литература

1. Benetos A, Adamopoulos Ch., Bureau J.M., et al. Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. *Circulation* 2002; 105: 1202.
2. Czernichow S, Bertrais S, Blacher J, et al. SU.VI.MAX. Vascular Study. Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries: a predominant effect of blood pressure. A report from the SU.VI.MAX. Vascular Study. *Am J Hypertens* 2005; 18(9 Pt 1): 1154-60.
3. Dilaveris P, Giannopoulos G, Riga M, et al. Beneficial effects of statins on endothelial dysfunction and vascular stiffness. *Curr vasc pharmac* 2007; 5(3): 227-37. 6
4. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, et al; Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005; 165(8): 875-82.
5. Jaffer FA, O'Donnell CJ, Larson MG, et al. Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 849-54.
6. Kakiyama T, Matsuda M. Effect of Physical Activity on the Distensibility of the Aortic Wall in Healthy Males. *Angiology* 1998; 49;10: 749-57.
7. Kontopoulos AG, Athyros VG, Pehlivanidis AN, et al. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients. *Curr Med Res Opin* 2003;19(1): 22-7.
8. Kuller L, Borhani N, Furberg C, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164-79.
9. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37(5): 1236-41.
10. McClean CM, Clegg M, Shafat A, et al. The impact of acute moderate intensity exercise on arterial regional stiffness, lipid peroxidation, and antioxidant status in healthy males. *Res Sports Med* 2011; 19(1): 1-13.
11. Nikiforova OA, Navalihina VI. Whether we are healthy: the methods, tests, questionnaires Evaluation guidelines. Kemerovo: KRIPKIПРО 2010; 74 с. Russian (Никифорова О.А., Навалихина В.И. Здоровы ли мы: методы, тесты, анкеты. Методические рекомендации. Кемерово: КРИПКИПРО 2010; 74 с).
12. Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Effect of low-intensity resistance training on arterial function. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111(5): 743-8. Epub 2010 Oct 24.
13. Orlova JaA, Makarova GV, Jarovaja EB, et al. The prognostic value of various parameters of arterial stiffness in coronary artery disease. *Heart* 2009; 2: 98-103. Russian (Орлова Я. А., Макарова Г. В., Яровая Е. Б. и др. Прогностическое значение различных параметров артериальной жесткости при ИБС. Сердце 2009; 2: 98-103).
14. Syrkin AL, Poltavskaja MG, Molchanova IV, et al. Muscular mechanisms of reduction of physical performance in chronic heart failure and the effects of beta-blockers. *Cardiology* 2005; 10: 31-8. Russian (Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Молчанова И.В. и др. Мышечные механизмы снижения физической работоспособности при хронической сердечной недостаточности и влияние на них бета-адреноблокаторов. Кардиология 2005; 10: 31-8).
15. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D, et al. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *JACC* 2004; 44(9): 1911-7.
16. Wojciechowska W, Staessen JA, Stolarz K, et al. European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Association of peripheral and central arterial wave reflections with the CYP11B2 -344C allele and sodium excretion. *J Hypertens* 2004; 22(12): 2311-9.
17. Yang SJ, Hong HC, Choi HY, et al. Effects of a three-month combined exercise program on fibroblast growth factor 21 and fetuin-A levels and arterial stiffness in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 Apr 20. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04078.x.