

ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

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

Государственная медицинская академия, Челябинск

Резюме

Работа посвящена исследованию взаимосвязи показателей функции эндотелия и артериальной гипертонии (АГ) у молодых мужчин. Изучено содержание метаболитов оксида азота и сосудодвигательная функция эндотелия плечевой артерии у 148 мужчин с АГ I-II стадии и 32 здоровых мужчин в возрасте 18-24 года. У 140 пациентов с АГ (94,6%) концентрация нитритов была снижена, по сравнению с контрольной группой (отношение шансов — 29,2 с 95% ДИ [9,6-92,1]). Нарушенная эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии обнаружена у 70,2% мужчин с АГ (отношение шансов — 7,1 с 95% ДИ [2,6-19,7]). Дисфункция эндотелия установлена не только у пациентов с гипертрофией левого желудочка, но и на ранней стадии заболевания. Логистический регрессионный анализ выявил достоверную связь нитритов сыворотки крови ($p=0,02$), величины эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии ($p=0,046$) и отягощенной наследственности ($p=0,005$) с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, нитриты, ультразвук.

Согласно требованиям современной (ВНОК, 2001) и предыдущих классификаций, диагноз I стадии гипертонической болезни ставится при условии отсутствия поражения органов-мишеней. Ремоделирование резистивных артерий называют ранней манифестацией поражения органов — мишеней при АГ [1].

Существует гипотеза, что дилататорное, антиконстрикторное и антипролиферативное действие эндотелия резистивных сосудов может сдерживать развитие гипертонической болезни [2]. По мнению Е.Е. Гогина, решающим механизмом повышения АД при гипертонической болезни является «сосудистый фактор», а транзиторные подъемы АД, характерные для НЦД, не могут отражаться на функции эндотелия [3].

Изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса при АГ неоднозначны. Многие авторы не находят нарушения эндотелий-зависимой дилатации сосудов при гипертензии [4,5]. 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.

Цель исследования — изучение взаимосвязи показателей функции эндотелия и артериальной гипертензии у молодых мужчин в зависимости от факторов риска ССЗ.

Материал и методы

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 го-

да, направленных в клинику призывной медицинской комиссией для уточнения причины АГ. Критерии включения: молодой возраст, наличие АД 140-159/90-99 мм рт. ст. при двукратном измерении с интервалом 2-8 недель. Из исследования были исключены пациенты с симптоматической 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 по методу «поперечного среза» — 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 информированное письменное согласие на участие в исследовании. Курение, низкую физическую активность, отягощенную наследственность по АГ, дислипидемию оценивали в соответствии с международными стандартами [6].

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. [7]. 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 г/м^{2,7} [8]. Относительная толщина стенок (ОТС) левого желудочка определялась по рекомендации Canau A. et al. [9]. 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 et al. [10] на ультразвуковом аппарате Hitachi 525 (Япония) с использованием линейного датчика 7,5 МГц (разрешающая способность – 0,01 мм). Плечевую артерию лоцировали на 3–10 см выше локтевого сгиба. Исследование проводили в режиме двухмерного сканирования 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 реактивная гиперемия, создаваемая манжетой, наложенной дистальнее изучаемого участка. Диаметр плечевой артерии измеряли в покое (через 10–15 минут отдыха). В манжете создавали давление 250–300 мм рт. ст. на 5 минут, после чего давление устраняли, диаметр и скорость кровотока измеряли за 30 секунд до снятия манжетки и через каждые 15 секунд после в течение 120 секунд. После 15-минутного восстановления диаметра артерии, больной принимал 500 мкг нитроглицерина сублингвально. Измерение повторяли через 2 минуты. Изменение сосудистого диаметра выражали в процентном отношении к исходной величине. Расширение диаметра плечевой артерии через 60 секунд 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 Емченко Н. Л. и соавт. [11]. 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 цветообразу-

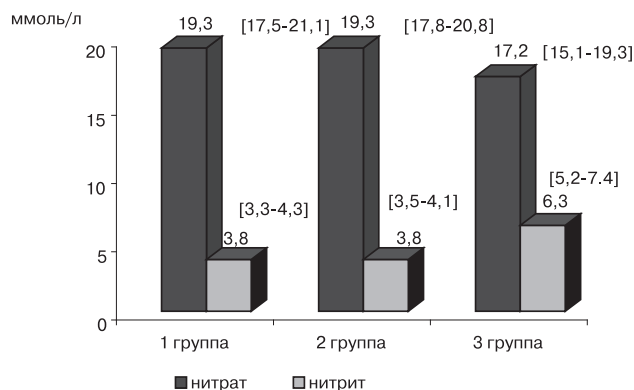


Рис. 1. Содержание нитратов и нитритов в сыворотке крови больных АГ и здоровых лиц.

Примечание: нитраты: $p_{1-2} = 0,67$; $p_{1-3} = 0,45$; $p_{2-3} = 0,71$; нитриты: $p_{1-2} = 0,12$; $p_{1-3} = 0,000$; $p_{2-3} = 0,000$.

