

СОСУДИСТОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: ОСОБЕННОСТИ АНГИОГЕНЕЗА

Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, А.С. Плескачев, Е.С. Макаренко
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону

Контакты: Лариса Анатольевна Хаишева katelnitskay@mail.ru

Цель исследования — одновременное изучение изменений, происходящих в различных звеньях сосудистого русла при артериальной гипертензии (АГ), определение роли в этих процессах индукторов и ингибиторов ангиогенеза.

Материалы и методы. Обследованы 99 пациентов с АГ I–II степени, средний возраст $63,2 \pm 2,6$ года, длительность заболевания $9,2 \pm 7,2$ года.

Результаты. Установлено, что пациенты с АГ имеют нарушения всех звеньев сосудистого русла: функции эндотелия (повышенный фактор Виллебранда), микроциркуляторные нарушения, а также повышение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам эластического типа. Уровень факторов ангиогенеза не зависит от таких параметров, как пол, возраст, индекс массы тела. Курение и длительность АГ оказывают влияние на повышение уровня сосудистого эндотелиального фактора роста, а уровень эндостатина выше у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям. Длительность заболевания находится в прямой корреляционной связи с микроциркуляторными нарушениями и СРПВ, между изменениями в микроциркуляторном русле и СРПВ имеются корреляционные взаимосвязи, которые указывают на общность процессов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистая стенка, сосудистый эндотелиальный фактор роста, эндостатин

VASCULAR REMODELING IN HYPERTENSION: ANGIOGENESIS FEATURES

L.A. Haisheva, S.V. Shlyk, A.S. Pleskachev, E.S. Makarenko
Russia Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Aim — cross-sectional study of changes in various segments of the vascular bed in arterial hypertension (AH), defining the role of inducers and inhibitors of angiogenesis in these processes.

Materials and methods. The study included 99 patients with arterial hypertension of I–II degree, average age of 63.2 ± 2.6 years, disease duration 9.2 ± 7.2 years.

Results. It was found that patients with arterial hypertension have disorders in all segments of vascular bed: endothelial dysfunction (high vWF), microcirculatory disorders, and increased pulse wave velocity (PWV) of elastic-type vessels. The level of angiogenesis factors does not depend on such parameters as gender, age, body mass index. Smoking and duration of hypertension influence on vascular endothelial growth factor raise and endostatin levels are higher in patients with family history of cardiovascular diseases. Duration of disease is directly correlated with microcirculatory disorders and the PWV, correlation between microcirculatory disorders and pulse wave velocity indicate their common processes.

Key words: hypertension, vascular wall, vascular endothelial growth factor, endostatin

Введение

В Российской Федерации на долю сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в структуре общей смертности приходится > 55% [1]. Артериальная гипертензия (АГ) — самое распространенное хроническое неинфекционное заболевание в общей популяции. По данным С.А. Шальной и соавт. [2], АГ является основным фактором риска, определяющим прогноз заболеваемости и смертности среди населения нашей страны.

Кроме того, АГ — важный фактор риска возникновения структурно-функциональных нарушений во всех отделах сосудистого русла: от микроциркуляторного звена до аорты. Проявления поражения сосудистого русла при АГ варьируют в зависимости от структуры сосудистой стенки, которая значительно отличается в разных отделах сосудистого дерева. Стенка микрокапилляров состоит лишь из одного слоя эндотелиальных клеток. Стенка артерий также содержит эластин, коллаген, гладкомышечные клетки, при-

чем их соотношение значительно различается в центральных и периферических артериях: в аорте доминирует эластин, в периферических сосудах преобладают коллаген и гладкая мускулатура [3].

При нормальных условиях все процессы, включающие ремоделирование существующих или формирование новых сосудов, самоограничены и требуют контролируемого и согласованного взаимодействия различных специфических клеточных типов во избежание нежелательного избыточного роста [4].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) входит в наиболее изученную группу факторов роста ангиогенеза, к которым также относят плацентарный, тромбоцитарный факторы и фактор роста фибробластов [5]. Некоторыми исследователями изучалась взаимосвязь плазменных концентраций VEGF у пациентов с АГ и другими ранними маркерами повреждения сосудистой стенки (изменения артерий сетчатки при гипертонической ретинопатии, нарушение процессов потокзависимой вазодилатации при функциональных пробах) [6]. Эндостатин является фактором, идентифицированным как эндогенный ингибитор ангиогенеза [7]. Однако роль данных факторов в процессах повреждения сосудистой стенки у пациентов с АГ нуждается в уточнении.

