

Суррогатные маркеры атеросклероза у пациентов с артериальной гипертензией I-II степеней

Е.А. Григоричева, Э.Г. Волкова

ГОУ ДПО Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования Росздрава. Челябинск; ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии. Москва, Россия

Surrogate atherosclerosis markers in patients with stage I-II arterial hypertension

E.A. Grigorieva, E.G. Volkova

Ural State Medical Academy of Post-Diploma Education. Chelyabinsk; State Research Center for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Цель. Выявить связь процессов сердечно-сосудистого ремоделирования, эндотелиального гемостаза и атеросклеротического поражения сосудистой стенки сонных (СА) и коронарных артерий (КА) в условиях повышенного системного артериального давления.

Материал и методы. Проведено когортное, контролируемое, клинико-инструментальное и лабораторное исследование 320 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I-II степеней, в возрасте 40–59 лет, 75 практически здоровых в качестве группы контроля (ГК). Проводились доплерэхокардиография для определения гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), типа ремоделирования ЛЖ, измерения толщины интимы-медии (ТИМ) общей СА (ОСА), проба с реактивной гиперемией плечевой артерии (ПА), ультразвуковая доплерография сосудов шеи и среднемозговых артерий, коронароангиография, определение протеина С.

Результаты. Атеросклеротическое поражение СА и КА выявлено у более половины больных АГ, что достоверно чаще, чем в ГК. Атеросклероз СА ассоциировался с ТИМ ($r=0,61$), ГЛЖ (0,34) и скоростью кровотока в среднемозговой артерии ($r=-0,32$); атеросклероз КА – с ТИМ ($r=0,55$), ГЛЖ ($r=0,45$), толщиной задней стенки ЛЖ ($r=0,43$), концентрическим типом геометрии ЛЖ ($r=0,28$), протеином С ($r=-0,29$) и нарушением релаксации по результатам пробы с реактивной гиперемией ПА ($r=0,31$).

Заключение. ЛЖ и увеличение ТИМ являются общими суррогатными маркерами системного атеросклеротического процесса. Особенности коронароатеросклероза является его ассоциация с концентрическим типом геометрии ЛЖ и нарушением функции эндотелия. Для атеросклероза СА характерно сопутствующее снижение кровотока в сосудах головного мозга.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, толщина сосудистой стенки, атеросклероз, ремоделирование.

Aim. To investigate the associations between cardiovascular remodeling, endothelial hemostasis and carotid (CA) and coronary artery (CorA) atherosclerosis in patients with high blood pressure.

Material and methods. This controlled cohort study included 320 40–59-year-old patients with Stage I-II arterial hypertension (AH) and 75 healthy controls. The examination included Doppler echocardiography, carotid and middle cerebral artery dopplerography (evaluation of left ventricular hypertrophy (LVH), LV remodeling type, common carotid artery (CCA) intima-media thickness (IMT)), brachial artery (BA) reactive hyperemia test, coronary angiography, and C protein level measurement.

Results. CA and CorA atherosclerosis was observed in more than 50 % of AH patients, significantly more often than in controls. CA atherosclerosis was associated with IMT ($r=0,61$), LVH (0,34) and blood flow velocity in the middle cerebral artery ($r=-0,32$); CorA atherosclerosis – with IMT ($r=0,55$), LVH ($r=0,45$), LV posterior wall thickness ($r=0,43$), concentric LV geometry ($r=0,28$), C protein ($r=-0,29$) and impaired relaxation in BA reactive hyperemia test ($r=0,31$).

Conclusion. LVH and increased IMT are common surrogate markers of systemic atherosclerotic process. CorA atherosclerosis was associated with concentric LV geometry and endothelial dysfunction, CA atherosclerosis – with reduced cerebral blood flow.

Key words: Left ventricular hypertrophy, vascular wall thickness, atherosclerosis, remodelling.

