



## Эндотелиальная дисфункция на начальных этапах развития артериальной гипертензии у мужчин молодого возраста и ее связь с сосудистыми факторами риска

ШМОРГУН Т.С.<sup>1</sup>

БОВТЮШКО П.В., кандидат медицинских наук, капитан медицинской службы<sup>2</sup>

ШАХНОВИЧ П.Г., майор медицинской службы<sup>3</sup>

НИКИТИН А.Э., профессор, полковник медицинской службы<sup>4</sup>

ФИЛИППОВ А.Е., профессор, полковник медицинской службы<sup>2</sup>

ЗУБЕНКО А.И., подполковник медицинской службы<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Стоматологическая поликлиника № 1, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, Санкт-Петербург; <sup>3</sup>Медицинская служба Черноморского флота, г. Севастополь; <sup>4</sup>Главное военно-медицинское управление МО РФ, Москва

*Shmorgun T.S., Bovtyushko P.V., Shakhnovich P.G., Nikitin A.E., Filippov A.E., Zubenko A.I. – Endothelial dysfunction on initial stages of arterial hypertension among men of young age and its connection with vascular risk factors. Frequency of display endothelial dysfunction, arising on the initial stages of development arterial hypertension is investigated, depending on vascular risk factors. The main group was made by 86 men with arterial hypertension I–II stage, group of the control – practically healthy 50 men. Vasomotor endothelial function defined on a degree of vasodilatation a humeral artery in reply to reactive hyperemia. Damage signs of endothelial monolayer estimated by quantity of free circulating endothelial blue blood cells. It is established, that the simultaneous combination of functional or structural vascular infringements among persons with normal blood pressure was registered in 3 times less often in comparison to patients with an arterial hypertension ( $p < 0,01$ ). At the main group at a simultaneous combination inadequate vasodilatation and endotheliaemia occurrence risk factors in 1,5 times is higher, than at their isolated display ( $p > 0,05$ ).*

*К е у в о р д s:* arterial hypertension, high blood pressure, endothelial dysfunction, reactive vasodilatation, circulating endothelial cells, endotheliaemia, risk factors.

**П**роблема артериальной гипертензии (АГ) в промышленно развитых странах сегодня чрезвычайно актуальна. Она является наиболее частым фактором развития мозговых инсультов, инфарктов миокарда, сердечной недостаточности. Особую опасность АГ придает ее высокая распространенность, уровень которой в России превышает 30% [4]. Основными механизмами развития АГ считаются длительно существующая гемодинамическая перегрузка артерий, гиперактивация ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой систем. Большинство перечисленных механизмов реализует свое патологическое влияние через функцию эндотелия. В молодом возрасте чаще преобладают высоко-рениновые формы АГ. Поэтому большое значение в развитии АГ отводится *эндотелиальной дисфункции* (ЭД), проявляю-

щейся снижением дилатации сосудов и нарастанием вазоконстрикции, активацией системы цитокинов и нарушением тромборезистентности сосудистой стенки [5].

К числу наиболее важных выполняемых эндотелием функций, помимо регуляции сосудистого тонуса, относят препятствие коагуляции и участие в фибринолизе. Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Они первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, окисленными липопротеинами низкой плотности, гиперхолестеринемией, высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов, гипергликемией при сахарном ди-



абете. Все эти факторы могут приводить к повреждению эндотелия сосудов, косвенным отражением которого является оценка десквамированных эндотелиоцитов венозной крови [2].

Данные о нарушениях функции эндотелия на начальных этапах развития АГ единичны и отличаются заметной противоречивостью. Одни авторы считают ЭД первичной по отношению к развитию АГ. По данным других авторов, наблюдаемая при АГ ЭД является скорее следствием заболевания, чем его причиной. Наконец, имеются результаты исследований, не подтверждающие наличие причинной связи между формированием ЭД и повышением артериального давления (АД). Отмеченные факты во многом обусловлены недостаточной изученностью взаимосвязи ЭД с сосудистыми факторами риска (ФР) на начальных этапах развития АГ, что и послужило целью данного исследования.

