

На правах рукописи

ЗАИРОВА АЛСУ РАФХАТОВНА

РАЗРАБОТКА НОВЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ВАЗОМОТОРНОЙ
ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА
ВАЗОМОТОРНОЙ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО
ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ I СТЕПЕНИ

14.00.06 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2009

Работа выполнена в Отделе новых методов диагностики и Лаборатории профилактики АГ НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ и СР РФ

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

профессор

Ощепкова Елена Владимировна

доктор биологических наук,

профессор

Рогоза Анатолий Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,

профессор

Чазова Ирина Евгеньевна

доктор медицинских наук,

профессор

Небиеридзе Давид Васильевич

Ведущая организация:

ГОУ ВПО Московская Медицинская Академия им. И.М.Сеченова

Минздравсоцразвития РФ

Защита состоится 15.10. 2009г. в 13-30 на заседании диссертационного совета Д 208.073.04 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздравсоцразвития РФ (121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15 а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «РКНПК» Минздравсоцразвития РФ

Автореферат разослан _____ 2009г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Т.Ю.Полевая

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Дисфункция эндотелия (ДЭ) в настоящее время рассматривается как один из основных патогенетических механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). ДЭ проявляется нарушением нейрогуморальной регуляции тонуса сосудов, их ремоделированием, активизацией процессов тромбогенеза и воспаления в сосудистой стенке (Luscher T.F. 1995, 2000; Kaplan N. M.2006; Петрищев Н.Н. 2003). Эндотелий является терапевтической мишенью при лечении ССЗ (Anderson T.J. 1999; Карпов Ю.А. 2002; Небиеридзе Д.В. 2005)

В последние годы наиболее широко используемым инструментальным методом оценки вазомоторной функции эндотелия (ВФЭ) является изучение поток-зависимой дилатации плечевой артерии (ПЗВД) в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией (ПРГ) с помощью ультразвука (УЗ) высокого разрешения (Celermajer D.S.,1992). В основе метода – механочувствительность эндотелия, в норме вызывающая расширение артерии при повышении в ней скорости тока крови (Rodbard S., 1956; Хаютин В.М., Рогоза А.Н. и др.,1987). Метод неинвазивен и хорошо зарекомендовал себя в различных исследованиях (Corretti M.C.,. Anderson T.J., Benjamin E. J. 2002; Vots M. et al. 2005; Балахонова Т.В. 2002). Однако, имеются определённые ограничения: необходимость дорогостоящей УЗ аппаратуры экспертного класса, высококвалифицированных специалистов, большая трудоёмкость, что делает возможным использование метода лишь в научных центрах в исследовательских целях.

Необходимость доступных для широкого применения новых методов оценки ВФЭ определяет активный поиск по их разработке. Предлагаемые как отечественными, так и зарубежными авторами новые методы базируются в основном на контурном анализе пульсовой волны (Hayward C.S., 2002; Bonetti P.O., 2004; Лебедев П.А., 2004; Парфенов А. С. 2007) или изучении

скорости пульсовой волны (СПВ) (Илюхин. О.В., 2005; Naka K.K.,2006) при проведении различных эндотелийстимулирующих проб. Однако точность новых методов, их чувствительность и специфичность не изучены. Ведущими специалистами подчёркивается, что отсутствует оптимальная методология изучения различных аспектов ДЭ, включая диагностические критерии, не разработаны условия стандартизации проведения исследований (Deanfield J. et al., 2005).

Артериальная гипертония (АГ) была и остаётся одним из основных актуальных вопросов кардиологии. За последние годы по ряду причин АГ приобрела характер эпидемии (Чазова И.Е. 2007). Малосимптомность течения АГ, поздняя диагностика ограничивают возможность эффективной профилактики ССО. Вопросы ранней диагностики и адекватного своевременного лечения АГ являются приоритетными (Ощепкова Е.В.,2005)

Многочисленные исследования подтвердили взаимосвязь АГ и ДЭ. Однако, вопросы причинно-следственных взаимоотношений остаются недостаточно изученными. Представляется важным изучение ВФЭ, а также факторов риска ДЭ у молодых лиц с АГ на ранних стадиях заболевания. Показано, что у молодых лиц ДЭ может быть обратимой под влиянием различных медикаментозных (Anderson T. J.,1999; Luscher T.F.,2000) и немедикаментозных воздействий (Celermajer D.S.,1992; Clarkson P. et al,1999), что особенно подчёркивает актуальность раннего выявления ДЭ для своевременной её коррекции.

Отсутствие доступных для широкого применения адекватных методов оценки ВФЭ, а также недостаточная изученность состояния ВФЭ и её взаимосвязи с факторами риска ДЭ у молодых лиц с начальными стадиями АГ предопределила необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Разработка новых инструментальных методов оценки вазомоторной функции эндотелия и изучение факторов риска вазомоторной дисфункции эндотелия у лиц молодого возраста с АГ I степени.

Задачи исследования

1. Разработать новый метод оценки ВФЭ с регистрацией СПВ в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией (ПРГ).
2. Разработать новый метод оценки ВФЭ с регистрацией реографических показателей (пульсовое кровенаполнение, сосудистый тонус) в пробе с ПРГ.
3. Провести сопоставление результатов оценки ВФЭ новыми методами с результатами УЗ исследования по методике D. S. Celermajer.
4. Изучить состояние ВФЭ у лиц молодого возраста с АГ I степени УЗ методом и новыми методами.
5. Изучить взаимосвязь ВФЭ с факторами риска ССЗ и состоянием органов-мишеней у лиц молодого возраста с АГ I степени.
6. Изучить факторы риска нарушения ВФЭ у лиц молодого возраста с АГ I степени.

Научная новизна

Разработаны два новых метода оценки ВФЭ - регистрация в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией скорости пульсовой волны плечевой артерии при объёмной сфигмографии и пульсового кровенаполнения кисти при реовазографии.

Разработаны диагностические критерии нарушения ВФЭ для новых методов. Изучена и показана их хорошая воспроизводимость. Показана высокая степень совпадения результатов оценки ВФЭ УЗ методом и новыми методами. Определена чувствительность и специфичность новых методов в выявлении дисфункции эндотелия.

Изучены факторы риска нарушения ВФЭ у мужчин молодого возраста с АГ I степени. Выявлена взаимосвязь ДЭ с курением, отягощённой наследственностью по ранним ССЗ, повышением уровня ХС-ЛПНП и структурно- функциональными особенностями эритроцитов.

Разработана логистическая модель, позволяющая по совокупности факторов риска ССЗ прогнозировать нарушение ВФЭ у молодых мужчин с АГ I степени.

Практическая значимость

Разработанные новые методы оценки ВФЭ могут быть рекомендованы к широкому использованию в амбулаторных условиях.