Цель исследования — одновременное изучение изменений, происходящих в различных звеньях сосудистого русла при АГ, определение роли в этих процессах индукторов и ингибиторов ангиогенеза.

Материалы и методы

В нашем открытом нерандомизированном одноцентровом исследовании приняли участие 99 пациентов с АГ I–II степени, средний возраст которых составил $63,2 \pm 2,6$ года, длительность заболевания — в среднем $9,2 \pm 7,2$ года. Диагноз АГ устанавливали в соответствии с классификациями ВОЗ/МОАГ (1999) и ЕОК (2007). В контрольную группу вошли 20 условно здоровых добровольцев (средний возраст $63,4 \pm 7,8$ года). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Информированное согласие и протокол исследования были одобрены Локальным независимым этическим комитетом (ЛНЭК) при МЛПУ «Городская больница скорой медицинской помощи № 2» (протокол № 14 от 28.06.2009 г.).

В исследование не включали больных с симптоматическими гипертензиями, сахарным диабетом, нестабильной стенокардией, стабильной стенокардией III–IV функционального класса по Канадской классификации, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса с фракцией выброса $< 40\%$ по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, желудочковыми нарушениями ритма, фибрилляцией предсердий. Оценивались исходная тяжесть АГ и соответствие критериям включения и исключения из исследования;

за 14 дней до включения пациенты проходили отмывочный период с отменой предшествующей антигипертензивной терапии.

В диагностике поражения сосудов использовали показатели скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке между сонной и бедренной артериями. СРПВ изучали с помощью объемной сфигмографии. Применялись следующие возрастные нормы СРПВ (Ludwig, 1936):

- по сосудам эластического типа (C_3 , м/с) — 14–30 лет — 5,7; 31–50 лет — 6,6; 51–70 лет — 8,5; ≥ 71 года — 9,8;
- по сосудам мышечного типа (C_m , м/с): 14–20 лет — 6,1; 21–30 лет — 6,8; 31–40 лет — 7,1; 41–50 лет — 7,4; ≥ 51 года — 9,3.

Исследование проводили на компьютерном комплексе для изучения электрической и механической деятельности сердечно-сосудистой системы Поли-Спектр (ООО «Нейро-Софт», Иваново). СРПВ оценивали по артериям мышечного (C_m) и эластического (C_3) типа (м/с). Результаты считались объективными при коэффициенте репрезентативности $\geq 0,890$ и коэффициенте повторяемости 0,935 [8].

Микроциркуляторное русло (МЦР) изучали с помощью ультразвукового компьютеризированного доплерографа для исследования кровотока Минимакс-доплер-К (ООО СП «Минимакс», Санкт-Петербург). По кривой средней скорости оценивали среднюю линейную скорость кровотока (V_{am}) и систолическую объемную скорость (Q_{as} — показатель тканевой перфузии). По данным ультразвуковой высокочастотной доплерографии (датчик — 25 МГц) установлено, что скорость кровотока в различных областях кожи здоровых людей колеблется от 2,3 до 4,9 мм/с [9].

Для оценки NO-зависимой вазодилатации использовали окклюзионную (манжеточную) пробу. Компрессию проводили в течение 3 мин, после чего осуществлялась быстрая декомпрессия сосуда. Запись доплерограммы выполнялась на 30-й секунде, 1-й минуте после декомпрессии, а в дальнейшем — каждую минуту после проведения процедуры, в общей сложности — десятикратно (4-я, 5-я минуты и т. д.). Определяли Q_{as} и V_{am} . Реакция оценивалась следующим образом:

- 1) адекватная (повышение линейных скоростных показателей кровотока на 20% от исходного значения);
- 2) неадекватная (недостаточная или гиперреактивная);
- 3) парадоксальная (вазоконстрикция) [10].

Активность фактора Виллебранда в центрифугированной плазме устанавливали методом прямого количественного ферментсвязанного иммуносорбентного химического анализа (Axis-Shield Diagnostic Limited, Великобритания). Результат автоматически рассчитывался прибором относительно калибровочной кривой. Нормальная область значений фактора Виллебранда в 95% случаев находилась в пределах 50–150%.

