

Т.К.Ердакова, Л.В.Саламатина, А.А.Буганов

Взаимосвязь показателей систолического артериального давления в системе легочных сосудов и эндотелиальной дисфункции у жителей Крайнего Севера

ГУ "НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН": 629730, Ямало-Ненецкий автономный округ, Надым, 107 км

T.K.Erdakova, L.V.Salamatina, A.A.Buganov

Relations between pulmonary arterial systolic pressure and endothelial dysfunction in subjects living at the Far North

Summary

One hundred and thirteen patients with essential hypertension (EH) stage I or II (44 men and 69 women, age 20–59 yrs) were examined. Most patients with EH living in the Far North (66.3 %) were diagnosed to have pulmonary hypertension (PH), of them, 46 % had mild PH, 14.2 % had moderate PH and 6.2 % had severe PH. The longer living at the Far North, the higher pulmonary arterial systolic pressure in patient with EH. Systemic endothelial dysfunction in patients with EH could probably be a switching mechanism for development of haemodynamic abnormalities in pulmonary circulation and pulmonary hypertension.

Key words: Far North, essential hypertension, endothelial dysfunction, pulmonary hypertension.

Резюме

Обследованы 113 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I–II стадий (44 мужчины и 69 женщин) в возрасте от 20 до 59 лет. Установлено, что у большинства (66,3 %) больных АГ на Крайнем Севере имеет место легочная гипертензия (ЛГ) различной степени тяжести: у 46 % пациентов регистрировалась незначительная, у 14,2 % – умеренная и у 6,2 % – выраженная ЛГ. С увеличением длительности проживания в данном регионе повышаются показатели систолического артериального давления в системе легочной артерии у лиц с АГ в условиях высоких широт. Системная эндотелиальная дисфункция у больных АГ на Крайнем Севере может приводить к изменениям гемодинамики в сосудах малого круга кровообращения и формированию ЛГ.

Ключевые слова: Крайний Север, артериальная гипертензия, эндотелиальная функция, легочная гипертензия.

Сердечно-сосудистые патологии, среди которых удельный вес артериальной гипертензии (АГ) составляет > 60,0 %, во всем мире остаются ведущей причиной заболеваемости, инвалидности и смертности [1]. Они являются проблемой и в районах Крайнего Севера, в частности в Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО). Более того, как показывают исследования, в регионах высоких широт медицинская, социальная и экономическая проблематика АГ приобретает особую остроту. По данным *А.А.Буганова*, распространенность АГ в ЯНАО достигает 47 % [2]. Существенно, что заболевание часто встречается среди лиц молодого возраста и занимает одно из первых мест по темпам роста инвалидизации и смертности населения [3]. Медико-социальная проблематика АГ на Крайнем Севере не ограничивается высокой распространенностью этой патологии. Последствия действия экстремальных факторов проявляются не только частой заболеваемостью АГ среди некоренных жителей Севера, но и тем, что патология протекает значительно тяжелее, она специфична по своей клинике, по развивающимся в организме осложнениям. Отмечается также скоротечность заболевания, сопровождаемая частыми кризами и инсультами [4, 5]. На основании данных особенностей *А.П.Авцин* выделил особый, северный, вариант течения АГ [4].

В настоящее время высказывается предположение, что одной из причин северного варианта АГ

является раннее формирование артериальной легочной гипертензии (ЛГ). Физиологическая роль ЛГ, развивающейся у человека в условиях высоких широт, заключается в увеличении объемной перфузии легочных капилляров за счет включения в газообмен структурных и функциональных резервов органов дыхания. Основная биологическая цель развития ЛГ у лиц, проживающих в условиях высоких широт, – выравнивание вентиляционно-перфузионных отношений и оптимизация кислородного режима организма. При дизадаптивной ЛГ возникает скрытая дыхательная недостаточность – "полярная одышка" – и снижается работоспособность.