Выявленная высокая частота нарушения ВФЭ (51%) и высокий суммарный сердечно-сосудистый риск (в 82% случаев) у мужчин 20-40 лет с АГ I ст. свидетельствуют о необходимости активного врачебного контроля и лечения этой категории пациентов с использованием антигипертензивных средств с доказанным свойством улучшать функцию эндотелия.

Разработанная логистическая модель позволяет по совокупности факторов риска ДЭ (курение, отягощённая наследственность по ранним ССЗ и повышение уровня ХС-ЛПНП) прогнозировать нарушение ВФЭ у молодых мужчин с АГ I степени.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику научной работы Отдела новых методов диагностики и Лаборатории профилактики АГ НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ «РКНПК» Минздравсоцразвития РФ.

Апробация диссертации

состоялась 27 апреля 2009 г. на межотделенческой конференции НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ «РКНПК» Минздравсоцразвития РФ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ. Основные положения работы неоднократно докладывались на Всероссийских научно-практических конференциях - «Прогресс кардиологии и снижение сердечно-сосудистой смертности в России» (2008г) и «Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертонии» (2008г.), Российских национальных конгрессах кардиологов (2007г., 2008 г.), а также были представлены на Международных конференциях Европейского общества по гипертензии (Милан, 2007г.; Берлин, 2008г.)

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 222 работы отечественных и зарубежных авторов. Работа содержит 17 таблиц и 32 рисунка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Отделе новых методов диагностики и Лаборатории профилактики АГ НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ «РКНПК» Минздравсоцразвития РФ, в городских поликлиниках № 22 и №88 Юго-Западного округа г.Москвы.

Группы обследованных

На первом этапе работы в целях разработки новых методов была сформирована широкая группа из лиц как с потенциально нормальной, так и с нарушенной ВФЭ (здоровые мужчины 20-40 лет и больные АГ I-III ст. 20-72 лет). На втором этапе проводилась клиническая апробация новых методов в группе мужчин 20-40 лет с АГ I ст. Отбор больных АГ проводился при проведении диспансерных и профилактических медицинских осмотров. Критериями исключения явились: ИБС, инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе; мерцательная аритмия и другие нарушения ритма сердца и проводимости; ХСН; заболевания периферических сосудов; острые воспалительные заболевания; тяжёлые хронические заболевания (онкология, сахарный диабет и др.).

Всего обследовано 140 человек, из них: 34 - больные АГ I-III ст. (жен.-19, муж.-15) 41-72 лет, средний возраст $58,3 \pm 1,3$ лет (САД/ДАД = $159,6 \pm 2,9 / 96,8 \pm 1,6$ мм рт.ст.); 76 - больные АГ I ст. мужчины 20-40 лет, средний возраст $30,4 \pm 0,7$ лет (САД/ДАД = $149,6 \pm 0,9 / 93,9 \pm 0,9$ мм рт.ст.); 30 - практически здоровые мужчины 20-40 лет, средний возраст $28,3 \pm 0,9$ лет с нормальным АД (САД/ДАД = $125,4 \pm 1,1 / 76,2 \pm 1,0$ мм рт.ст.) - группа контроля.

Методы исследования

Обследование всех лиц проводилось в соответствии с Российскими национальными рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии» (2004, 2008 гг.). У преобладающего большинства больных АГ, обследованных по стандартной двухэтапной схеме (Арабидзе Г.Г., 1996) была диагностирована ГБ.

Общеклинические методы исследования

Всем проведено общеклиническое обследование, включавшее в себя опрос с выявлением факторов риска ССЗ, осмотр, антропометрические измерения, врачебное физикальное обследование, общий и биохимический анализы крови, ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях с использованием аппарата MAC 1200 ST (GE Medical Systems, США).

Дополнительные методы исследования

Проведены всем лицам, включённым в исследование:

1. Объёмная сфигмография на осциллометрическом аппарате VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и СПВ на участке «плечо-лодыжка», как показателя жёсткости (ригидности) магистральных артерий.
2. Оценка ВФЭ УЗ методом при помощи аппарата экспертного класса Vivid 7, (GE Medical Systems, США), с использованием линейного датчика M 12L по методике Celermajer D.S. Оценка ВФЭ проводилась по показателю ПЗВД = $(D_{\text{макс.}} - D_{\text{исх.}}) / D_{\text{исх.}} \times 100\%$, где D макс. - максимальный диаметр плечевой артерии, измеряемый на 55-65 и 85-95-й секундах постокклюзионной РГ, D исх. - исходный диаметр плечевой артерии. Нормальная ВФЭ диагностировалась при значении ПЗВД $\geq 6\%$.
3. Оценка ВФЭ новым методом - регистрацией СПВ в пробе с постокклюзионной РГ (аппарат VaSera VS-1000, Fukuda Denshi, Япония).
4. Оценка ВФЭ новым методом - регистрацией реографических показателей пульсового кровенаполнения и сосудистого тонуса в пробе с постокклюзионной РГ (компьютеризированный реограф-полианализатор

РГПА-6/12 с программным обеспечением «РЕАН-ПОЛИ», НПКФ «Медиком МТД», г. Таганрог).

Дополнительно мужчинам 20-40 лет с АГ I ст. были проведены:

1. СМАД с использованием аппарата VpLab (ООО «Пётр Телегин», г. Нижний Новгород) согласно рекомендациям РКНПК (Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., 2005).
2. ЭХО-КГ по протоколу ASE (аппарат Vivid 7, GE Medical Systems, США), с использованием датчика M 3S. Расчёт массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) проводился по модифицированной формуле ASE: $ММЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times ((КДР + ТМЖП + ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3)] + 0,6 г$. Для диагностики ГЛЖ рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле: $ИММЛЖ = ММЛЖ / ППТ \text{ идеал.}$, где ППТ идеал. - площадь поверхности тела идеальной фигуры соответствующего роста. Вычислялась относительная толщина стенок левого желудочка (ОТС ЛЖ) по формуле: $ОТС \text{ ЛЖ} = 2 \times ТЗСЛЖ / КДР$. За «норму» было принято сочетание $ИММЛЖ \leq 115 г/м^2$ и $ОТС \text{ ЛЖ} \leq 0,42$ (Саидова М.А., Салтыкова М.М., 2008).
3. УЗИ брахиоцефальных артерий (аппараты ACUSON 128 XP 10, линейный датчик 7 МГц и Vivid 7, датчик M 12 L). При выявлении атеросклеротических бляшек (АСБ) проводилась их качественная и количественная оценка. ТИМ рассчитывалась на рабочей станции MultiVox в дистальной трети (1-2 см) ОСА справа и слева (при анализе учитывалось максимальное из двух значений). В качестве пороговой величины ТИМ для изучаемого контингента было принято значение 0,7 мм. (Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., 2008)
4. УЗИ почек и почечных сосудов (аппараты EnVisor, Philips, датчик С 2-5 и Vivid 7, GE Medical Systems, датчик С 3-5).
5. Анкетирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS.