#### Материал и методы

Проведено обследование 86 мужчин 17–45 лет с АГ I–II степени (основная группа). Верификацию АГ осуществляли при наличии повышенного АД в пределах 140–179/90–99 мм рт. ст. не менее чем в двух из трех амбулаторных измерений АД, проводившихся с интервалом в 1 нед. В контрольную группу вошли 50 практически здоровых мужчин. Средний возраст больных с АГ составил  $32,9 \pm 3,7$  года, в группе контроля –  $33,1 \pm 2,8$  года ( $p > 0,05$ ). Давность повышения АД в основной группе была не более 4 лет.

Всем пациентам выполнялось комплексное обследование, включавшее анализ жалоб, врачебный осмотр, рентгенографию органов грудной клетки, регистрацию электрокардиограммы, суточное мониторирование АД, доплерэхокардиографию, общеклинический и биохимический анализы крови. Все исследования проводили в стандартных условиях по единым методикам. По 2-этапной схеме, предложенной РКНЦ (1997), был исключен симптоматический характер АГ.

Объем лабораторных исследований включал клинический анализ крови, биохимический анализ сыворотки крови на холестерин и его фракции, триглицериды, глюкозу, креатинин, мочевины, общий

белок и белковые фракции, АсАТ, АлАТ, КФК и ЛДГ, показатели электролитного баланса (калий, магний, кальций, натрий), фибриноген, сиаловые кислоты, *C-реактивный белок* (СРБ), интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  (набор реагентов ProCon ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург), IL-8 (анализатор Stat Fax 2100, Awarness Technology Inc., США).

Вазомоторную функцию эндотелия определяли по степени вазодилатации *a. brachialis* в ответ на реактивную гиперемию (*эндотелийзависимая вазодилатация* – ЭЗВД). Нормальной реакцией *a. brachialis* принято считать вазодилаторный ответ более 10%. Вазодилатация менее 10% свидетельствует о нарушении сосудодвигательной функции эндотелия [1]. Признаки повреждения эндотелиального монослоя оценивали по количеству свободных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в венозной крови. Их количество более 5 в поле зрения рассматривали как эндотелиемию [2]. Повышенный уровень IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и FNO- $\alpha$  в известной мере свидетельствовал о провоспалительной активности эндотелия.

#### Результаты и обсуждение

В результате изучения таких факторов риска, как уровень *систолического* и *диастолического* АД (САД и ДАД), избыточная масса тела, курение, психоэмоциональное перенапряжение, отягощенная наследственность, а также показателей метаболического статуса и провоспалительных цитокинов у больных АГ выявлены следующие изменения. В основной группе обнаружено закономерное повышение САД и ДАД по сравнению со здоровыми людьми, достоверно чаще определяли острое или хроническое психоэмоциональное перенапряжение и отягощенную по *гипертонической болезни* (ГБ) наследственность.

Пациенты с ГБ характеризовались более высокими уровнями глюкозы и холестерина (табл. 1). Полученные результаты согласуются с принятой точкой зрения (ДАГ-1, JNC-8). Достоверно более высокий уровень глюкозы в сочетании с дислипидемией атерогенного характера у больных АГ, по нашему мнению, свидетельствует о формировании неполного метаболического синдрома



уже на ранних этапах заболевания (давность гипертензии не более 4 лет).

Весьма интересными оказались результаты анализа у пациентов с АГ факторов воспаления. У них мы обнаружили достоверно большие средние значения СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  по сравнению с нормотензивными лицами. Частота выявления повышения уровня провоспалительных факторов против верхней границы нормы у больных АГ была также значимо выше. Повышение АД ведет к увеличению уровня цитокинов. Многочисленные литературные данные свидетельствуют, что высокое содержание провоспалительных цитокинов и белков острой фазы (СРБ) может расцениваться как прогностически неблагоприятный признак, приводя к повышению риска сердечно-сосудистых катастроф в 2,5–4 раза [6, 7].