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистый континуум предполагает непрерывную цепь взаимодействия его составляющих, среди которых можно выделить «традиционные» и «новые» факторы риска (ФР), ремоделирование сердечно-сосудистой системы (ССС), присоединение атеросклеротического процесса, вначале клинически бессимптомного, затем проявляющегося нефатальными и фатальными осложнениями [1]. Поступательность процесса обеспечивается взаимодействием его вертикальных составляющих путем сложных межуровневых связей «дефект клеточных мембран — сердечно-сосудистое ремоделирование — декомпенсация в виде атеросклероза и функциональной недостаточности» [2-6]. В качестве отправных точек сердечно-сосудистого континуума выступают ФР, в качестве конечных — осложнения атеросклероза и гипертонического повреждения ССС. Сердечно-сосудистая дисфункция и бессимптомный атеросклеротический процесс являются промежуточными звеньями, которые вмешиваются в течение патологического процесса и выступают в качестве суррогатных маркеров неблагоприятного исхода [7, 8].

Цель исследования — выявить связь процессов сердечно-сосудистого ремоделирования, эндотелиального гемостаза и атеросклеротического поражения сосудистой стенки сонных (СА) и коронарных артерий (КА) в условиях повышенного системного артериального давления (АД).

Материал и методы

Проведено когортное, контролируемое, клинико-инструментальное и лабораторное исследование 395 работников промышленного предприятия г.Челябинска в возрасте 40-59 лет, из которых 320 составили основную группу (ОГ) — пациенты с выявленным на периодическом медицинском осмотре двукратным в течение месяца повышением АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., из них 145 мужчин, 175 женщин; 75 практически здоровых (35 мужчин, 45

женщин) вошли в группу контроля (ГК). Критерии исключения из исследования: гипертоническая болезнь III стадии, АГ III степени (ст.), сахарный диабет, наличие хронических сопутствующих заболеваний, симптоматическая АГ, нарушения ритма сердца кроме редкой желудочковой экстрасистолы. Средний возраст в ОГ составил $51,2 \pm 4,7$ года, включенных в ГК — $50,8 \pm 4,5$ лет.

Клиническое исследование было стандартным и проводилось с целью верификации АГ и ее степени, выявления критериев исключения из исследования и ФР сердечно-сосудистых осложнений. Для оценки нарушений в системе протеина С применяли набор реактивов фирмы «Технология-Стандарт». О нарушениях в системе протеина С судили на основании нормализованного отношения $НО < 0,7$. Ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца и сосудов проводилось на сканере ACUSON ASPEN датчиками 2,0-10,5 мГц. Измерялись толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗС ЛЖ), его размеров в систолу и диастолу (КДР, КСР), вычисление индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины задней стенки (2ТЗС/КДР) ЛЖ с выделением типа геометрии ЛЖ.

Измерение толщины интимы-меди (ТИМ) СА проводилось по методу Poli A и Tremoli E 1991 в общей СА (ОСА), на ее дальней стенке, на 2 см проксимальнее бифуркации СА. При визуализации атеросклеротической бляшки (АБ) измерялся процент стеноза.

Пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии (ПА) выполняли по методу Celermajer DS в модификации Ивановой О.В. 1998. Вычислялись: Δd — прирост диаметра ПА в % на 1 минуте после пробы, ΔV — прирост максимальной скорости кровотока в ПА в % на 1 мин после пробы, Δt — прирост напряжения сдвига на эндотелии ПА в % на 1 мин после пробы, t восстановления, мин — время восстановления кровотока. При УЗ доплерографии (УЗДГ) среднемозговых артерий измерялись максимальная и минимальная пиковые скорости кровотока (V_{max} и V_{min}) и вычислялся индекс резистентности (IR) по результатам 6 измерений с двух сторон.

Ангиографическое исследование КА (КАГ) по методу Judkins M 1967 выполнено у 75 пациентов с АГ и у 23 человек из ГК с оценкой по Ю.С. Петросяну-Л.С. Зиндерману.

Таблица 1

Структурно-функциональные показатели сердца и атеросклероз СА у пациентов с АГ

	Атеросклероз СА + (n=170)	Атеросклероза СА – (n=150)	p
ИММЛЖ, г/м ²	167,1 $\pm$ 37,6	159,4 $\pm$ 41,4	<0,05
КДР, мм	47,5 $\pm$ 7,8	48,7 $\pm$ 9,4	>0,05
ТЗС, мм	11,3 $\pm$ 3,1	10,6 $\pm$ 3,5	>0,05
2ТЗС/КДР	0,71 $\pm$ 0,18	0,74 $\pm$ 0,19	>0,05
ТИМ, мм	0,98 $\pm$ 0,17	0,81 $\pm$ 0,15	<0,01
Функция эндотелия			
Δd , %	-0,02 $\pm$ 0,06	0,04 $\pm$ 0,05	>0,05
ΔV , %	0,25 $\pm$ 0,48	0,22 $\pm$ 0,21	>0,05
Δt , %	0,17 $\pm$ 0,34	0,18 $\pm$ 0,27	>0,05
Протеин С, ед.	0,79 $\pm$ 0,06	0,75 $\pm$ 0,15	>0,05
Кровоток в среднемозговых артериях			
– V max, см/с	63,1 $\pm$ 11,5	67,8 $\pm$ 15,4	<0,05
– IR	0,64 $\pm$ 0,20	0,66 $\pm$ 0,18	>0,05