Статистические методы исследования

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистических программ Medcalc и Statistica 6,0.

Среднегрупповые значения представлены в виде $M \pm SE$. Межгрупповые отличия рассчитывались по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Достоверными, статистически значимыми считались отличия при значении $p < 0,05$. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий в частоте «событий» использовали точный критерий Фишера. При изучении взаимосвязей рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. При анализе чувствительности и специфичности разработанных новых методов применён метод расчёта операционных характеристик – «ROC анализ». При оценке воспроизводимости результатов новых методов (степени совпадения заключений повторных исследований) использовался расчёт индекса «К» (Карра). Для определения значимости совокупности факторов риска ССЗ в нарушении ВФЭ проведён логистический регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка новых методов оценки вазомоторной функции эндотелия

Оценка ВФЭ новыми методами проводилась утром натощак при исключении курения, приёма лекарственных препаратов и через 20-30 минут отдыха после исследования ВФЭ традиционным УЗ методом.

Разработка метода оценки ВФЭ с регистрацией СПВ в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией

Протокол исследования:

1. Манжеты сфигмографа (VaSera VS-1000, Fukuda Denshi, Япония) накладывали на 4 конечности и проводили объёмную сфигмографию.
2. Меняли положение манжет: плечевые манжеты накладывали максимально высоко, а лодыжечные накладывали на предплечья. Измеряли расстояние от верхнего края плечевой манжеты до верхнего края манжеты на предплечье.
3. Накладывали окклюзионную манжету справа на уровне нижней трети предплечья (рис.1.)
4. В течение 5 минут трижды проводили регистрацию исходных значений СПВ в плечевой артерии.

5. В окклюзионную манжету на 5 минут нагнетали давление, превышающее САД на 40-50 мм рт.ст.

6. Проводили резкую декомпрессию и регистрировали значения СПВ в течение последующих пяти минут (5 измерений).

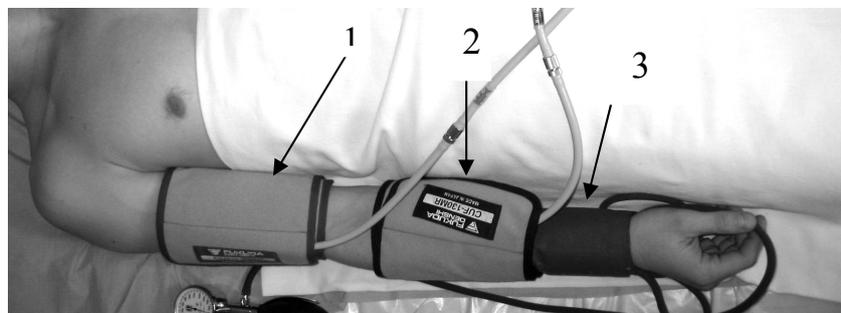


Рис.1. Оценка ВФЭ методом регистрации СПВ в пробе с постокклюзионной РГ. 1-2- манжеты для регистрации сфигмограмм, 3-окклюзионная манжета

Анализ сфигмограмм показал, что в течение первой минуты периода постокклюзионной РГ практически у всех обследованных происходило снижение СПВ на участке «плечо-предплечье», но в последующем у лиц с нормальной ВФЭ (по данным УЗ метода) это снижение сохранялось, а у лиц с нарушенной ВФЭ СПВ начинала возрастать и превосходила исходные значения (рис.2).

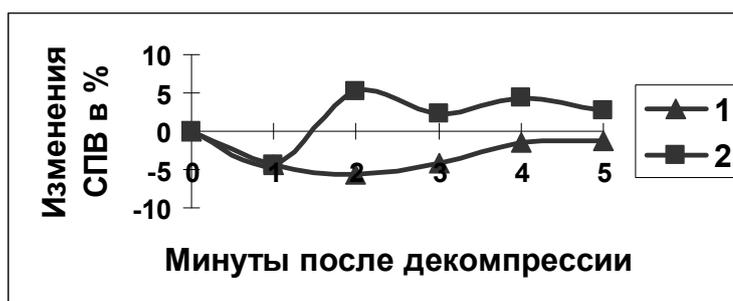


Рис. 2. Среднегрупповые изменения СПВ в периоде РГ при нормальной (1) и нарушенной (2) ВФЭ (в %).

Оценка ВФЭ производилась по показателю $\Delta \text{СПВ}\% = (\text{СПВ исх.} - \text{СПВ миним. 2-3 мин.}) / \text{СПВ исх.} \times 100\%$, где СПВ исх.- исходная СПВ (медиана их трёх значений), СПВ миним. 2-3 мин. - минимальное значение СПВ на 2-й-3-й минутах РГ.

Для сопоставления двух методов оценки ВФЭ проведён линейный регрессионный анализ взаимосвязи величин ПЗВД (УЗ метод) и Δ СПВ% (новый метод). Выявлена положительная высокодостоверная корреляционная связь ПЗВД и Δ СПВ% (рис.3.).

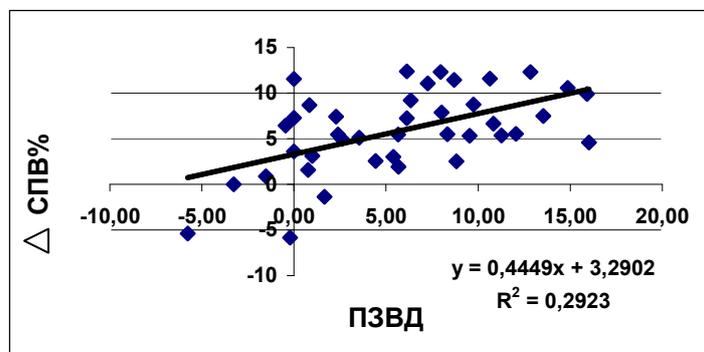


Рис.3. Корреляция значений ПЗВД и Δ СПВ% : $r=0,54$, $p=0,0003$

Для определения «пороговых» значений Δ СПВ%, указывающих на нарушение ВФЭ применён метод расчета операционных характеристик (рис.4). Оптимальное значение «точки разделения» для выявления с максимальной точностью нарушения ВФЭ составило Δ СПВ% < 5,1%. При этом чувствительность и специфичность нового метода составили 65% и 90% соответственно.