ющих 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 ЭхоКГ: ИММЛЖ $> 52 \text{ г/м}^{2,7}$ или увеличения относительной толщины задней стенки и/или межжелудочковой перегородки более 0,45.

В группу 1 (55 человек) вошли больные ЭГ 1 степени повышения АД, имевшие признаки ремоделирования левого желудочка; в группу 2 (93 человека) были включены больные ЭГ 1 степени без признаков ремоделирования левого желудочка; 32 человека – составили контрольную (3-ю) группу.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel' 97, программы STADIA версии 6.3., пакета SPSS. 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 . Для сравнения пропорций использовали критерий χ^2 . 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 представлена в табл. 1. Как видно из данных таблицы, больные АГ отличались от группы контроля отягощенной наследственностью и увеличением ИМТ (1 группа). По остальным факторам риска группы оказались сопоставимы.

Результаты исследования

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

Как видно из рис. 1, концентрация нитратов в сыворотке крови не имела 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

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп

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 =0,223
Наследственность отягощена по АГ (n, %)	43 (78%)	76 (82%)	6 (19%)	p ₁₋₂ =0,331 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,000
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 =0,000 p ₁₋₃ =0,000 p ₂₋₃ =0,2
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 =0,000 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,000
Число курящих	33 (60%)	48 (52%)	17(53%)	p ₁₋₂ =0,2 p ₁₋₃ =0,3 p ₂₋₃ =0,7
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

Примечание: * - Ех переменных > 0; проверка различий другими критериями (медианный, Крускал-Уоллис и Джонкиера – тест) не выявила различий между группами.

связан с отягощенной наследственностью по АГ ($r=-0,35$; $p=0,017$) и длительностью заболевания ($r=-0,23$; $p=0,03$). В группе 2 не обнаружено корреляционных связей. В табл. 2 приведены данные о связи эссенциальной гипертонии с уровнем нитритов сыроворотки крови.

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

Изучена эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация плечевой артерии у 126 мужчин 18 – 24 лет, из которых 36 человек – больные 1 группы (АГ с признаками ремоделирования левого желудочка), 58 человек – больные 2 группы (АГ без ремоделирования левого желудочка) и 32 здоровых мужчины (3 группа). Группы не отличались от исходной выборки.

Исходный диаметр и толщина стенки плечевой артерии не отличались в обследованных группах. Величина нитроглицерин – индуцированной дила-

тации плечевой артерии у больных АГ была такой же, как и у здоровых лиц, а поток – зависимая вазодилатация была нарушена не только у больных с ремоделированием левого желудочка, но и у пациентов с ранней стадией заболевания и не была изменена в группе контроля (рис. 2).

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 мио-

Таблица 2

Связь ЭГ с уровнем нитритов сыроворотки крови

	больные АГ	контроль	всего
нитриты < 6,3ммоль/л	140 (94,6%)	12 (37,5%)	152
нитриты > 6,3ммоль/л	8 (5,4%)	20 (62,5%)	28
	148	32	180

Примечание: в таблице указано абсолютное количество человек, в скобках – процентное отношение. $\chi^2 = 65,29$; $p=0,000$; отношение шансов = 29,17 с 95% ДИ= [9,63-92,14].

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)	-9,4	0,0008
2.	концентрация нитритов в сыворотке крови	1,87	0,017

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

карда левого желудочка и уровню нитритов сыворотки крови. 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 и 4.

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. 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 с помощью множественной логистической регрессии с использованием АГ в ка-

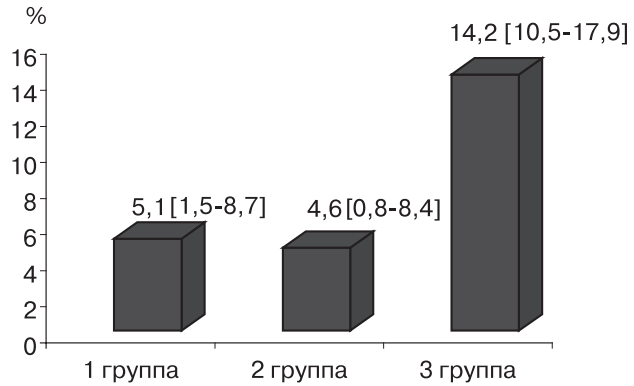


Рис. 2. Величина поток-зависимой дилатации плечевой артерии.

Примечание: $p_{1-2} = 0,7$; $p_{1-3} = 0,0001$; $p_{2-3} = 0,0002$.

Таблица 5

Связь ЭЗВД и ЭГ у молодых мужчин

	больные АГ	здоровые	всего
ЭЗВД < 10% (есть дисфункция)	66 (70,2%)	8 (25%)	74
ЭЗВД > 10% (нет дисфункции)	28 (29,7%)	24 (75%)	52
	94	32	126

Примечания: В таблице указано абсолютное количество человек, в скобках - процентное отношение.
 $\chi^2 = 20,13$; $p = 0,000$.

