

ФАКТОРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И НЕОБХОДИМОСТЬ ИХ УЧЕТА ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕР

Ю. Семенова^{1,3}, доктор медицинских наук,
Р. Тахауов^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
А. Карпов^{1,2}, доктор медицинских наук, профессор,
Т. Литвиненко^{1,3}, кандидат медицинских наук,
Е. Борисова³, **М. Плаксин**³

¹Северский биофизический научный центр ФМБА России

²Сибирский государственный медицинский университет
Минздрава России, Томск

³Северская клиническая больница СибФНКЦ ФМБА России

E-mail: mail@sbrc.ru

Представлены результаты оценки структурно-функционального состояния сосудов при артериальной гипертонии у мужчин трудоспособного возраста с оценкой вклада факторов сердечно-сосудистого риска в патогенез выявленных изменений, что необходимо для совершенствования системы лечебно-профилактических мероприятий в рамках диспансеризации взрослого населения.

Ключевые слова: артериальная гипертония, факторы риска, эндотелиальная дисфункция.

Артериальная гипертония (АГ) диагностируется у большинства трудоспособных лиц мужского пола. При этом известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти в промышленно развитых странах. В последние годы опубликованы результаты крупных клинических исследований, в которых показано, что улучшение качества профилактической помощи, устранение факторов риска (ФР) развития ССЗ или их контроль могут существенно снизить смертность трудоспособного населения [5, 8, 11, 15]. Патогенез ССЗ определяет эндотелиальная дисфункция (ЭД). В дебюте ССЗ сосудистые нарушения могут быть обратимыми [4, 9, 16], следовательно своевременное выявление и последующая коррекция ЭД у больных АГ имеет первостепенное значение в реальной клинической практике врача-терапевта.

Нашей задачей было оценить структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных АГ и их взаимосвязь с ФР развития ССЗ. Объектом исследования явился мужской персонал крупного промышленного предприятия – Сибирского химического комбината. Следует отметить, что работники комбината проходят ежегодные регламентные профилактические медицинские осмотры, в том числе – в рамках государственной программы диспансеризации работающего населения, позволяющие как выявлять новые случаи заболеваний, так и оценивать эффективность мер по мониторингу и лечению имеющейся патологии.

В исследование были включены работники предприятия 40–50 лет, страдающие АГ I–II степени. Диагноз АГ ставили на основании критериев Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (2010) [2]. Критериями включения в исследование были: возраст 40–50 лет; длительность заболевания <3 лет; стаж работы на предприятии ≥3 лет. Критерии исключения: высокая и злокачественная АГ; выраженный клинически значимый коронарный или периферический атеросклероз; острые сосудистые осложнения в анамнезе; сердечная недостаточность >I степени; нарушения ритма и проводимости; тяжелые расстройства функции печени, щитовидной железы; острые заболевания желудочно-кишечного тракта, органов дыхания; психические заболевания; ожирение высокой степени; отказ от обследования; стаж АГ >3 лет.

Основную группу составили 156 мужчин в возрасте 40–50 лет (средний возраст – $47,3 \pm 2,2$ года); стаж работы на предприятии варьировал от 6 до 22 лет (в среднем – $17,5 \pm 1,9$ года). Согласно аналогичным критериям была сформирована контрольная группа, которую составили мужчины 40–50 лет ($n=107$) в возрасте в среднем $48,1 \pm 2,5$ года, не страдающие АГ и имеющие стаж работы на производстве ≥3 лет (от 5 до 24 лет, в среднем – $18,7 \pm 1,4$ года).

У каждого человека, вошедшего в исследование, определяли следующие ФР развития ССЗ: возраст; интенсивность курения; уровень психоэмоционального напряжения; отягощенную по ССЗ наследственность; частоту употребления алкоголя; гиподинамию; показатели липидного спектра; уровень гомоцистеина. Кровь для оценки состояния липидного спектра брали утром натощак (последний прием пищи накануне исследования – не позже 18.00). Гиперхолестеринемия диагностировалась при уровне общего холестерина >5 ммоль/л (190 мг/дл); нормальным считался уровень липопротеидов низкой плотности <3 ммоль/л, липопротеидов высокой плотности – ≥1,0 ммоль/л. Кроме того, оценивали следующие показатели биохимического статуса: уровень гомоцистеина, гликемию, содержание высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Для расчета общего сердечно-сосудистого риска использовали модель Score [11]. Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1, которая демонстрирует большую распространенность ФР развития ССЗ среди больных АГ, чем в группе контроля.