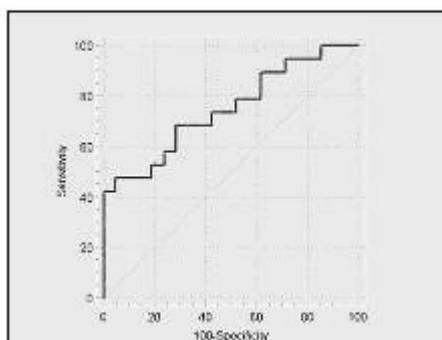


Рис.4. Чувствительность и специфичность нового метода оценки ВФЭ. Площадь под ROC кривой равна 0,84.

Для увеличения чувствительности метода в качестве значения величины «точки разделения» необходимо использовать критерий Δ СПВ% < 7,4%. При этом чувствительность и специфичность составляют 90% и 60% соответственно.

Воспроизводимость нового метода изучена у 11 человек, которым оценка ВФЭ проводилась дважды с интервалом 15-20 минут. Воспроизводимость заключения о наличии нарушения ВФЭ оценивали по «коэффициенту К» (Карра). Он составил 1,0; что свидетельствует о полном совпадении заключений при повторных исследованиях.

На втором этапе новый метод клинически апробирован в группе мужчин 20-40 лет с АГ I ст. (n=70). При использовании в качестве критерия нарушения ВФЭ значения $\Delta\text{СПВ}\% < 5,1\%$ чувствительность нового метода составила 78% и специфичность 88%.

Разработка метода оценки ВФЭ с регистрацией реографических показателей пульсового кровенаполнения и сосудистого тонуса в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией

При разработке нового метода первоначально проводилась регистрация реовазограмм (РВГ) с трёх областей (плечо, кисть и пальцы).

Протокол исследования

1. На правую руку накладывали попарно электроды от реографа (РГПА-6/12 «РЕАН-ПОЛИ», НПКФ «Медиком МТД», г. Таганрог). На уровне плеч справа и слева закрепляли три ЭКГ электрода.
2. На уровне средней трети предплечья справа накладывали окклюзионную манжету (рис.5).

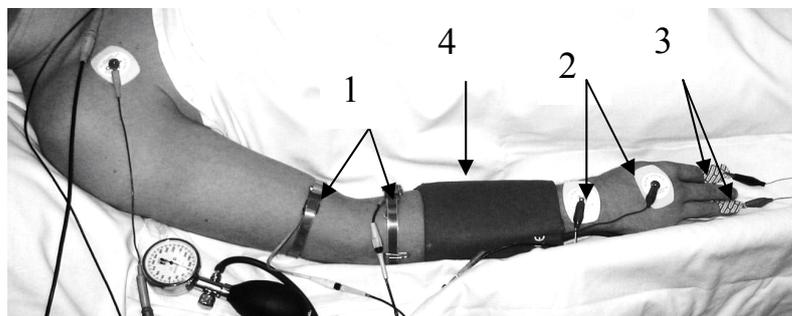
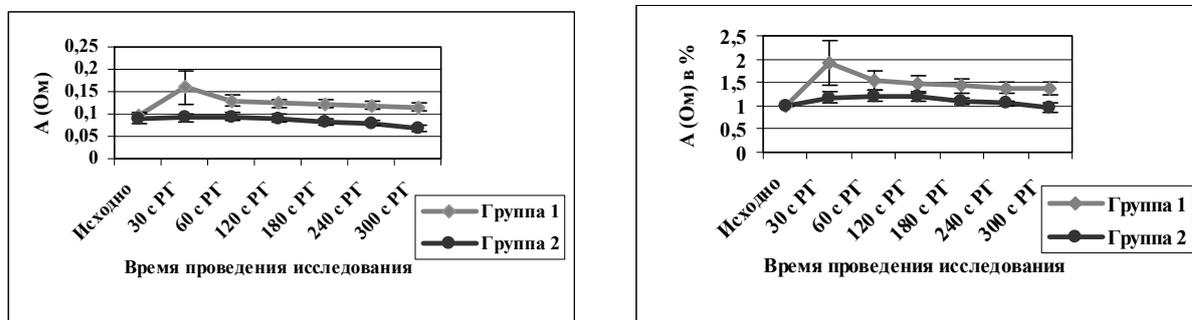


Рис.5. Оценка ВФЭ методом регистрации реографических показателей пульсового кровенаполнения и сосудистого тонуса в пробе с ПРГ. 1,2,3- электроды для регистрации РВГ. 4- окклюзионная манжета

3. Проводили регистрацию исходных реовазограмм в течение пяти минут.
- 4 В окклюзионную манжету на 5 минут нагнетали давление, превышающее САД на 40-50 мм рт.ст.
5. После резкой декомпрессии проводили регистрацию реовазограмм в течение пяти минут.

Анализ количественных показателей РВГ проводили на представительном участке РВГ в течение одной минуты исходного состояния и на всём пятиминутном периоде РГ. Все обследованные на данном этапе по данным УЗ метода были разделены на две основные группы: с нормальной ($ПЗВД \geq 6\%$) и с нарушенной ($ПЗВД < 6\%$) ВФЭ. Был проведён поиск наиболее информативных для оценки ВФЭ количественных показателей РВГ плеча, кисти и пальцев как в абсолютных, так и в относительных к исходному значениях. В результате в качестве оптимального показателя выбрана амплитуда основной реографической волны РВГ кисти - А (Ом) (рис.6).



(I)

(II)

Рис.6. Изменения А(Ом) кисти в абсолютных (I) и относительных (II) значениях в ходе пробы с РГ в группах с нормальной (1) и с нарушенной (2) ВФЭ.

У лиц с нормальной ВФЭ в периоде постокклюзионной РГ происходит увеличение А(Ом) как в абсолютных, так и в относительных к исходному значениях, в то время как при нарушении ВФЭ наблюдается тенденция к снижению абсолютного значения А(Ом), а в относительных цифрах изменений практически не наблюдается. Оптимальными критериями для оценки ВФЭ оказались расчётные индексы:

$\Delta A\%-1 = (A_{\text{ср.знач. 2-3 мин.}} - A_{\text{исх.}}) / A_{\text{исх.}} \times 100\%$

$\Delta A\%-2 = (A_{\text{ср.знач. 1-5 мин.}} - A_{\text{исх.}}) / A_{\text{исх.}} \times 100\%$,

где $A_{\text{исх.}}$ - исходное (среднее) значение амплитуды основной волны РВГ кисти, $A_{\text{ср.знач. 2-3 мин.}}$ - среднее значение амплитуды основной волны РВГ на 2-й и 3-й минуте РГ, $A_{\text{ср.знач. 1-5 мин.}}$ - среднее значение амплитуды основной волны РВГ в течение 5 минут постокклюзионной РГ. При ROC- анализе для показателя $\Delta A\%-1$ величина площади под ROC кривой составила 0,77. Оптимальное значение «точки разделения» для выявления с максимальной точностью нарушения ВФЭ оказалось $\Delta A\%-1 \leq 23,2\%$. Чувствительность и специфичность нового метода в выявлении ДЭ у молодых мужчин с АГ I ст. при сопоставлении с результатами УЗ метода составили 78% и 75% соответственно. Для показателя $\Delta A\%-2$ величина площади под ROC кривой составила 0,74. Оптимальное значение «точки разделения» для выявления с максимальной точностью нарушения ВФЭ оказалось $\Delta A\%-2 \leq 11,4\%$. Чувствительность и специфичность нового метода составили 55% и 90% соответственно. Воспроизводимость метода изучена у 12 человек. Коэффициент «К» для обоих критериев оказался равным 0,8; что трактуется как «очень хорошая степень совпадения» заключений при повторных исследованиях.