По-новому осмыслить особенности патогенеза АГ в условиях Крайнего Севера помогает изучение эндотелиальной дисфункции. В настоящее время дисфункция эндотелия определяется как нарушение равновесия релаксирующих и констрикторных факторов. Возможно, напряжение кислородного режима в условиях высоких широт может изменять сосудистый тонус путем влияния на эндотелий-зависимые вазодилатирующие механизмы за счет повышения выработки эндотелина, тромбксана и снижения секреции оксида азота. Оксид азота присутствует во всех типах эндотелия независимо от размера, принадлежности и предназначения сосуда и выполняет важнейшие функции, в т. ч. является наиболее мощным из известных эндогенных вазодилататоров,

Таблица

Клинико-лабораторная характеристика больных АГ

Показатели	$M \pm \sigma$ (n = 113)
Возраст, лет	49,0 ± 8,2
Стаж заболевания, лет	7,1 ± 5,3
Длительность северного стажа, лет	23,3 ± 8,7
САД, мм рт. ст.	132,0 ± 9,4
ДАД, мм рт. ст.	100,00 ± 5,54
ЧСС, мин ⁻¹	64,50 ± 2,67
Общий холестерин, моль/л	4,2 ± 0,9
ФВ, %	64,94 ± 7,65
КСР, см	2,75 ± 2,56
КДР, см	4,22 ± 3,13
ТМЖП, см	1,29 ± 3,07
ТЗСЛЖ, см	1,11 ± 0,16
ММЛЖ, г	169,5 ± 24,5
ИММЛЖ, г/м ²	129,3 ± 19,4
ЖЕЛ	85,20 ± 0,46
ФЖЕЛ	80,40 ± 0,69
ОФВ ₁	79,20 ± 0,78
МОС ₂₅	60,40 ± 0,56
МОС ₅₀	58,50 ± 0,83
МОС ₇₅	32,40 ± 0,95
МОС ₂₅₋₇₅	41,90 ± 0,49

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ФВ – фракция выброса, КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю с, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ – максимальные объемные скорости потоков при выдохе 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ.

регулирует периферическое сопротивление и осуществляет перераспределение кровотока, тем самым способствуя формированию адекватных компенсаторно-приспособительных реакций к неблагоприятным климатогеографическим факторам Крайнего Севера. Напряжение кислородного режима организма, возникающее в условиях высоких широт, сопровождается нарушением эндотелиальной функции, а потеря эндотелий-зависимой вазодилатации и состояние хронической вазоконстрикции в системе легочной артерии приводят к структурной перестройке стенок легочных сосудов. Дефицит оксида азота в эндотелии стимулирует пролиферацию клеток сосудистой стенки. В результате за счет гипертрофии мышечного слоя увеличивается количество сосудов замыкательного типа, что приводит к необратимости изменений и ЛГ. В эксперименте показано, что подобные изменения происходят уже через 1 ч после возникновения гипоксии [6]. Однако исследования дисфункции эндотелия у больных АГ, проживающих в условиях Крайнего Севера, немногочисленны и посвящены лишь отдельным ее проявлениям.

Цель настоящей работы – изучить взаимосвязь показателей систолического артериального давления (САД) в системе легочной артерии и эндотелиальной дисфункции у лиц, проживающих на Крайнем Севере.

Материалы и методы

Обследованы 113 больных АГ I–II стадий (44 мужчины и 69 женщин) в возрасте от 20 до 59 лет (средний возраст – 49,0 ± 8,2 года), стаж заболевания – 7,1 ± 5,3 года, длительность проживания на Крайнем Севере – 23,3 ± 8,7 года. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице.

Критериями исключения из исследования были: вторичная АГ; диастолическое АД > 110 мм рт. ст. и / или САД > 180 мм рт. ст.; любые тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (нарушение функции печени или почек, заболевания сердца, в т. ч. застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, декомпенсированный сахарный диабет, хронические неспецифические заболевания легких и др.); любые эпизоды нарушения мозгового кровообращения; беременность и лактация; злоупотребление алкоголем и употребление наркотиков; повышенная чувствительность к исследуемым препаратам в анамнезе; нежелание участвовать в исследовании.