Для объективизации атеросклеротического сосудистого поражения и оценки состояния эластико-тонических свойств каротидных артерий проводили сканирование сонных артерий на ультразвуковой диагностической системе Aloka-5500 (Япония). Определяли конечный систолический и конечный диастолический диаметры сонных артерий; рассчитывали показатели растяжимости и жесткости: compliance (СС),

distensibility (DC) [3]. Для выявления ранних структурно-функциональных изменений периферических артерий уточняли эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) по классической методике D. Celermayer; рассчитывали степень расширения плечевой артерии (ПА) и притока кровотока в ответ на транзиторную гипоксию [10]. О нарушении ЭЗВД говорили при снижении степени расширения сосуда <9%. Дополнительно рассчитывали напряжение сдвига на эндотелии (τ) и чувствительность ПА к напряжению сдвига (К) [6]. Кроме того, при ангиосканировании крупных артерий эластического типа (сонные, бедренные) измеряли толщину комплекса интима–медиа (ТИМ), оценивали распространенность атеросклеротических бляшек (АТБ), степень стенозирования сосуда [3]. При обработке результатов использовали общепринятые методы статистического анализа: анализ таблиц сопряженности; дисперсионный анализ (ANOVA); корреляционный анализ с помощью пакета программ Statistica 6.0. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принимался равным 5%.

У всех включенных в исследование мужчин было получено качественное изображение ПА, что позволило вычислить ЭЗВД. По данным УЗИ, у большинства (95%) лиц группы контроля отмечено расширение диаметра ПА в ответ на транзиторную локальную гипоксию в среднем на $10,2 \pm 1,1\%$. Аналогичные показатели у больных АГ были статистически значимо ниже ($8,5 \pm 2,3\%$); у 8% мужчин во время пробы наблюдалась обратная нормальной вазоконстрикторная сосудистая реакция. Нарушение ЭЗВД имели 18% мужчин группы контроля и 62% больных АГ ($p=0,003$).

Для изучения механизмов формирования нарушений вазореактивности последовательно был проведен анализ в подгруппах, сформированных в зависимости от уровня АД, характера метаболических нарушений, вида дислипидемии, величины совокупного сердечно-сосудистого риска (Score).

Таблица 1
Распространенность ФР развития ССЗ среди персонала Сибирского химического комбината, %

ФР	Больные АГ (n=156)	Здоровые (n=107)	χ^2	p
СД	22,7	21,5	1,56	0,267
Ожирение	42,5	25,4	5,26	0,027
Гипертриглицеридемия	28,7	31,2	0,75	0,424
Гипоальфахолестеринемия	13,7	9,2	4,76	0,047
Гиперхолестеринемия	67,1	45,1	2,21	0,018
Повышение уровня СРБ	57,3	34,4	9,77	0,022
Курение	56,2	54,7	1,72	0,084
Сменная работа	27,1	28,3	47,8	0,176
Психоэмоциональное перенапряжение	26,8	27,5	10,2	0,163
Одинокое проживание	20,4	21,6	1,45	0,272
Среднее или начальное образование	31,4	32,4	1,76	0,283
Гиподинамия	35,4	22,7	8,86	0,038
Отягощенная наследственность	26,5	19,1	1,35	0,026

Примечание. Указан процент лиц с выявленными нарушениями от общего числа обследованных; СД – сахарный диабет.

Для проведения анализа больные АГ (основная группа) были разделены на подгруппы: с АГ I степени (АД в диапазоне 140/90 – 159/99 мм рт. ст.) и с АГ II степени (АД в диапазоне 160/100 – 179/109 мм рт. ст.) по данным медицинской документации. При АГ II степени прослеживалась тенденция к увеличению ТИМ сонных артерий, чаще наблюдались признаки атеросклеротического поражения артерий (табл. 2). Средние значения потокзависимой дилатации ПА у лиц с АГ II степени были статистически значимо ниже, чем в группе контроля. Рост напряжения сдвига на эндотелии сопровождался падением чувствительности эндотелия к напряжению сдвига. Следует отметить: выявленные нарушения были негрубыми, что обусловлено небольшим стажем АГ у включенных в исследование пациентов.

Для анализа состояния вазореактивности у больных АГ в зависимости от характера метаболических нарушений и вида дислипидемии основная группа была подразделена на 4 подгруппы: 1-я – с АГ без нарушений липидного обмена (n=36); 2-я – с АГ и дислипидемией (n=46); 3-я – с АГ и нарушением углеводного обмена (нарушение толерантности к углеводам, СД) без дислипидемии (n=37); 4-я – с АГ и СД с дислипидемией (n=37). Результаты анализа представлены в табл. 3.