Оценка ВФЭ методом реовазографии в условиях городских поликлиник

Апробация метода проведена также на базе городских поликлиник №88 и №22 Юго-Западного округа г.Москвы. Обследовано 54 мужчины 20-40 лет с АГ I ст. Использованы реографы 4 РГ-2М (НПО «Экран») и компьютеризированный реограф Кредо- АТЕС (АТЕС Медика). При использовании критерия $\Delta A\%-1 \leq 23,2\%$ нарушение ВФЭ было выявлено у 57% (31/54) больных. Чувствительность и специфичность нового метода при сопоставлении с результатами УЗ метода составили 80% и 55% соответственно. При использовании критерия $\Delta A\%-2 \leq 11,4\%$ нарушение ВФЭ выявлено у 37% (20/54), чувствительность и

специфичность метода составили соответственно 65% и 88%. Продемонстрирована принципиальная возможность оценки ВФЭ в условиях городских поликлиник с использованием реографов различных моделей.

Вазомоторная функция эндотелия у молодых мужчин с АГ I ст. Взаимосвязь с факторами риска ССЗ и состоянием органов-мишеней.

Характеристика обследованных

Обследовано 76 мужчин 20-40 лет с АГ I ст. (средний возраст $30,4 \pm 0,7$ лет). Средний уровень САД/ДАД= $149,6 \pm 0,9/93,9 \pm 0,9$ мм рт.ст. Длительность АГ- от 1 года до 20 лет, в среднем $5,2 \pm 0,6$ лет. При оценке суммарного сердечно-сосудистого риска большинство обследованных лиц - 82% (62/76) были отнесены к категории высокого риска, 17% (13/76) – к среднему и лишь один - к низкому риску ССО.

Таблица 1

Категории риска у больных АГ I степени мужчин 20-40 лет

Показатели	Больные АГ 20-30 лет n=35			Больные АГ 31-40 лет n=41		
	Категории общего СС риска	Низкая n=1	Средняя n=9	Высокая n=25	Низкая n=0	Средняя n=4

Факторы риска ССЗ. Результаты лабораторных исследований.

Отягощённый семейный анамнез по ранним ССЗ выявлен у 66%, малоподвижный образ жизни у 40% и курение у 50% молодых мужчин с АГ I ст. У значительной части обследованных лиц были избыточная масса тела – 28% (21/76) и ожирение - 37% (28/76). Абдоминальное ожирение выявлено у 46%.

Анкетирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS продемонстрировало наличие у каждого третьего обследованного тревожно-депрессивного синдрома (36%).

Нарушение липидного обмена выявлено у 62% больных АГ (47/76). Повышение ОХС определялось у 49% (37/76), ХС - ЛПНП у 55% (42/76) и

ТГ у 29% (22/76); снижение содержания ХС- ЛПВП выявлено у 18% (14/76). У 37% (28/76) больных диагностирован метаболический синдром. Гипергликемия выявлена у 11% (8/76), гиперурикемия у 29% (22/76).

В анализах крови отмечена высокая частота изменений показателей «красной» крови в виде снижения средней концентрации гемоглобина в эритроците у 35% (19/54) и повышения коэффициента анизотропии эритроцитов у 37% (20/54).

Результаты инструментальных методов исследования. Состояние органов-мишеней (сердце, сосуды).

Результаты СМАД

АГ зарегистрирована по результатам СМАД у 74% обследованных (56/76), из них чаще всего наблюдалась систоло-диастолическая АГ в течение суток (в 38% случаев), изолированная систолическая АГ в дневное время (23%) и систоло-диастолическая АГ в дневное время (20%). Повышение вариабельности САД в дневное время наблюдалось у 13% обследованных. Нарушение суточного ритма АД типа «нондиппер» зарегистрировано у 15% больных, типа «найтпикер» у 3%. Повышенное снижение САД в ночное время наблюдалось у 21% - «овердипперы». У 8% (6/76) обследованных диагностирована «АГ белого халата».

Результаты ЭКГ

У 33% молодых мужчин с АГ I ст. (25/76) в покое регистрировалась синусовая брадикардия, синусовая тахикардия у 13% (10/76) и синусовая аритмия у 15% (11/76). У двоих обследованных из 76 (2,6%) выявлены вольтажные признаки ГЛЖ Соколова-Лайона.

Результаты ЭхоКГ

У 74% (56/76) обследованных мужчин 20-40 лет с АГ I ст. выявлена нормальная геометрия ЛЖ. ГЛЖ диагностирована у 15 больных (20%). Ремоделирование ЛЖ - у 20 больных (26%). Из них концентрическое ремоделирование миокарда у 6,5% (5/76), концентрическая гипертрофия миокарда у 5,3% (4/76), эксцентрическая гипертрофия у 14,5% (11/76).

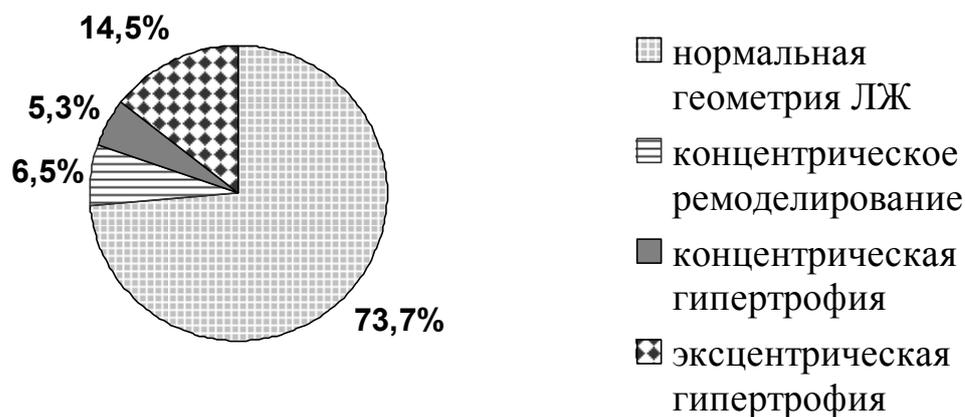


Рис. 7. Геометрия ЛЖ у мужчин 20-40 лет с АГ I степени.