Уровень исследуемых факторов роста у пациентов определялся в сыворотке крови, взятой для анализа натощак. Для проведения иммуноферментного анализа использовали наборы реактивов Bender Medsystems (США) VEGF. Оптическая плотность образцов во всех лунках планшета оценивалась лабораторным ридером для иммуноферментного анализа с длиной волны 450–600 нм. Концентрацию исследуемого вещества получали расчетным методом из значений оптической плотности с помощью программы MathCad в соответствии с инструкцией производителя реактивов.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы статистического анализа Statistica 6.0 (Statsoft, США). Результаты были представлены в виде средних величин и ошибки средних величин ($M \pm m$). За статистически значимые принимались различия при $p < 0,05$. Динамику изучаемых количественных показателей оценивали по t-критерию Стьюдента для парных измерений, а различия частотных параметров — по критерию Фишера. Связь между ранговыми показателями вычисляли на основе таблиц сопряженности, статистическую значимость указанной связи рассчитывали с помощью критерия Пирсона χ^2 .

Результаты

Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 1. Необходимо отметить, что группы были сопоставимы между собой по полу и возрасту. Средние значения САД и ДАД в группах значимо различались и были выше у пациентов с АГ.

Группы изначально различались между собой по V_{am} (данный показатель был значимо выше у пациентов с АГ). Резервные возможности МЦР характеризует прирост V_{am} после проведения постокклюзионной пробы, который должен составить не менее чем 20% от исходных величин. Относительно здоровые добровольцы имели нормальный прирост данного показателя, у больных с сердечно-сосудистой патологией отмечалось статистически значимое его снижение.

Увеличение Q_{as} происходило уже на первой минуте пробы, максимальный ответ был получен в обеих группах на 3-й минуте. Именно это увеличение является амплитудой реакции, затем в норме должно отмечаться снижение Q_{as} к 5–7-й минуте, не отличающееся от исходного уровня, что и наблюдалось у относительно здоровых пациентов. У больных с АГ достижения фоновых значений Q_{as} не происходило, показатели превышали их на 10–15%.

У пациентов с АГ имело место повышение СРПВ по S_3 , составившее в целом по группе $13,27 \pm 0,53$ м/с ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой).

Фактор Виллебранда был повышен у 69,7% обследованных пациентов с АГ и составил в среднем $168,7 \pm 9,1\%$, однако статистически значимо не отличался от такового у относительно здоровых добровольцев.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с АГ и относительно здоровых добровольцев

Показатель	Пациенты с АГ (n = 99)	Относительно здоровые добровольцы (n = 20)
Возраст, лет	$63,2 \pm 2,6$	$63,4 \pm 7,8$
САД, мм рт. ст.	$167,17 \pm 7,86^*$	$126,13 \pm 6,24^*$
ДАД, мм рт. ст.	$96,51 \pm 3,82^*$	$79,47 \pm 4,32^*$
V_{am} , см/с:		
исход	$3,43 \pm 0,03^*$	$2,23 \pm 0,04^*$
3 мин РГ	$3,38 \pm 0,02^*$	$2,92 \pm 0,02^{*\wedge}$
Q_{as} , мл/с/см ³ :		
исход	$0,26 \pm 0,011$	$0,29 \pm 0,009$
1 мин РГ	$0,25 \pm 0,009$	$0,24 \pm 0,011$
3 мин РГ	$0,48 \pm 0,011^{*\wedge}$	$0,36 \pm 0,010^{*\wedge}$
5 мин РГ	$0,34 \pm 0,012^{\wedge}$	$0,28 \pm 0,010$
СРПВ S_3 , м/с	$13,27 \pm 0,53^*$	$8,37 \pm 0,76^*$
Фактор Виллебранда	$168,7 \pm 9,1\%$	$134,4 \pm 6,7\%$
VEGF, пг/мл	$193,56 \pm 13,13^*$	$43,42 \pm 11,87^*$
Эндостатин, пг/мл	$6,12 \pm 0,37$	$5,26 \pm 0,29$

Примечание. САД — систолическое, ДАД — диастолическое артериальное давление, РГ — реографическая волна; * $p < 0,05$ — значимость различий между значениями соответствующих показателей при сравнении пациентов с АГ и относительно здоровых добровольцев; $\wedge p < 0,05$ — значимость различий между значениями соответствующих показателей в одной группе в разное время после проведения пробы.

Концентрация VEGF среди больных с АГ колебалась от 22,04 до 517,12 нг/мл и была значимо выше, чем у здоровых добровольцев. Уровень эндостатина у пациентов с АГ составил $6,12 \pm 0,37$ пг/мл, что значимо не отличалось от такового у здоровых добровольцев ($5,26 \pm 0,29$ пг/мл).