В 1-й и 3-й подгруппах значения ЭЗВД при пробе с реактивной гиперемией были сопоставимы с соответствующими значениями контрольной группы, но превышали уровни 2-й и 4-й подгрупп. Это свидетельствует о том, что присоеди-

ние к АГ дислипидемии снижает чувствительность сосудов к тестирующему гипоксическому воздействию вне зависимости от наличия нарушений углеводного обмена. Напряжение сдвига на эндотелии статистически значимо отличалось от такового в контрольной группе лишь у больных АГ с нарушениями углеводного обмена (3-я подгруппа). В то же время чувствительность ПА к напряжению сдвига, т.е. ее способность к вазодилатации, была ниже, чем в контрольной группе и у больных АГ с дислипидемией (2-я и 4-я подгруппы). Наличие нарушений углеводного обмена само по себе не влияло на способность ПА к вазодилатации при пробе с реактивной гиперемией. Растяжимость ПА во 2-й и 4-й подгруппах была меньше, чем у здоровых людей, что демонстрирует преобладающий вклад содружественного влияния АГ и нарушений липидного обмена на ухудшение эластико-тонических свойств артерий среднего калибра.

Для уточнения зависимости вазореактивности от совокупного сердечно-сосудистого риска все обследованные были разделены на 1-ю подгруппу – с его низким уровнем (<5%) – и 2-ю – с высоким (>5%) по данным медицинской документации (табл. 4). УЗИ сонных артерий статистически значимо чаще визуализировало АТБ в области бифуркации в группе с более высоким уровнем сердечно-сосудистого риска. Обнаружено, что ТИМ сонных артерий во 2-й подгруппе была больше, чем в 1-й.

По результатам ангиосканирования ПА, во 2-й подгруппе в сравнении с 1-й наблюдалась тенденция к расширению

артериального сосуда среднего калибра при возрастании исходного напряжения сдвига на эндотелии. В то же время при увеличении уровня сердечно-сосудистого риска у больных АГ снижалась ЭЗВД и возрастало напряжение сдвига на эндотелии при реактивной гиперемии. При этом чувствительность ПА к напряжению сдвига (К), т.е. ее способность к вазодилатации, была ниже, чем в подгруппе сравнения (с уровнем риска <5%). Растяжимость ПА во 2-й подгруппе была меньше, чем в 1-й, что свидетельствует об отрицательном влиянии АГ и гиперхолестеринемии на эластико-тонические свойства артерий среднего калибра.

Таким образом, сравнение структурно-функциональных показателей артериальной стенки в зависимости от уровня общего сердечно-сосудистого риска выявило неблагоприятное влияние совокупности основных ФР развития ССЗ (дислипидемия, курение, повышенное АД) на распространенность атеросклеротического поражения артериальных сосудов и вазореактивность, что реализует-

Таблица 2

Данные ультразвукового ангиосканирования артерий в сравниваемых группах при проведении пробы с локальной гипоксией (M±m)

Показатель	Здоровые (n=107)	АГ I степени (n=70)	АГ II степени (n=86)
ЭЗВД, %	11,1±0,7	8,5±1,8	8,2±0,6*
τ, дин/см ²	19,5±1,2*	23,5±1,2	28,9±1,0*
τ', дин/см ²	42,1±5,3	52,1±3,3	56,1±1,9
К, у. е.	0,1924±0,0300	0,1852±0,0420	0,1677±0,0230*
СС, м ² /Pa	1,17±0,06	1,22±0,50	1,03±0,60
DC, 10 ⁻³ /Pa	45,50±0,19	46,10±0,24	39,20±0,35
ТИМ, мм	7,1±1,8	7,4±2,1	8,4±1,2
Частота АТБ, %	18,2±5,3	38,3±7,5	54,4±6,2*
Степень стеноза АТБ, %	6,5±5,1	10,5±6,3	14,2±5,6*

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * – межгрупповые различия со статистической значимостью p<0,05.