У всех обследованных определяли уровень САД в системе легочной артерии (СДЛА), рассчитывая его по систолическому градиенту между правыми желудочком и предсердием с учетом давления в правом предсердии [7]. Диагностика первичной ЛГ проводилась методом исключения других заболеваний [8].

В зависимости от индивидуальных значений СДЛА все обследованные были разделены на 4 группы. В 1-ю группу вошли 38 человек с нормальными показателями СДЛА, во 2-ю – 52 больных АГ с незначительной ЛГ (СДЛА – 30–39 мм рт. ст.), в 3-ю – 16 пациентов с АГ и умеренной ЛГ (СДЛА – 40–50 мм

рт. ст.), в 4-ю – 7 больных с выраженной ЛГ (СДЛА > 50 мм рт. ст.).

Эндотелиальную функцию анализировали по стандартной методике [9], используя пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Изменения диаметра правой плечевой артерии оценивали с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы *Vivid-7* (США). Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба. Исследование проводилось в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот).

Статистическая обработка данных осуществлялась посредством программы *Biostat*. Определялись средние величины полученных данных (M) и их дисперсия (σ). Применялись следующие непараметрические критерии: при определении ранговой корреляции – Спирмена, при оценке межгрупповых различий – критерий Крускала–Уоллиса. При наличии корреляционной связи определялись достоверность (p) и сила этой связи (r). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе СДЛА установлено, что только у 33,6 % лиц с АГ, проживающих в условиях Крайнего Севера, его показатели являются нормальными (< 30 мм рт. ст.),

у 46 % больных АГ выявлена незначительная ЛГ (СДЛА – 30–39 мм рт. ст.), у 14,2 % пациентов с АГ – умеренная ЛГ (СДЛА – 40–50 мм рт. ст.) и у 6,2 % – выраженная ЛГ (СДЛА > 50 мм рт. ст.), как показано на рисунке.

Было выявлено, что у больных АГ средние значения эндотелий-зависимой вазодилатации достоверно уменьшались при повышении показателей СДЛА. Так, в 1-й группе средние показатели эндотелий-зависимой вазодилатации составили $9,23 \pm 4,01$ %, во 2-й – $7,29 \pm 3,21$ %, в 3-й – $5,45 \pm 2,15$ %, в 4-й – $3,22 \pm 1,77$ %.

При сравнении скоростных показателей кровотока у больных АГ с различным уровнем СДЛА установлено, что в 1-й и 2-й группах изменение скорости кровотока при реактивной гиперемии составило $108,32 \pm 5,32$ % и $114,98 \pm 5,24$ % соответственно, а в 3-й и 4-й группах – $143,26 \pm 6,14$ % и $151,3 \pm 9,4$ % соответственно.

Было выявлено увеличение исходного напряжения сдвига на эндотелии у больных АГ: в 1-й группе данный показатель составил $63,58 \pm 2,01$ дин/см², во 2-й – $72,41 \pm 2,78$ дин/см², в 3-й – $84,55 \pm 3,21$ дин/см², в 4-й – $95,90 \pm 4,14$ дин/см² ($p < 0,05$). Следовательно, напряжение сдвига у больных АГ с незначительным повышением СДЛА (2-я группа) было в 1,13 раза выше, чем у пациентов с нормальными показателями СДЛА (1-я группа), и на 32,9 % ниже, чем у больных АГ с умеренным повышением СДЛА (3-я группа). Самые высокие показатели напряжения сдвига на эндотелии до проведения пробы с реактивной гиперемией получены у пациентов со значительным повышением СДЛА (4-я группа): они были в 1,5 раза больше, чем у больных АГ с нормальными показателями СДЛА.