Изучение внутрисердечной гемодинамики показало, что у лиц молодого возраста уже на ранних этапах становления АГ происходит формирование гипертрофии миокарда *левого желудочка* (ЛЖ), что подтверждается результатами проведенных ранее исследований и соответствует общепризнанным критериям диагностики ГБ. Характерные изменения

выявлены и при анализе трансмитрального кровотока при доплерэхокардиографии, характеризующего процессы расслабления миокарда ЛЖ в диастолу. У пациентов, страдающих АГ, установлено достоверное увеличение пиковой скорости тока крови в период систолы предсердий по сравнению с группой контроля (А). Отмечалась тенденция к уменьшению максимальной скорости кровотока в период пассивного наполнения ЛЖ (Е). Было снижено соотношение (Е/А) раннего и позднего наполнения *левого предсердия* (ЛП). Причиной этих изменений является замедление диастолического расслабления ЛЖ, которое обусловлено утолщением его стенок. Затруднение кровотока через левое атриовентрикулярное отверстие на начальных этапах компенсируется увеличенной систолой ЛП. Однако слабые функциональные резервы ЛП вскоре приводят к развитию дилатации [3].

При анализе суточного профиля АД было подтверждено устоявшееся мнение, что формирование АГ на начальных этапах происходит преимущественно за счет САД. Так у пациентов, страдающих АГ, наблюдалось достоверное увеличение

Таблица 1

**Показатели общеклинических исследований у больных АГ и здоровых лиц,  $\bar{x} \pm m_x$**

Показатель	Больные АГ	Здоровые лица	p
ОХ, ммоль/л	6,0 $\pm$ 0,13	5,10 $\pm$ 0,11	<0,05
ЛПНП, ммоль/л	4,30 $\pm$ 0,08	2,90 $\pm$ 0,08	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,0 $\pm$ 0,27	4,50 $\pm$ 0,08	<0,01
СРБ (мг/л)	1,4 $\pm$ 0,1	0,90 $\pm$ 0,27	<0,05
ИЛ-6, пкг/мл	105,20 $\pm$ 18,52	63,90 $\pm$ 3,25	<0,01
ИЛ-1 $\beta$ , пкг/мл	66,05 $\pm$ 8,87	32,30 $\pm$ 6,11	<0,01
ЗСЛЖ, мм	10,7 $\pm$ 0,3	9,1 $\pm$ 0,3	<0,01
МЖП, мм	10,3 $\pm$ 0,4	9,2 $\pm$ 0,5	<0,01
ММЛЖ, г	216,3 $\pm$ 23,6	153,0 $\pm$ 21,1	<0,01
А, м/с	58,4 $\pm$ 2,6	47,5 $\pm$ 2,4	<0,05
Е/А	1,4	1,6	<0,05

**Примечание:** ОХ – общий холестерин, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.



среднесуточных и среднедневных значений САД (САД<sub>сс</sub> и САД<sub>сд</sub>) по сравнению со здоровыми лицами, тогда как различия средненочных САД (САД<sub>сн</sub>) и уровня ДАД в течение всего времени наблюдения не были статистически значимы (табл. 2). Закономерным явилось и значительное увеличение у больных АГ индекса времени САД и ДАД для всех временных промежутков. Среднее значение данного показателя за сутки составило 56,2%, что позволяет констатировать стабильную АГ.

При анализе суточной кривой САД у больных АГ установлено, что адекватное снижение значений в ночные часы (тип «dipper») происходит не более чем у половины обследуемых, что почти в 2 раза меньше, чем у здоровых лиц. Из обследуемых с АГ доля пациентов, у которых наблюдается недостаточное падение САД ночью (тип «non-dipper»), почти в 3 раза превышало таковую в контрольной группе. Кроме того, у части больных АГ величина снижения САД в ночное время оказалась чрезмерной (тип «over-dipper»), тогда как в группе здоровых людей этот вариант суточного профиля АД не выявлялся (табл. 3).