Таблица 3

Данные ультразвукового ангиосканирования артерий при проведении пробы с локальной гипоксией в подгруппах больных АГ (M±m)

Показатель	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа	4-я подгруппа
ЭЗВД, %	9,8±4,9	2,4±6,1*	7,9±4,4	3,3±6,4*
τ, дин/см ²	48,9±16,5	50,8±15,1	64,5±17,2*	59,2±16,1
τ', дин/см ²	97,2±42,9	108,4±32,1	130,4±37,7	120,2±46,3
К, у.е.	0,10±0,07	0,03±0,06*	0,08±0,09	0,03±0,05*
СС, м ² /Pa	1,07±0,08	1,28±0,57	1,19±0,05	1,26±0,52
DC, 10 ⁻³ /Pa	45,3±2,9	38,1±2,4*	46,5±4,6	32,2±3,1*

ся в нарушении способности сосуда к вазодилатации при функциональных нагрузках. Следует сделать вывод: снижение чувствительности к тест-раздражителю свидетельствует о нарушении функциональных способностей сосудистой стенки, что ведет к прогрессированию патологических изменений. Средние значения ЭЗВД при пробе с реактивной гиперемией уменьшались при возрастании сердечно-сосудистого риска у обследованных мужчин, равно как и при увеличении степени АГ.

Что касается влияния остальных «традиционных» ФР развития ССЗ на функцию эндотелия, то с помощью дисперсионного анализа выявлено: при АГ средние величины ЭЗВД у лиц, подверженных и не подверженных гиподинамии, ожирению, а также у лиц, имеющихотягощенную наследственность и не имеющих ее, сопоставимы. По данным дисперсионного анализа, у лиц с нормальным уровнем общего холестерина, заболевших АГ, зарегистрирован более высокий уровень ЭЗВД, тогда как гиперхолестеринемия способствовала более быстрому прогрессированию патологии сосудистой стенки при АГ ($p=0,007$). Аналогичные сдвиги отмечены и для уровня психоэмоционального напряжения ($p=0,02$): продолжительность АГ у больных с повышенным уровнем психоэмоционального напряжения статистически значимо меньше. Очевидно, вегетативная дисрегуляция сосудистого тонуса усугубляла негативное влияние дислипидемии на патогенез повышенного АД.

За последние годы получены убедительные данные о роли повышенной жесткости сосудистой стенки в прогрессировании АГ и формировании ее осложнений [13–15]. Поэтому в европейских (2013) и российских рекомендациях (2008) по диагностике и лечению АГ сосудистая стенка обозначена как орган-мишень патологического процесса. У работающих мужчин 40–50 лет с АГ II степени малой продолжительности нами выявлены снижение ЭЗВД, эластичности уровня напряжения сдвига на эндотелии при снижении чувствительности ПА к напряжению сдвига. При этом у больных АГ именно сочетание факторов патогенеза (гемодинамических, метаболических, профессионально обусловленных) снижает чувствительность сосудов к тестирующему гипоксическому воздействию. При развитии гипертонической болезни на фоне дислипидемии и присоединении к имеющимся нарушениям патологии углеводного обмена наблюдается прогрессирующее ухудшение эластических свойств ПА.

Результаты исследования позволяют констатировать высокую частоту распространенности ЭД у мужчин 40–50 лет, страдающих АГ, в сравнении с лицами группы контроля. Основными ФР развития ЭД в патогенезе АГ выступают курение, дислипидемия и гипергликемия. У больных АГ – мужчин трудоспособного возраста – наблюдаются также нарушения вазореактивности в случаях присоединения к АГ дислипидемии в условиях избыточного психоэмоционального перенапряжения.

Что же необходимо сделать для изменения существующего положения? Успех наших мероприятий по борьбе с названными проблемами и профилактике их прогрессирования будет тем весомее, чем полноценнее мы будем учитывать наличие факторов патогенеза в каждой конкретной группе больных и чем целенаправленнее будем на них воздействовать. Показатели эффективности коррекции изучаемых ФР развития ССЗ в реальной клинической практике остаются низкими, что ведет к раннему прогрессированию сосудистых нарушений. Должный контроль отсутствует бо-

Таблица 4
Данные ультразвукового ангиосканирования артерий при проведении пробы с локальной гипоксией в зависимости от уровня общего сердечно-сосудистого риска ($M \pm m$)

Показатель	1-я подгруппа (n=102)	2-я подгруппа (n=161)
ЭЗВД, %	8,5±5,1*	2,4±3,5
τ , дин/см ²	23,8±1,4*	30,6±2,5
τ' , дин/см ²	98,3±31,4*	106,3±35,2
K, у. е.	0,08±0,03	0,04±0,05
СС, м ² /Па	1,18±0,06	1,25±0,05
ДС, 10 ⁻³ /Па	45,4±0,24*	36,3±0,22
ТИМ, мм	10,3±0,4*	11,2±0,3
Частота АТБ, %	34,2±5,2*	58,1±8,3
Степень стеноза АТБ, %	18,2±5,6	20,8±6,8