Результаты исследования жёсткости магистральных артерий

Объёмная сфигмография выявила достоверно более высокие показатели СПВ на участке «плечо-лодыжка» у больных АГ в сравнении со здоровыми мужчинами того же возраста ($12,2 \pm 0,1$ м/с против $11,3 \pm 0,1$ м/с, $p=0,0001$). Повышение ригидности (СПВ выше возрастной нормы) выявлено у 59% (45/76) больных.

Результаты ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий

Атеросклеротические бляшки (АСБ) выявлены у 23 больных АГ (30%). ТИМ, превышающая норму выявлена у 22% больных (17/76). В целом изменения брахиоцефальных артерий в виде наличия АСБ и/или утолщения комплекса «интима-медиа» ОСА выявлены у 34% (26/76) мужчин 20-40 лет с АГ I степени.

Результаты ультразвукового исследования почек и почечных артерий

Ультразвуковое исследование выявило наличие дополнительных ультразвуковых теней (песок, камни) у 18 больных АГ (24%). Изменения чашечно-лоханочной системы (расширение, деформация) выявлены у 7 больных (9,2%). Аномалия развития почек в виде удвоения лоханки выявлена у одного больного. Изменений кровотока в почечной артерии выявлено не было.

ВФЭ у молодых мужчин с АГ I степени в сравнении с группой контроля по данным ультразвукового метода и разработанных новых методов

При УЗ исследовании в группе контроля у 29 из 30 (97%) здоровых молодых мужчин в ходе пробы с РГ наблюдалось расширение плечевой артерии при увеличении диаметра от 0% до 19,3% (ПЗВД). В среднем ПЗВД составило $10,0 \pm 0,8\%$, что высокодостоверно выше аналогичных показателей в группе больных АГ, где значения ПЗВД варьировали от -2,3% до 18,4% и в среднем составили $6,3 \pm 0,7\%$ ($p=0,0017$). У 5 больных АГ (6,6%) в ходе пробы с РГ наблюдалась патологическая вазоконстрикция.

Нарушение ВФЭ (по критерию ПЗВД < 6%) выявлено у 51% (39/76) больных АГ и у четырёх практически здоровых молодых мужчин из группы контроля (13%) (рис. 8). Последние оказались табакокурящими.

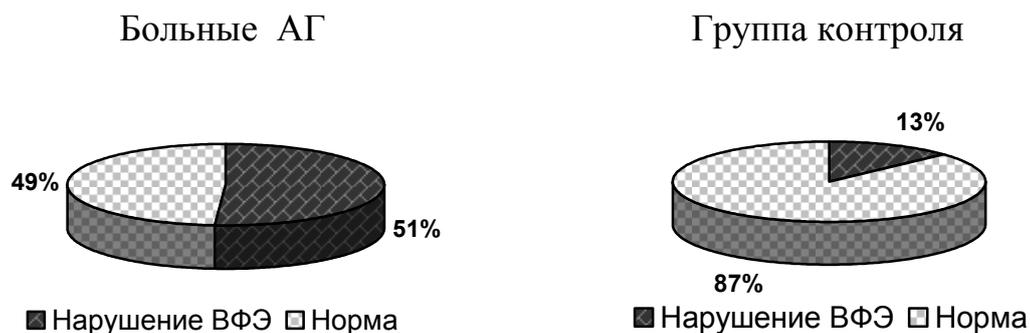


Рис.8. ВФЭ у больных АГ I ст. и здоровых молодых мужчин по данным ультразвукового исследования по методике Celermajer D.S. ($p=0,0004$)

По результатам нового метода оценки ВФЭ при регистрации СПВ в группе здоровых молодых мужчин у 93% (28/30) в ходе пробы с РГ наблюдалось снижение СПВ и значение Δ СПВ% в среднем составило $8,01 \pm 0,8\%$, что достоверно выше аналогичного показателя у больных АГ- $5,64 \pm 0,6\%$ ($p < 0,05$). У больных АГ значения Δ СПВ% варьировали от 16,3 до -7,6%. У 9,7% (7/72) больных наблюдалось повышение СПВ на 2-й-3-й минутах РГ. Нарушение ВФЭ (Δ СПВ% < 5,1%) выявлено у 31 больного АГ (43%) и у 6 (20%) здоровых молодых мужчин. Степень совпадения заключений о наличии нарушения ВФЭ по данным традиционного УЗ

метода и метода измерения СПВ в пробе с РГ характеризуется коэффициентом К (Карра) равным 0,8, что трактуется как «очень хорошая».

По результатам нового метода оценки ВФЭ при реовазографии кисти в группе здоровых молодых мужчин у 93% (28/30) в ходе пробы с РГ наблюдалось увеличение амплитуды основной волны реовазограммы и среднегрупповые показатели $\Delta A-1\% = 34,8 \pm 3,1\%$ и $\Delta A-2\% = 30,4 \pm 3,1\%$ были выше аналогичных показателей в группе больных АГ, где средние значения $\Delta A-1\%$ и $\Delta A-2\%$ составили $25,0 \pm 3,3\%$ и $20,7 \pm 3,3\%$ соответственно. Нарушение ВФЭ выявлено: при использовании критерия $\Delta A-1 \leq 23,2\%$ у 38 больных АГ (54%) и у 10 практически здоровых мужчин (33%); при использовании критерия $\Delta A-2 \leq 11,4\%$ у 32% (23/71) больных АГ и у 20% (6/30) здоровых молодых мужчин. Степень совпадения заключений о наличии нарушения ВФЭ по данным традиционного УЗ метода и метода реовазографии кисти в пробе с РГ (по обоим критериям - $\Delta A-1\%$ и $\Delta A-2\%$) характеризуется коэффициентом К (Карра) равным 0,6, что трактуется как «хорошая».

При корреляционном анализе выявлена высокодостоверная положительная взаимосвязь показателя ПЗВД% (УЗ метод) и показателей оценки ВФЭ новыми методами: ($r=0,6$, $p<0,0001$) для Δ СПВ % и ($r=0,4$, $p<0,001$) для $\Delta A\%-1$ и $\Delta A\%-2$.

Взаимосвязь состояния ВФЭ у молодых мужчин с АГ I степени (по данным УЗ метода) с традиционными факторами риска ССЗ.