При оценке динамики ДАД было отмечено, что у больных АГ процент лиц с вариантом «dipper» значительно меньше, а с вариантом «over-dipper» — значительно больше, чем в контрольной группе. У части пациентов, страдающих АГ, был зафиксирован тип суточного профиля «non-dipper», а у небольшой доли обследуемых

уровень ночного ДАД превысил дневные показатели («night-peaker»). В контрольной группе не было ни одного обследуемого, чей суточный индекс соответствовал бы двум последним вариантам профиля АД. Обобщая вышесказанное, необходимо отметить, что у больных АГ значительно чаще, чем у здоровых, наблюдаются патологические варианты суточного профиля АД.

Исследование эндотелийзависимой вазомоторной функции показало, что

Таблица 2

**Показатели суточного мониторинга АД (мм рт. ст.) у больных АГ и здоровых,  $\bar{x} \pm m_x$**

Показатель	АГ	Здоровые	p
САД <sub>сс</sub>	142,2±4,5	115,0±3,7	<0,05
САД <sub>сд</sub>	149,5±4,6	123,5±4,7	<0,05
САД <sub>сн</sub>	116,8±6,9	104,5±5,7	—
ДАД <sub>сс</sub>	71,4±3,7	67,5±2,9	—
ДАД <sub>сд</sub>	77,4±3,1	79,0±2,7	—
ДАД <sub>сн</sub>	66,4±2,6	61,0±1,9	—
ИВСАД, %	56,2±1,4	10,4±1,5	<0,01
ИВДАД, %	21,8±1,1	8,0±2,1	<0,05

**Примечание:** ИВСАД и ИВДАД — индекс времени САД и ДАД.

Таблица 3

**Варианты суточного профиля АД у больных АГ и здоровых лиц**

Показатель		Частота, %		p
		АГ	Здоровые	
САД	«dipper»	46	88	<0,01
	«non-dipper»	31	12	<0,05
	«over-dipper»	23	0	<0,001
	«night-peaker»	0	0	—
ДАД	«dipper»	43	92	<0,01
	«non-dipper»	30	0	<0,01
	«over-dipper»	20	8	<0,05
	«night-peaker»	7	0	<0,05

**Показатели эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии  
у больных АГ и здоровых лиц,  $\bar{x} \pm m_x$** 

Показатель	АГ	Контроль	p
Средний диаметр до окклюзии, мм	4,40±0,14	4,50±0,15	–
Скорость кровотока до окклюзии, м/с	226,30±10,31	224,60±8,62	–
Средний диаметр после окклюзии, мм	4,90±0,14	5,20±0,16	<0,01
Скорость кровотока после окклюзии, м/с	320,20±13,97	235,90±10,47	<0,01
Степень расширения <i>a. brachialis</i> , %	10,90±0,49	15,50±1,41	<0,01
Изменение скорости кровотока, %	41,90±2,15	4,00±3,42	<0,01
Нормальная функция, %	61,8	81,3	<0,05
Дисфункция, %	39,2	18,7	<0,05

у пациентов с АГ происходит достоверное уменьшение реактивности *a. brachialis* в ответ на внешний механический стимул – пятиминутная окклюзия (табл. 4).

В покое средний диаметр и скорость кровотока в *a. brachialis* достоверно не различались между группами. После пятиминутной сосудистой окклюзии у больных АГ отмечена достоверно большая скорость кровотока по сравнению со здоровыми лицами. В то же время диаметр плечевой артерии в основной группе оказался меньше, чем в контрольной. Степень расширения *a. brachialis* у пациентов с АГ составила 11%, что достоверно меньше ( $p < 0,01$ ), чем у практически здоровых лиц (15,5%). Изменение скорости кровотока в основной группе происходило в среднем на 41%, тогда как в контроле – лишь на 4% ( $p < 0,01$ ). Таким образом, нормальную вазомоторную реакцию *a. brachialis* в ответ на внешний стимул (пятиминутная окклюзия) больные АГ демонстрировали реже – в 62% случаев против 81% нормотензивного контроля ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствовали, что эндотелиальная дисфункция (ЭЗВД < 10%) в основной группе определялась достоверно чаще, чем в контрольной. В то же время факт выявления ЭД у каждого пятого пациента в группе контроля позволяет полагать, что ЭД является первичным состоянием по отношению к АГ.