Примечание: p — достоверность по t-тесту либо по критерию Манна-Уитни.

Таблица 2

Показатели структурно-функционального состояния миокарда и сосудов у пациентов с АГ в зависимости от состояния коронарных артерий.

показатели	Коронаро-атеросклероз + (n=40)	Коронаро-атеросклероз – (n=35)	p
ИММЛЖ, г/м ²	169,3±41,6	155,1±35,1	<0,05
КДР, мм	49,1±5,0	49,5±7,1	>0,05
ТЗС, мм	11,4±1,8	10,2±2,5	<0,05
2ТЗС/КДР	0,49±0,19	0,38±0,11	<0,05
ТИМ, мм	0,99±0,15	0,86±0,19	<0,05
функция эндотелия			
Δd, %	-0,01±0,07	0,05±0,1	>0,05
ΔV, %	0,32±0,21	0,17±0,24	>0,05
Δt, %	0,32±0,21	0,12±0,29	<0,05
кровоток в среднемозговых артериях			
– V max, см/с	65,5±10,3	66,7±18,1	>0,05
– IR	0,48±0,14	0,43±0,15	>0,05
Протеин С, ед.	0,70±0,03	0,84±0,05	<0,05

Примечание: p – достоверность по t-тесту либо по критерию Манна-Уитни.

При статистической обработке полученных результатов использован стандартный пакет программ SPSS13 и EXEL5. Для оценки различий непрерывных показателей применяли критерий Стьюдента t или непараметрический U-критерий Манна-Уитни в зависимости от типа распределения; для оценки связи между явлениями – ранговый коэффициент Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По данным КАГ и УЗИ СА ту или иную степень атеросклеротического стеноза имели ~ 50% пациентов. У больных, включенных в исследование, не было выявленных клинических признаков поражения СА и сосудов головного мозга, что подтверждалось осмотром невропатолога. У 46% (n=150) пациентов АБ в СА отсутствовали. У 42% атеросклеротическое поражение СА представлено единичными и множественными мелкими незначимыми АБ со стенозом <50%. У 1% (n=4) пациентов атеросклеротический процесс в СА был выражен значительно, АБ имели гемодинамическую значимость; в связи с чем выставлены показания к оперативному лечению. Таким образом, АБ в изучаемой группе встречались более чем у половины пациентов (54%), однако гемодинамически значимые стенозы являлись редкой УЗ находкой. В ГК АБ отмечены в 30% случаев ($\chi^2=4,6$) и были представлены мелкими единичными и множественными АБ со стенозом < 10%, как и в ОГ. Таким образом, АГ меняет структуру артериальной стенки, что приводит к более частому развитию атеросклероза СА, однако у пациентов с АГ I-II ст. редко сопровождается гемодинамически значимыми нарушениями. В таблице 1 приведены данные о морфофункциональном состоянии миокарда и сосудов у пациентов с разным состоянием СА.

Степень выраженности атеросклеротического стеноза СА ассоциирована с гипертрофией ЛЖ (ПЛЖ) без разделения на типы геометрии, толщи-

ной сосудистой стенки и снижением кровотока в среднемозговых артериях. Ассоциация степени выраженности атеросклероза СА и возможных “кандидатов на роль” его суррогатных маркеров была вычислена методом Спирмена. Результаты представлены на рисунке 1.

Сильная корреляционная связь была обнаружена с ТИМ ($r=0,61$), связь средней силы – с ГЛЖ ($r=0,34$) и скоростью кровотока в среднемозговых артериях ($r=-0,32$). Связь с остальными изучаемыми показателями оставалась слабой.