При анализе коэффициента чувствительности к напряжению сдвига (КЧ) было установлено, что у больных 1-й группы его значение составило $0,034 \pm 0,002$ у. е. и достоверно отличалось от показателей 2-й группы ($0,032 \pm 0,001$ у. е.) и 3-й группы ($0,024 \pm 0,002$ у. е.). Наименьшим показателем КЧ был у пациентов 4-й группы – $0,024 \pm 0,001$ у. е.

Была изучена частота различных вариантов ответа плечевой артерии на реактивную гиперемию и, прежде всего, выраженных нарушений вазорелаксирующей функции эндотелия, отражающих наиболее неблагоприятное состояние эндотелиоцитов, в зависимости от уровня СДЛА. Оказалось, что

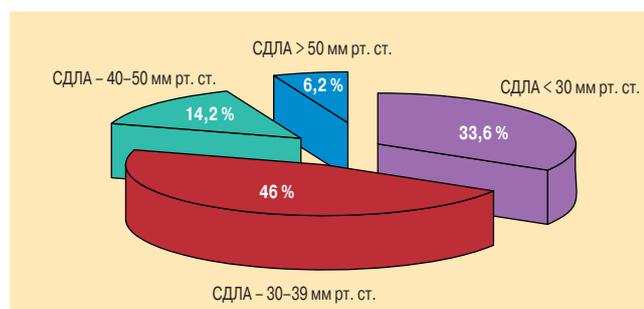


Рисунок. Частота различных вариантов показателей СДЛА у лиц с АГ на Крайнем Севере

с прогрессированием нарушений легочной гемодинамики у пациентов с АГ возрастала не только частота эндотелиальной дисфункции в виде снижения средней величины вазодилатационного ответа, но и выраженность этих нарушений. Так, значительные нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации встречались у пациентов 4-й группы в 43,5 % случаев, в 3-й группе – в 32,4 %, во 2-й – в 28,2 % ($p < 0,05$).

Выявлено достоверное повышение показателей СДЛА, связанное с увеличением длительности проживания на Крайнем Севере. Так, у пациентов, проживших в данном регионе < 5 лет, СДЛА составило $28,41 \pm 3,89$ %, от 5 до 10 лет – $35,03 \pm 4,12$ %, > 10 лет – $43,21 \pm 6,15$ % ($p < 0,05$). Установлена тесная связь показателей СДЛА с длительностью проживания на Крайнем Севере, причем сила и выраженность этой связи достоверно возрастала с увеличением срока проживания в высоких широтах ($r = 0,74$; $p < 0,05$).

Обсуждение

В условиях высоких широт и холодого воздействия постоянно наблюдается напряжение кислородного режима организма, которое закономерно ведет к развитию ЛГ. Повышение АД в малом круге кровообращения у северян возникает на уровне моря в условиях нормального барометрического давления и содержания кислорода в воздухе, без признаков патологии легких, протекает бессимптомно. Следует подчеркнуть, что гипоксическая легочная вазоконстрикция в ответ на напряжение кислородного режима наиболее выражена в верхних отделах легких. Это позволяет снизить эффект гидростатического (гравитационного) давления крови, направить ее в верхние отделы легких и тем самым равномернее распределить кровоток в данном органе и улучшить соотношение перфузии и альвеолярной вентиляции [10].

Согласно современным представлениям, гипоксическая легочная вазоконстрикция является важным физиологическим механизмом, направленным на перераспределение кровотока от гипоксических альвеол. Такое перераспределение кровотока от плохо вентилируемых участков легких к лучше вентилируемым улучшает равновесие между вентиляцией и перфузией и минимизирует артериальную гипоксемию. При распространенной гипоксии перераспределение кровотока из гиповентилируемых участков легких становится менее эффективным, однако продолжает способствовать увеличению перфузии верхушек легких посредством повышения легочного АД. Верхушки легких перфузируются хуже, чем их основания, при более низком АД в легочной артерии, чем объясняется эффект гравитации. При повышении давления в легочной артерии увеличивается перфузия верхушек легких, в результате чего дополнительные альвеолы вовлекаются в эффективный газообмен и, таким образом, улучшается оксигенация артериальной крови [11, 12]. Следовательно, гипоксическая легочная вазоконстрикция, возникающая при воздействии неблагоприятных климатогеографических факторов