Результаты нашего исследования сопоставимы с данными, полученными другими авторами [1, 3]. Они свидетельствуют,

что, несмотря на высокую функциональную устойчивость эндотелия, уже на ранних этапах АГ снижаются эффективность действия ионных каналов и механочувствительность эндотелиальных клеток.

Корреляционный анализ позволил выявить корреляционную связь средней силы ЭЗВД с большинством известных ФР (уровнем АД, ОХ, ЛПНП, статусом курения, показателями диастолической дисфункции ЛЖ, индексом массы миокарда, СРБ и провоспалительными цитокинами). Определено, что нарушение ЭЗВД значимо не только зависит от имеющихся у больного известных ФР, но и возрастает по мере увеличения их количества (табл. 5). При отсутствии или наличии не более 3 ФР суммарная относительная частота выявления ЭД не превышала 22,6%, тогда как при 4 и более ФР она увеличивалась более чем трехкратно и достигала 77,4% ( $p < 0,01$ ).

Полученные результаты дают возможность предположить, что у мужчин на начальных стадиях ГБ нарушение эндотелиальной функции инициируется множеством ФР и формирование ЭД происходит при участии различных функциональных систем организма.

Комплексное воздействие этих факторов на сосудистую стенку может приводить к повреждению эндотелия сосудов. Косвенным подтверждением этого процесса является повышение количества десквамированных эндотелиоцитов в венозной крови. Эндотелиемия в группе лиц с АГ регистрировалась в 1,7 раза чаще по сравнению



Таблица 5  
Частота выявления факторов  
сердечно-сосудистого риска  
и их сочетаний в зависимости  
от величины ЭЗВД у больных АГ

Число факторов риска	ЭЗВД		р
	<10%	>10%	
0	0,0	7,8	—
1	4,5	10,9	—
2	4,5	15,2	—
3	13,6	23,4	—
≥4	77,4	42,7	<0,01

с нормотензивным контролем. Уровень ЦЭК имел прямую корреляционную связь средней силы с такими распространенными ФР, как возраст и отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, уровень систолического и диастолического АД, статус курения, уровень ОХ, триглицеридов, ЛПНП и гликемии. Наличие отмеченных ассоциаций приобретает особую значимость у пациентов в возрасте 30–40 лет, когда метаболическим сдвигом отводится ключевая роль в патогенезе АГ, являющейся одним из компонентов метаболического синдрома.

Анализ нарушений эндотелиальной функции по результатам двух проб показал, что сочетание обоих признаков (ЭЗВД<10% и ЦЭК>5 в п/зр) среди лиц

нормотензивного контроля регистрировалось в 3 раза реже по сравнению с больными АГ ( $p<0,01$ ). Следовательно, уже на самых ранних этапах становления АГ формирование ЭД у мужчин молодого возраста проявляется как функциональными, так и структурными нарушениями, что обуславливает необходимость ее комплексной оценки.

## ВЫВОДЫ

1. Треть больных АГ при проведении пробы с реактивной гиперемией демонстрирует признаки нарушения функционального состояния эндотелия в виде недостаточной вазодилатации и парадоксальной вазоконстрикции. Частота выявления указанных признаков зависит от имеющихся у больного известных факторов сердечно-сосудистого риска и возрастает по мере увеличения их количества.