У 75 пациентов с АГ выполнена КАГ. В ГК аналогичное исследование проведено в 23 случаях, ни в одном из них признаков гемодинамических стенозов не было. У 5 из 23 практически здоровых лиц обнаружены единичные стенозы КА <30%. Для оценки тяжести коронароатеросклероза применяли систему оценки в баллах по классификации Ю.С.Петросяна и Л.С.Зингермана. У 35 (48%) пациентов просвет КА был не изменен, у 23 (30%) зарегистрирована 1 степень, у 10 (13,3%) – 2 степень, у 7 (4%) – 3 степень поражения КА; поражения 4 степени (окклюзия) отсутствовали. У 17 больных стеноз был > 50%, что позволило выставить показания к оперативной коррекции. Таким образом, у пациентов с АГ без клинических признаков ишемической болезни сердца атеросклероз КА встречается в 52% случаев, из которых почти половина (42%) приходится на гемодинамически значимые стенозы. У больных АГ интактные КА обнаружены в 48% случаях, что достоверно реже, чем в ГК ($\chi^2=4,5$). Гемодинамически значимые стенозы КА > 50% были характерны только для пациентов с АГ. По результатам КАГ среди мужчин с АГ выделено две группы – без признаков сужения КА (n=35) и с наличием сужения (n=40). В таблице 2 приведены показатели ремоделирования



Рис. 1 Корреляционные связи атеросклероза СА и процессов сердечно-сосудистого ремоделирования.

сердца и сосудов у пациентов с АГ в зависимости от наличия коронароатеросклероза.

Ассоциация степени выраженности коронароатеросклероза и возможных "кандидатов на роль" его суррогатных маркеров была вычислена методом Спирмена. Результаты представлены на рисунке 2. Самая сильная корреляционная связь была обнаружена с ТИМ (r=0,55, p<0,001), ГЛЖ (r=0,45), ТЗС (r=0,43). Связь средней силы была с ТЗС/КДР (r=0,28), протеином С (r=-0,29) и Δt (r=0,31). В качестве суррогатных маркеров атеросклероза КА у пациентов с АГ выступали ГЛЖ, концентрический тип ремоделирования, утолщение сосудистой стенки, нарушение релаксации ПА, снижение гемостатической функции эндотелия.

По степени отражения процессов ремоделирования сердца и сосудов можно судить о выраженности изменений коронарного кровотока. ТИМ СА является самым надежным маркером атеросклероза, по крайней мере, двух локализаций. Возможно, что ГЛЖ служит не столько независимым ФР нарушений мозгового кровообращения, сколько маркером его развития, ассоциируясь с увеличением ТИМ, нарушением гемостатической функции эндотелия, формированием АБ [8-11]. С

методологической точки зрения процесс измерения ММЛЖ является наиболее стандартизированным, поэтому ГЛЖ выступает в качестве ФР (а фактически, наверное, суррогатного маркера) атеросклеротических осложнений у больных АГ. Единство механизмов поражения сердца и сосудов предполагает развитие в конечном итоге ГЛЖ (по концентрическому типу), утолщение сосудистой стенки и нарушение функциональной способности эндотелия [3,12]. Последняя проявляется нарушением релаксации ПА, почечного и мозгового кровотоков [13,14]. Параллельно у пациентов с АГ начинаются процессы атерогенеза, чему способствует травматизация сосудистой стенки на фоне высокого АД, развитие воспалительной реакции как патогенетической составляющей дисфункции эндотелия, утолщение сосудистой стенки с нарушением барьерной функции слоя интима-медиа [15-17]. Постоянно пересекающееся существование локального (атеросклероз) и генерализованного (утолщение и дисфункция сосудистой стенки) процессов приводит к выводу: один процесс является маркером другого. Наличие АГ, той или иной комбинации ФР свидетельствуют о вероятности развития атеросклероза, поражение органов-ми-