Крайнего Севера, может рассматриваться как защитно-приспособительный механизм, обеспечивающий соответствие между легочной вентиляцией и перфузией в условиях гипоксии. Тем не менее, если легочная вазоконстрикция сохраняется на протяжении достаточно длительного времени, она вызывает повышение давления в легочной артерии, приводит к структурным изменениям легочных сосудов и стойкой ЛГ [13].

А.Г. Агаджанян и соавт. выделяли 3 основных варианта приспособительных реакций легочного кровообращения, встречающихся у северян [10]. При реакции 1-го типа СДЛА и общее легочное сопротивление имеют нормальные значения. Такой вариант реакций легочного кровообращения встречается примерно у 20–60 % населения Крайнего Севера. При реакции 2-го типа (адаптивная форма ЛГ) величина СДЛА не превышает 40 мм рт. ст. Этот вариант свойственен 20–50 % некоренных жителей Крайнего Севера. 3-й вариант реакции легочного кровообращения (дизадаптивная форма ЛГ) встречается при длительном проживании на Севере (> 10 лет). Он не может считаться физиологическим, т. к. подобные изменения гемодинамики характеризуют состояние, предшествующее заболеванию, с явными признаками истощения дыхательной и сердечно-сосудистой систем, т. е. декомпенсированной формы первичной северной ЛГ.

По данным настоящего исследования, у большинства (66,3 %) больных АГ на Крайнем Севере имеет место ЛГ различной тяжести: у 46 % пациентов она была незначительной, у 14,2 % – умеренной и у 6,2 % – выраженной. Вместе с тем с увеличением показателей СДЛА снижался вазодилатационный потенциал эндотелия, а выраженность ЛГ нарастала с увеличением длительности проживания в данном регионе.

Механизмы снижения эндотелий-зависимой вазодилатации при ЛГ окончательно не изучены, но уже доказано, что торможение образования оксида азота с помощью аналогов L-аргинина значительно усиливает легочную прессорную реакцию на острую гипоксию. Кроме того, при хронической гипоксической вазоконстрикции нарушается выработка оксида азота (или его высвобождения) в эндотелиальных клетках. Оксид азота является вазоактивным медиатором с мощным сосудорасширяющим действием. Он вызывает вазодилатацию как системных, так и легочных артерий. Кроме того, оксид азота тормозит митогенез и пролиферацию клеток внутри сосудистой стенки, поэтому его недостаточное образование эндотелиальными клетками в условиях гипоксии может облегчать митогенез и пролиферацию гладкомышечных и других клеток внутри сосудистой стенки. Известно также, что недостаточное образование оксида азота усиливает эффекты вазоактивных медиаторов (таких как тромбоксан А₂ и эндотелин-1), которые вызывают легочную вазоконстрикцию, а также гиперкоагуляцию и пролиферацию гладкомышечных клеток стенок легочных артерий. Можно предположить, что ослабление эндотелий-зависимой вазодилатации может проявляться не только легочной ва-

зоконстрикцией, но и агрегацией тромбоцитов, образованием пристеночных тромбов, пролиферацией эндотелиальных, гладкомышечных клеток сосудистой стенки и в целом приводит к сужению просвета легочной артерии и активации процессов структурно-функционального ремоделирования сосудов всего легочного ложа [6].