2. Эндотелиальная дисфункция, оцениваемая по уровню свободных эндотелиоцитов в венозной крови, у пациентов с АГ выявляется в 1,7 раза чаще по сравнению с нормотензивным контролем. Повреждение эндотелиального монослоя и нарушение ЭЗВД вызывают сходные факторы сердечно-сосудистого риска.

3. Становление АГ у мужчин молодого возраста сопряжено с формированием, как минимум, двух механизмов ЭД, отражающих структурный и функциональный его компоненты — уровень ЦЭК и нарушение ЭЗВД соответственно.

## Литература

1. Иванова О.В., Розова А.Н. Определенные чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации // Кардиология. — 1998. — № 3. — С. 37–41.
2. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. — СПб: Изд-во СПб ГМУ, 2003. — С. 4–37.
3. Сторожжаков Г.И. и др. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертензией молодого возраста // Артериальная гипертензия. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 27–34.

4. Шальнова С.А. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2000. — № 2. — С. 3–8.
5. Luscher T.F. et al. Endothelium — derived contracting factors // Hypertension. — 2002. — Vol. 19, N 2. — P. 117–130.
6. Rana J. et al. Inflammatory biomarkers, physical activity, waist circumference, and risk of future coronary heart disease in healthy men and women // European Heart Journal. Advance access published online on Feb. 18, 2009. URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/ accessed 14.03.2009>.
7. Ridker P.M. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352, N 1. — P. 20–28.



## СОВРЕМЕННАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА В ВООРУЖЕННЫХ КОНФЛИКТАХ

Развитие лабораторной диагностики и прогресс в нанотехнологиях привели к широкому внедрению портативных экспресс-анализаторов. Эти приборы, как правило, портативны и не требуют для работы на них специальной подготовки. Они позволяют получить в полевых условиях качественный лабораторный результат в течение нескольких минут. Экспресс-анализаторы широко используются в армейских частях ведущих мировых держав, а также в ограниченных контингентах войск при вооруженных конфликтах.

В качестве примера можно привести биохимический экспресс-анализатор «Пикколо Экспресс» (производитель — Абаксис, США). Это портативный прибор массой 7 кг, который работает на специальных пластиковых дисках. Одноразовый диск предназначен для выполнения комбинации биохимических тестов — от 4 до 14 показателей. Диск представляет собой пластиковый картридж, в который в сухом лиофилизированном виде внесены все необходимые для выполнения исследования реагенты. Прибор работает с капиллярной кровью, а также с сывороткой и плазмой. Для анализа необходимо всего лишь 100 мкл крови. По сути это две большие капли крови. Время исследования составляет не более 12 минут.

На анализаторе «Пикколо Экспресс» представлено 12 видов панелей, которые специально подобраны для соответствующей диагностики различной патологии. Перечень исследований составляет 25 биохимических параметров, включая такие тесты, как С-реактивный белок, креатинкиназа, амилаза, холестерин высокой плотности. Специально для нужд военнослужащих разработана электролитная панель для оценки водно-солевого обмена. Прибор уже в течение многих лет успешно используется в армии США.

Пикколо Экспресс идеален для медицинских учреждений, в которых необходимо выполнить срочный качественный анализ без наличия квалифицированного лабораторного специалиста в приемном отделении, реанимации, автономном походе или отдаленном гарнизоне.

Более подробную информацию о новинке можно получить  
по телефонам: +7 (495) 580-29-02, 8 (905) 537-78-53  
или на сайте [www.alpha-diagnostics.ru](http://www.alpha-diagnostics.ru)

### Анализ крови *Cito!* Без лаборанта!

Форменные  
элементы  
и гемоглобин

**3** мин

Хемпак ХВС-Ридер



Биохимия  
25 тестов  
+ СРБ

**12** мин

Пикколо Экспресс



ООО «Альфа-Диагностика» Тел. (495) 580-29-02, моб. 8 (905) 537-78-53 [www.alpha-diagnostics.ru](http://www.alpha-diagnostics.ru)