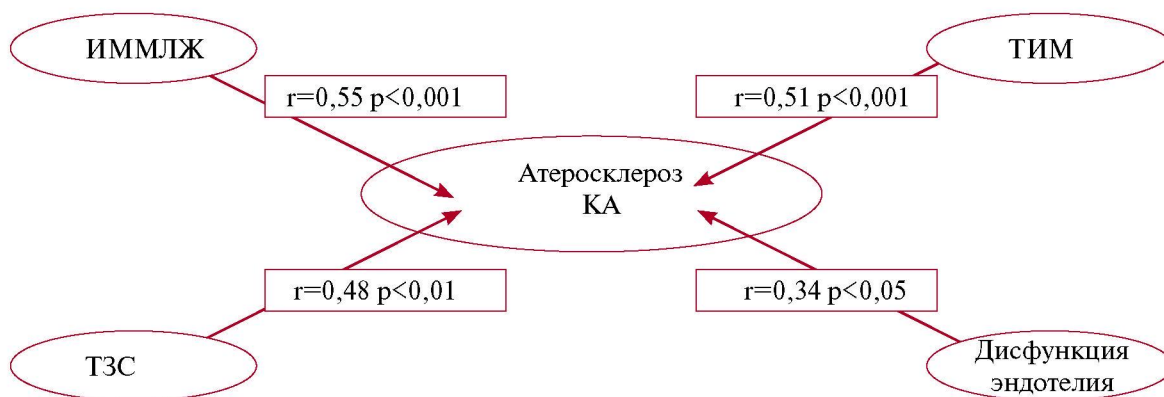


Рис. 2 Корреляционные связи атеросклероза КА и процессов сердечно-сосудистого ремоделирования.

шений (в первую очередь ТИМ) — о факте существования атеросклероза.

Таким образом, сердечно-сосудистое ремоделирование у больного является поступательным процессом, охватывающим функциональные нарушения, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки, нарушения кровотока в органах-мишенях, локальные атеросклеротические сосудистые стенозы. Процессы ГЛЖ, утолщения сосудистой

стенки объединены в патогенетическом механизме формирования осложнений “гипертонического сердца” и определяют, в качестве суррогатных маркеров атеросклероза СА и КА, прогноз больных АГ. Наличие атеросклероза СА дополнительно ассоциировано со снижением кровотока в среднемозговых артериях. Нарушенная функция эндотелия сопровождается развитием коронароатеросклероза.

Литература

1. Braunwald E. Heart disease, 5th ed. W.B.: Saunders company 1997; 165.
2. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца Москва «Наука» 1993; 150 с.
3. Хаяутин В.М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни. Кардиология 1996; 7: 27-35.
4. Постнов Ю.В. К истокам первичной гипертензии — подход с позиций биоэнергетики. Кардиология 1998; 12: 41-8.
5. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности. Тер архив 1994; 9: 3-7.
6. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. Am J Physiol 1982; 62: 347-504.
7. Temple RJ. A regulatory authority's opinion about surrogate endpoints In: Ed. Nimmo WS, Tucker GT. Clinical measurements in drug evaluation. N.Y., J.Wiley 1995; 139.
8. Hansson L. Evaluation of endpoints in hypertension. Blood Pressure 1997; 6(Suppl 2): 76-80.
9. Багмет А.Д. Ремоделирование сосудов и апоптоз в норме и при патологии. Кардиология 2002; 3: 83-6.
10. Искендеров Б. Г., Шибаева Т. М., Минкин. А. А., Богданова С. Р. Оценка коронарного резерва у больных гипертонической болезнью в зависимости от геометрии левого желудочка. Кардиология 2005;1: 6-10.
11. Celemajer DS, Sorensen KE, Gook VV, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-5.
12. De Simone G, Palmieri V. Left ventricular hypertrophy in hypertension as a predictor of coronary events: relation to geometry. Curr Opin Nephrol Hypertens 2002; 11(2): 215-20.
13. Толпыгина С.Н., Ощепкова Е.В., Варвкин Ю.Я. Мозговой кровоток при артериальной гипертензии. Кардиология 2001; 4: 71-7.
14. Хамасуридзе И.С., Лелюк С.Э., Карпочев М.В., Лелюк В.Г. Ультразвуковое исследование цереброваскулярной реактивности в оптимизации терапии артериальной гипертензии. Ультразвук функций диагн 2003; 1: 103-10.
15. Bots ML, Nikitin Y, Salonen JT, et al. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. J Epid Com Health 2002; 56: i8-13.
16. Elliott HL. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: risk factor, risk marker, or surrogate end point? J Cardiovasc Pharmacol 1998; 32(Suppl 3): 74-7.
17. Sun Y, Lin CH, Lu CJ, et al. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. Atherosclerosis 2002; 164: 89-94.

Поступила 10/07-2008