Проведено сопоставление уровней факторов ангиогенеза с наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (табл. 2). При сравнении уровней VEGF и эндостатина у мужчин и женщин (в постменопаузе) различий не выявлено.

Нами установлено, что у некурящих больных ($n = 50$) уровень VEGF был значимо ниже, чем у пациентов, имевших курение в анамнезе — куривших в прошлом и курящих в настоящем ($n = 44$). Уровень эндостатина был статистически значимо выше у больных, которые курили, чем у некурящих пациентов с АГ. Выявлено, что ИМТ и возраст не оказывают влияния на данные факторы ангиогенеза. Среди пациентов с отягощенной наследственностью различий в уровне VEGF не зарегистрировано. Получены высокие концентрации эндостатина у больных, имеющих отягощенный семейный

Таблица 2. Сопоставление уровней VEGF и эндостатина с наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Показатель	Число пациентов	VEGF, пг/мл	Эндостатин, пг/мл
Курение:			
да	49	172,42 ± 22,85*	6,29 ± 0,35 [^]
нет	50	244,48 ± 24,35*	4,82 ± 0,55 [^]
ИМТ:			
норма	9	252,85 ± 39,78	5,55 ± 0,86
избыток	29	191,13 ± 28,47	5,46 ± 0,37
ожирение	60	183,60 ± 28,71	7,29 ± 0,41
Возраст, лет:			
45–59	37	194,95 ± 25,45	5,96 ± 0,37
60–74	31	198,44 ± 28,61	6,61 ± 0,91
> 75	31	194,55 ± 29,36	6,85 ± 0,8
Пол:			
мужчины	44	193,45 ± 27,25	6,61 ± 0,45
женщины	55	197,24 ± 21,89	6,07 ± 0,33
Наследственность:			
да	55	194,5 ± 7,08	6,79 ± 0,31 [^]
нет	44	197,2 ± 9,5	4,86 ± 0,25 [^]
Длительность АГ, лет:			
< 10	33	161,72 ± 24,65*	5,83 ± 0,38
> 10	66	229,41 ± 19,66*	6,11 ± 0,32

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; * $p < 0,05$ — значимость различий между значениями VEGF у пациентов при наличии или отсутствии факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений; [^] $p < 0,05$ — значимость различий между значениями эндостатина у пациентов при наличии или отсутствии факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

анамнез по сердечно-сосудистой патологии. В нашем исследовании наблюдалось повышение концентрации VEGF у пациентов, длительно страдающих АГ. Однако длительность заболевания на уровень эндостатина не влияла. При изучении связи VEGF с концентрацией фактора Виллебранда значимой связи также не обнаружено.

Сильная положительная корреляционная взаимосвязь выявлена между длительностью АГ и V_{am} , связь слабой силы — между САД и V_{am} , статистически значимая связь слабой силы — между СРПВ в S_3 и V_{am} (табл. 3), связь средней силы — между длительностью АГ и СРПВ в S_3 , между САД и СРПВ в S_3 , и сильная связь — между возрастом и СРПВ. Корреляционных взаимосвязей между факторами ангиогенеза и показателями липидного обмена не обнаружено. Наблюдалась слабая отрицательная взаимосвязь между уровнями VEGF и эндостатина.

Таблица 3. Статистически значимые корреляционные взаимосвязи между изучаемыми показателями сосудистого русла ($p < 0,05$)

Показатель	V_{am}	СРПВ
САД	0,3	0,51
Длительность АГ	0,71	0,53
Возраст, лет	—	0,71

Обсуждение

Таким образом, нами выявлены структурно-функциональные нарушения сосудистого русла у больных с АГ по сравнению с относительно здоровыми добровольцами. Отмечалась дисфункция эндотелия (повышение фактора Виллебранда), имели место нарушения как на уровне МЦР, так и при изучении эластических свойств артерий (в виде повышения СРПВ). В основе функциональных изменений МЦР лежит формирование гиперреактивности артериол на вазоконстрикторные стимулы, следствием которой становится их спазм вплоть до полного закрытия, эндотелиальная дисфункция со снижением биологической активности оксида азота [11]. Дилататорный ответ МЦР обусловлен нарушением механизмов эндотелиальной функции, а точнее — эндотелийзависимой вазодилатации (при проведении окклюзионной пробы выявлены нарушения данной регуляции при длительном течении АГ).