Достоверно более высокие значения ПЗВД (%) наблюдались у некурящих по сравнению с курящими ($8,4 \pm 0,5$ против $4,2 \pm 0,5$); у лиц с нормальным содержанием ХС-ЛПНП по сравнению с лицами, имеющими повышенный уровень ХС-ЛПНП ($7,8 \pm 0,4$ против $5,1 \pm 0,5$) и у больных без отягощённой наследственности по ранним ССЗ по сравнению с больными с отягощённой наследственностью ($8,1 \pm 0,5$ против $5,4 \pm 0,3$).

Сравнительная характеристика молодых мужчин с АГ I степени с нормальной и нарушенной ВФЭ (по данным УЗ метода)

В группе с нарушенной ВФЭ (n=39) в сравнении с группой с нормальной ВФЭ (n=37) достоверно больше курящих - 64% (25/39) против 35% (13/37), а также лиц с наследственной отягощённостью по ранним ССЗ - 80% (31/39) против 51% (19/37), повышенным уровнем ХС-ЛПНП-70% (27/39) против 41% (15/37) и повышенным коэффициентом анизотропии эритроцитов 54% (14/26) против 21% (6/28). Среднегрупповые показатели «ХС-ЛПНП», «коэффициент анизотропии эритроцитов» и «средний объём эритроцита» у лиц с нарушенной ВФЭ были достоверно выше аналогичного показателя в группе с нормальной ВФЭ ($3,3 \pm 0,2$ и $2,9 \pm 0,2$ ммоль/л; $14,5 \pm 0,2\%$ и $13,9 \pm 0,2\%$; $89,5 \pm 0,6$ фл и $86,5 \pm 0,6$ фл соответственно, $p < 0,05$). Достоверных отличий в сравниваемых группах по возрасту, продолжительности заболевания, ИМТ, наличию абдоминального ожирения и метаболического синдрома, психоэмоциональным особенностям, уровню АД, ПОМ в виде ремоделирования левого желудочка, ГЛЖ, АСБ брахиоцефальных артерий и/или утолщения комплекса «интима-медиа» ОСА и повышения ригидности магистральных артерий выявлено не было.

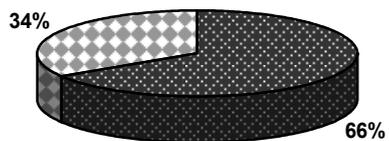
Анализ факторов риска вазомоторной ДЭ у молодых мужчин с АГ I ст.

Корреляционный анализ

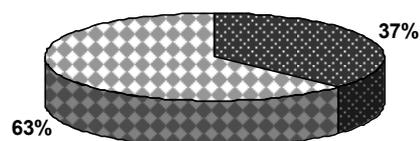
Выявлена достоверная ($p < 0,05$) положительная корреляция между нарушением ВФЭ (ПЗВД < 6%) и курением ($r = 0,4$), наследственной отягощённостью по ранним ССЗ ($r = 0,3$), повышением уровня ХС-ЛПНП ($r = 0,3$) и повышением «коэффициента анизотропии эритроцитов» ($r = 0,4$).

Также выявлена достоверная отрицательная корреляция значения ПЗВД% и показателей «средний объём эритроцита» ($r = - 0,4$) и «коэффициент анизотропии эритроцитов» ($r = - 0,33$). Не выявлено достоверных взаимосвязей между нарушением ВФЭ (по результатам УЗ и новых методов) и ПОМ.

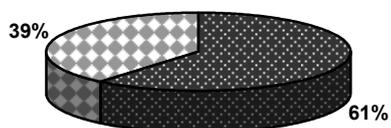
Курящие (n=38)



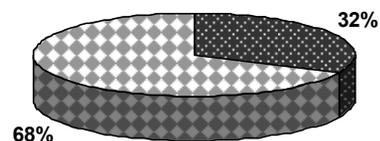
Некурящие (n=38)



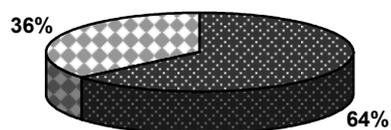
Отягощённая наследственность по ранним ССЗ (n=50)



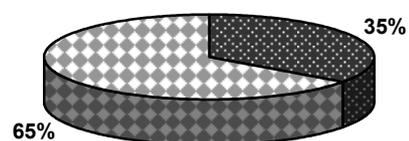
Без отягощённой наследственности по ранним ССЗ (n=26)



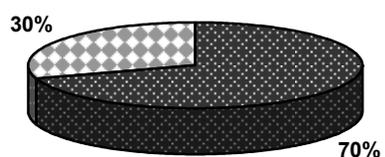
ХС-ЛПНП \geq 3 ммоль/л (n=42)



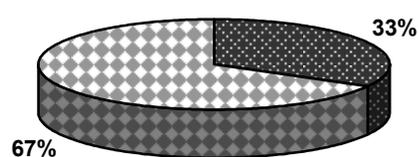
ХС-ЛПНП $<$ 3 ммоль/л (n=34)



Повышение коэффициента анизотропии эритроцитов (n=20/54)



Нормальный коэффициент анизотропии эритроцитов (n=34/54)



Нарушение ВФЭ (ПЗВД $<$ 6%)



Норма (ПЗВД \geq 6%)

Рис. 9. ВФЭ в разных группах молодых мужчин с АГ I степени (p<0,05)

Логистический регрессионный анализ

Для анализа влияния совокупности факторов, ответственных за нарушение ВФЭ применён метод логистической регрессии. Получена следующая логистическая модель: $W = -2,04 + 1,25(\text{Наследственная отягощённость по ранним ССЗ}) + 1,24(\text{Курение}) + 1,14(\text{Повышение уровня ХС-ЛПНП})$, где наличие признака=1, отсутствие признака =0. Исходя из данной модели у молодых мужчин с АГ I ст. при отсутствии перечисленных факторов риска вероятность нарушения ВФЭ составляет 11%. При наличии у больного одного фактора риска вероятность вазомоторной ДЭ равна 30%, а при наличии двух факторов возрастает до 60%. В случае наличия всех трёх факторов риска вероятность нарушения ВФЭ достигает 83%.

ВЫВОДЫ

1. Разработан новый метод оценки вазомоторной функции эндотелия (ВФЭ) с использованием регистрации скорости пульсовой волны (СПВ) плечевой артерии при объёмной сфигмографии в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией (ПРГ). Чувствительность и специфичность метода в выявлении нарушения ВФЭ у молодых мужчин с АГ I ст. при сопоставлении с результатами ультразвукового исследования ВФЭ составляет 78% и 88% соответственно.
2. Разработан новый метод оценки ВФЭ с использованием регистрации пульсового кровенаполнения кисти при реовазографии в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией. Чувствительность и специфичность метода в выявлении нарушения ВФЭ у молодых мужчин с АГ I ст. при сопоставлении с результатами ультразвукового исследования ВФЭ составляет 78% и 75% соответственно.
3. У мужчин 20-40 лет с АГ I ст. нарушение ВФЭ выявляется по данным ультразвукового исследования по методике D.S. Celermajer в 51% случаев, по данным метода регистрации СПВ плечевой артерии в пробе с ПРГ в 43% и при реовазографии кисти в пробе с ПРГ в 53 % случаев.