Отношение шансов = 7,07 с 95% ДИ = [2,62-19,65];
 чувствительность метода = 70%;

специфичность метода = 75%;

прогностическая ценность положительного результата = 89%;

прогностическая ценность отрицательного результата = 46%.

Таблица 6

Результаты множественного логистического регрессионного анализа

независимые переменные	коэффициент В	р	отношение шансов
ИМТ > 23 кг/м ²	0,18	0,228	1,2
наследственность по АГ не отягощена	-4,24	0,005	0,014
курение	0,19	0,53	1,21
триглицериды > 1,7 ммоль/л	-2,09	0,061	0,12
ХСЛПНП > 3,5 ммоль/л	0,69	0,27	1,9
ЭЗВД > 10%	-0,082	0,046	0,9
нитриты сыворотки крови > 6,3 ммоль/л	-0,512	0,02	0,6

честве зависимой переменной, позволил выявить достоверную связь изученных показателей функции эндотелия плечевой артерии с заболеванием, независимо от других факторов риска (табл. 6). Как видно из представленных 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.

Обсуждение

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что именно нитриты плазмы отражают синтез NO в сосудах [12]. При изучении нитрооксидергических показателей сыворотки крови в нашем исследовании оказалось, что содержание нитратов не изменено, а концентрация нитритов в сыворотке крови достоверно снижена у больных АГ, что может свидетельствовать о NO-дефицитных механизмах заболевания.

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. Результаты пошагового регрессионного анализа позволяют предположить, что генетическая предрасположенность к АГ играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции, а также тот факт, что процессы ремоделирования сердца и сосудов идут параллельно. 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 2 группе, без ремоделирования ЛЖ, встречались случаи семейной гипертензии, когда оба родителя страдали АГ (42% и

18,4%, соответственно; $p_{1-2}=0,006$). По результатам пошагового регрессионного анализа, при I стадии АГ величина ЭЗВД связана с концентрацией нитритов сыворотки, а при II стадии заболевания такая связь отсутствует. Можно предположить, что не только оксид азота участвует в поток-зависимой дилатации артерий, которая может быть результатом активности других веществ, высвобождаемых эндотелием [12].

Результаты логистического анализа показали, что отягощенная наследственность и дисфункция эндотелия, независимо от других факторов риска, прогнозируют развитие АГ у молодых мужчин.

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. Park J.B., Schiffrin E.L. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension// J. Hypertens. - 2001.-№19.-P.921-930.
2. Хаютин В.М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни//Кардиология.- 1996.-№ 7.-с.41-46.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. — М, 1997.-399 с.
4. Cockcroft J.R., Chowenczyk P.J., Benjamin N., Ritter J.M. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patient with essential hypertension//N. Engl. J. Med.-1994.-№330.-P.1036-1040.
5. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией//Тер. арх. —1998.-№ 4.-с.15-19.
6. Потемкина Р.А., Глазунов И.С., Камардина Т.В. и др. Руководство по проведению изучения поведенческих факторов неинфекционных заболеваний. М, 2002.- 60с.
7. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man// Circulation.-1977.-№ 55.-P.613-618.
8. Liu J., Roman M., Pini R. et al. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass// J. Am. Coll. Cardiol.-1997.-№ 29.-P.641-657.
9. Canau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension// J. Am. Coll. Cardiol.-1992.-№ 19.-P.1550-1558.
10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis//Lancet.-1992.-№340.-P.1111-1115.
11. Емченко Н.Л., Цыганенко О.И., Ковалевская Т.В. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма// Клин. лаб. диагностика.-1994.-№6.-с.19 — 20.
12. Lauer T., Preik M., Rassat T. et al. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regionals endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action [Электронный ресурс]: PNAS, 2001.-Режим доступа: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.221381098>

Abstract

The aim of the study was to evaluate the association between markers of endothelial function and arterial hypertension (AH). We measured the plasma level of nitrite and nitrate and flow-mediated vasodilatation of the brachial artery (endothelium dependent) in 148 men with AH and 32 healthy men in age 18-24 years. The low level of nitrite was found in 140 patients with AH compared with control group (odds ratio 29,2; 95%CI [9,6-92,1]). Flow-mediated vasodilatation of the brachial artery was measured in 126 men with AH and it was impaired in 66 men (70,2%) (odds ratio 7,1; 95%CI [2,6-19,7]). There is no significant difference between groups in endothelium independent vasodilatation to nitroglycerin. Endothelial dysfunction was documented in patients with and without left ventricular hypertrophy. Logistic regression analysis using AH as a dependent variable revealed a statistically significant association with nitrite ($p=0,02$), flow-mediated vasodilatation ($p=0,046$) and genetically predisposition to arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, nitrite, endothelial dysfunction, Doppler ultrasound

Поступила 20/04-2004