Мы полагаем, что МЦР является своеобразным интегратором регуляторных процессов, происходящих в сосудах различного калибра. Колебания кровотока в МЦР отражают процессы, которые регулируют скорость кровотока в сосудах всех калибров. Действительно, при изучении СРПВ нами был обнаружен ряд нарушений. Известно, что повышенная СРПВ — маркер повреждения сосудистой стенки у больных с АГ [12].

В основе патогенеза атеротромбоза ведущую роль играют тромбоцитарно-сосудистые факторы (фибриноген и фактор Виллебранда), при участии которых и развиваются сосудистые катастрофы [13]. Фактор Виллебранда, повышенный практически у 2/3 пациентов с АГ, — маркер эндотелиальной дисфункции. Дисфункция эндотелия — начальное звено прогрессирования сердечно-сосудистого континуума — приводит к возникновению дисбаланса между продукцией вазоконстрикторов и вазодилататоров, ангиопротекторов и протромботических факторов, пролиферативных и антипролиферативных факторов и в конечном итоге — к структурной перестройке сосудистой стенки и повышению сосудистой жесткости, проявляющейся повышенной СРПВ.

Таким образом, АГ вызывает ремоделирование сосудистой стенки и нарушение эндотелиальной функ-

ции. У пациентов с АГ отмечаются нарушения процессов роста сосудов [14]. Влияния половых различий на уровень факторов ангиогенеза не выявлено. В нашем исследовании установлено, что на повышение уровня VEGF оказывают влияние курение и длительность заболевания. Уровень эндостатина также был выше у курящих пациентов и больных с отягощенным наследственным анамнезом. Корреляций между факторами ангиогенеза и фактором Виллебранда не отмечено. Полученные нами данные не противоречат результатам A.D. Blann et al. [15], которые установили, что концентрация VEGF не зависела от степени повышения АД и возраста.

При изучении корреляционных взаимосвязей, характеризующих различные звенья сосудистого русла, выявлено, что длительность АГ является мощным фактором, оказывающим влияние практически на все показатели сосудистой системы.

Заключение

У пациентов с АГ имеются нарушения всех звеньев сосудистого русла: функции эндотелия (повышенный фактор Виллебранда), микроциркуляторные нарушения, а также повышение СРПВ по C_3 . Показано, что уровень VEGF у больных с АГ выше, а уровень эндостатина — сопоставим с таковым у практически здоровых добровольцев.

Уровень факторов ангиогенеза не зависит от таких параметров, как пол, возраст, ИМТ. Нами установлено, что курение и длительность АГ оказывают влияние на повышение уровня VEGF, а содержание эндостатина выше у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом по ССЗ. Длительность заболевания находится в прямой корреляционной связи с микроциркуляторными нарушениями и СРПВ; выявлены корреляционные взаимосвязи между изменениями в МЦР и СРПВ по C_3 .

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2002;(3):4–8.
2. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006;(4):45–50.
3. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Цома В.В. и др. Возможности препарата Эксфорж и его комбинации с флувастатином в улучшении сосудистой эластичности у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Consilium Med 2009;11(5):37–42.
4. Sherman J.A., Hall A., Malenka D.J., et al. Humoral and cellular factors responsible for coronary collateral formation. Am J Cardiol 2006;98(9):1194–7.
5. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29(6):789–91.
6. Tsai W.C., Li Y.H., Huang Y.Y., et al. Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. Clin Sci (Lond) 2005; 109:39–43.
7. O'Reilly M.S., Boehm T., Shing Y., et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. Cell 1997; 88:277–85.
8. Asmar R., Benetos A., Topouchian J., et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. Hypertension 1995;26(3):485–90.
9. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В. и др. Микроциркуляция в кардиологии. М., 2004.
10. Петрищев Н.Н., Смирнов А.В., Панина И.Ю. и др. Об использовании высокочастотной ультразвуковой доплерографии для оценки функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла. Материалы 1-го Российского научного форума «Инновационные технологии медицины XXI века». М., 2005; с. 113.
11. Levy B.I., Ambrosio G., Pries A.R., Struijker-Boudier H.A. Microcirculation in hypertension — a new target for treatment? Circulation 2001;104(6):735–40.
12. Рекомендации Всероссийского общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 Прил 2):1–33.
13. Lee K.W., Lip G.Y., Tayabjee M., et al. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. Blood 2005;105:526–32.
14. Williams B., Lacy P.S. Central aortic pressure and clinical outcomes. J Hypertens 2009;27:1123–5.
15. Blann A.D., Belgore F.M., Constans J., et al. Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate. Am J Cardiol 2001;87(10):1160–3.