лее чем у половины больных АГ [1, 12]. По данным нашей оценки эффективности контроля ФР у лиц с АГ, 67,7% больных получали гипотензивные препараты, но только у 28,3% был достигнут целевой уровень АД. При дислипидемии гипополипидемические препараты получали 48,5% пациентов, при этом целевой уровень общего холестерина и холестерина на липопротеидов низкой плотности был достигнут только у 22,1% [7]. Повышение суммарного сердечно-сосудистого риска у большинства (61,2%) обследованных мужчин, по данным нашего анализа, убедительно свидетельствует о недостаточной успешности лечебно-профилактических мер даже в отношении трудоспособных профессионалов. При этом структурно-функциональные показатели сосудистой стенки являются информативными и наглядными критериями эффективности антигипертензивной и гипополипидемической терапии. В связи с этим необходимо отметить перспективность подхода, предусматривающего планирование стратегии лечебно-профилактических мероприятий с учетом специфики патогенетических процессов у конкретных групп больных, нуждающихся в пристальном врачебном внимании и объединенных единством негативных факторов.

Литература

1. Бойцов С.А., Калинина А.М., Ипатов П.В. Новые клинико-организационные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в системе первичной медико-санитарной помощи // Тер. арх. – 2013; 85 (8): 8–13.
2. Национальные клинические рекомендации. Сборник под ред. Р.Г. Оганова (3-е изд.) / М.: Силиция-Полиграф, 2010; 592 с.
3. Милягин В.А., Милягина И.В., Абраменкова Н.Ю. и др. Неинвазивные методы исследования магистральных сосудов: монография / Смоленск, 2012; 224 с.
4. Орлова Я.А. Жесткость артерий как предиктор сердечно-сосудистых осложнений при ИБС // Тер. архив. – 2010; 82 (1): 68–73.
5. Распоряжение Правительства Российской Федерации №2511-р от 24.12.2012 г. «Государственная программа развития здравоохранения Российской Федерации». Available at: <http://minzdrav.gov.ru/health/72>.
6. Рогоза А.Н., Балахонova Т.В., Чихладзе Н.М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией: Пособие для практикующих врачей / М.: Атмосфера, 2008; 71 с.
7. Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Литвиненко Т.М. и др. Контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике // Врач. – 2014; 3: 85–7.

8. Allender S., Scarborough P., O'Flaherty M. et al. Patterns of coronary heart disease mortality over the 20th century in England and Wales: Possible plateaus in the rate of decline // *BMC Public Health*. – 2008; 8: 148.
9. Celermayer D. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? // *Am. Coll. Cardiol.* – 1998; 30: 325–32.
10. Celermayer D., Sorensen K., Gooch V. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. – 1992; 340: 1111–5.
11. Conroy R., Pyörälä K., Fitzgerald A. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // *Eur. Heart J.* – 2003; 24: 987–1003.
12. Doroodchi H., Abdolrasulnia M., Foster J. et al. Knowledge and attitudes of primary care physicians in the management of patients at risk for cardiovascular events // *BMC Fam. Pract.* – 2008; 9: 42.
13. European Heart Network. Cardiovascular Disease Statistics. Available at: <http://www.ehnheart.org/cdv-statistics.html>.
14. 2013 ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension. The Task force for management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* (doi:10.1093/euroheartj/eht151).
15. 2012 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // *Eur. Heart J.* – 2012; 33: 1635–701.
16. Vita J., Keaney J. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? // *Circulation*. – 2002; 106: 640–2.

FACTORS FOR ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS AND THE NEED FOR THEIR CONSIDERATION ON IMPLEMENTING IN THE SYSTEM OF THERAPEUTIC AND PREVENTIVE MEASURES

Yu. Semenova^{1,3}, MD; Professor **R. Takhaov**^{1,2}, MD; Professor **A. Karpov**^{1,2}, MD; **T. Litvinenko**^{1,3}, Candidate of Medical Sciences; **E. Borisova**³; **M. Plaksin**³

¹Seversk Biophysical Research Center, Federal Biomedical Agency of Russia

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk

³Seversk Clinical Hospital, Siberian Federal Research and Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia

The paper presents the results of evaluating the vessel structural and functional status in able-bodied men with hypertension, by estimating the contribution of cardiovascular risks to the pathogenesis of found changes, which is essential to improving the system of therapeutic and preventive measures during mass health examination of adults.

Key words: hypertension, risk factors, endothelial dysfunction.