4. У мужчин 20-40 лет с АГ I ст. выявляется взаимосвязь нарушения ВФЭ с курением, отягощённой наследственностью по ранним ССЗ, повышением уровня ХС-ЛПНП. В данной категории пациентов не выявлено достоверных корреляционных взаимосвязей нарушения ВФЭ с ремоделированием миокарда, поражением брахиоцефальных артерий (атеросклеротические бляшки и/или утолщение комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии) и повышением ригидности магистральных артерий.

5. Мужчины 20-40 лет с АГ I степени имеют повышенный риск вазомоторной дисфункции эндотелия (ДЭ) при наличии курения, отягощённой наследственности по ранним ССЗ и повышении уровня ХС-ЛПНП. При отсутствии перечисленных факторов риска нарушения ВФЭ вероятность ДЭ составляет 11%. При наличии одного фактора риска вероятность ДЭ равна 30%, а при наличии двух факторов возрастает до 60%. В случае наличия всех трёх факторов риска вероятность ДЭ достигает 83%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный новый метод оценки ВФЭ с использованием регистрации СПВ плечевой артерии при объёмной сфигмографии в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией может быть использован в амбулаторных условиях для выявления нарушения ВФЭ у больных АГ.

2. Разработанный новый метод оценки ВФЭ с использованием регистрации пульсового кровенаполнения кисти при реовазографии в пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией может быть использован в амбулаторных условиях на цифровых и аналоговых реографах для выявления нарушения ВФЭ у больных АГ.

3. В связи с тем, что у 51% больных АГ I ст. мужчин 20-40 лет выявляется нарушение ВФЭ, при лечении этой категории пациентов целесообразно использовать антигипертензивные препараты с доказанной способностью улучшать функцию эндотелия.

4. Необходимо осуществлять более активный врачебный контроль за молодыми мужчинами с АГ I ст. со своевременной коррекцией

модифицируемых факторов риска ССЗ и адекватным медикаментозным лечением, так как большинство из них (более 80%) уже относится к категории высокого дополнительного сердечно-сосудистого риска.

5. У молодых мужчин с АГ I ст. может быть использована разработанная логистическая модель, позволяющая по совокупности факторов риска (курение, отягощённая наследственность по ранним ССЗ и повышение уровня ХС-ЛПНП) прогнозировать наличие дисфункции эндотелия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Хеймец Г.И. Оценка вазомоторной функции эндотелия у больных гипертонической болезнью методом измерения скорости пульсовой волны // Сборник материалов девятой научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы» от 28 марта 2007г., Москва.-2007.- С. 68-76.

2. Рогоза А. Н., Заирова А. Р., Ощепкова Е. В. Измерение скорости пульсовой волны при пробе с реактивной гиперемией как метод оценки вазомоторной функции эндотелия у больных гипертонической болезнью // Терапевтический архив.- 2008.- №4.- С.29-33.

3. Рогоза А. Н., Заирова А. Р., Ощепкова Е. В. Выявление нарушения вазомоторной функции эндотелия у молодых больных с «мягкой» артериальной гипертонией методом измерения скорости пульсовой волны при пробе с реактивной гиперемией // Функциональная диагностика.- 2008.- №3.- С.9-15.

4. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В. Метод измерения скорости пульсовой волны при реактивной гиперемии в оценке вазомоторной функции эндотелия у больных гипертонической болезнью // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты артериальной гипертонии» от 1-2 марта 2007г., Казань.-2007.- С.51-52.

5. Заирова А.Р., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. Вазомоторная функция эндотелия у больных гипертонической болезнью. Традиционный и новый методы оценки// Материалы Российского национального конгресса кардиологов и Конгресса кардиологов стран СНГ от 9-11 октября 2007г., Москва.-2007.- С.105.
6. Баранов А.О., Рогоза А.Н., Заирова А.Р. Новый метод тестирования механочувствительности артериального эндотелия плечевой артерии // Материалы 5-го съезда РАСУДМ- Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине от 18-21 сентября 2007 г, Москва.- 2007.- С.80.
7. Заирова А.Р., Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н. Показатели вазомоторной функции эндотелия и ригидности магистральных артерий у мужчин молодого возраста с мягкой артериальной гипертонией // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Гипертоническая болезнь и вторичные артериальные гипертонии» от 4-5 марта 2008г., Москва.- 2008.- С.30.
8. Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В. Выявление нарушения вазомоторной функции эндотелия у больных молодого возраста с «мягкой» артериальной гипертонией методом измерения скорости пульсовой волны// Материалы Российского национального конгресса кардиологов от 7-9 октября 2008г, Москва.- С.143.
9. Zairova A., Rogoza A., Oschepkova E.. Flow-mediated changes in pulse wave velocity in the assessment of endothelial vasomotor function in patients with essential hypertension // Abstract book Seventeenth European Meeting on Hypertension Milan June 15-19, 2007.- S37, P1.45
10. Zairova A. , Oschepkova E., Rogoza A. Endothelial vasomotor function and arterial stiffness in young men with essential hypertension // Abstract book Eightteenth Scientific Meeting European Society of Hypertension Berlin June 14-19, 2008.- S 283, PS19/WED/18

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ- артериальная гипертония
АД- артериальное давление
АСБ - атеросклеротическая бляшка
А (Ом) – амплитуда основной волны реовазограммы
ВФЭ - вазомоторная функция эндотелия
ГБ - гипертоническая болезнь
ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка
ДЭ - дисфункция эндотелия
ИМТ- индекс массы тела
ПЗВД - поток-зависимая вазодилатация
ОСА - общая сонная артерия
ОХС- общий холестерин
ПОМ – поражение органов-мишеней
РВГ- реовазограмма
ПРГ- постокклюзионная реактивная гиперемия
РГ- реактивная гиперемия
СМАД- суточное мониторирование АД
СПВ - скорость пульсовой волны
ССО - сердечно-сосудистые осложнения
ССЗ- сердечно-сосудистые заболевания
ТГ- триглицериды
ТИМ - толщина комплекса «интима-медиа»
ХС - ЛПВП- холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС - ЛПНП- холестерин липопротеидов низкой плотности
ASE - American Society of Echocardiography