Можно сделать вывод, что у больных АГ на Крайнем Севере в основе развития ЛГ лежит возникающее в условиях высоких широт и вызванное длительным напряжением кислородного режима организма нарушение равновесия между вазоактивными медиаторами в пользу вазоконстрикции, тромбообразования и пролиферации клеток сосудистой стенки. Изучение всех этих механизмов позволяет объяснить, почему при длительной гипоксии первоначально функциональные нарушения легочного кровообращения сменяются структурными изменениями в стенках легочных артерий, ведущими к облитерации легочного русла, и преходящее повышение давления в легочной артерии переходит в стойкую ЛГ. Также следует предположить, что в условиях Крайнего Севера ЛГ у больных АГ носит первичный характер, т. е. является первичной северной легочной АГ и может не зависеть от механизмов развития АГ.

Заключение

1. У большинства (66,3 %) больных АГ на Крайнем Севере имеет место ЛГ различной тяжести: у 46 % пациентов ЛГ была незначительной, у 14,2 % – умеренной, у 6,2 % – выраженной.
2. С возрастанием длительности проживания в данном регионе увеличиваются показатели СДЛА у пациентов с АГ.
3. Системная эндотелиальная дисфункция у больных АГ на Крайнем Севере может вызывать изменения гемодинамики в сосудах малого круга кровообращения и формирование ЛГ.

Литература

1. Щепин О.П., Белов В.Б., Щепин В.О. Состояние и динамика смертности населения Российской Федерации. В кн.: Сборник материалов XVII (80) сессии Общего собрания Российской академии медицинских наук "Снижение смертности – стратегическое направление демографической политики". М.: Медицина; 2007. 80.
2. Буганов А.А., Зверев Г.А. Здоровье человека на Севере. Стратегия и тактика. В кн.: Сборник тезисов и докладов международной медицинской конференции "Проблемы охраны здоровья и социальные аспекты освоения газовых и нефтяных месторождений в Арктических регионах". Надым: Медицина; 1993. 42.
3. Астахова Т.И. Кардиология на Крайнем Севере: особенности заболеваний, факторы риска, принципы организации неотложной и специализированной помощи в современных условиях. В кн.: Сборник тезисов и докладов "Диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний". Новосибирск: Медицина; 1996. 9–10.
4. Авцин А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина; 1985. 46.

5. Поликарпов Л.С. Особенности течения гипертонической болезни Крайнего Севера. В кн.: Поликарпов Л.С. (ред.). Физиологические и клинические аспекты адаптации систем кровообращения и дыхания на Крайнем Севере. Новосибирск: Медицина; 1981. 24–27.
6. Черейская Н.К. Гемодинамика и сократительная функция миокарда у больных хроническим обструктивным бронхитом с легочной гипертензией. Тер. арх. 1991; 3: 51–57.
7. Gaine S. Pulmonary hypertension. J. A. M. A 2000; 284: 3160–3168.
8. Gelermajer D.S., Sorensen K. E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–1115.
9. Агаджанян Н.А., Марачев А.Г., Бобков Г.А. Экологическая физиология человека. М.: КРУК; 1999. 46.
10. Dinb-Xuan A.T., Higgenbottam T.W., Clelland C. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. N. Engl. J. Med. 1991; 324: 1539–1547.
11. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 214–221.
12. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N. Engl. J. Med. 1993; 328: 1732–1739.
13. Gelermajer D.S., Sorensen K. E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111–1115.

Информация об авторах

Ердакова Татьяна Константиновна – к. м. н., руководитель лаборатории инструментальных методов исследования ГУ НИИ МПКС РАМН; тел.: (34995) 9-71-48

Саламатина Людмила Викторовна – д. м. н., проф., заместитель директора по научной работе ГУ НИИ МПКС РАМН; тел.: (34995) 9-71-48
Буганов Анатолий Алексеевич – член-корр. РАМН, д. м. н., проф., директор ГУ НИИ МПКС РАМН; тел.: (34995) 9-71-48; e-mail: nii_mprks@mail.ru

Поступила 12.05.09

© Коллектив авторов, 2009

УДК 616.131-008.331-06:616-018.7