

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Якушин С.С., Филиппов Е.В., 2013
УДК 616.132.2-008.64

**ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ
НА ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЕ
(ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕРИДИАН-РО)**

С.С. ЯКУШИН, Е.В. ФИЛИППОВ

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань

**VALUE ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL FUNCTION AT THE
POPULATION LEVEL (ACCORDING TO THE RESEARCH MERIDIAN-RO)**

S.S. YAKUSHIN, E.V. FILIPPOV

Ryazan State I.P. Pavlov University, Ryazan

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться ведущей причиной смерти среди большинства развитых стран во всем мире. Так, по данным Американской Кардиологической Ассоциации (АНА), кардиоваскулярная смертность составила 32,3% [787931] всех смертей [2437163], произошедших на территории США в 2009 г. В 49,9% случаев причиной смерти стала коронарная болезнь сердца (КБС), в 16,5% - инсульт. Это свидетельствует о высокой распространенности атеросклероза и связанных с ним заболеваний, а также постоянно стимулирует научный поиск в сфере диагностики ранних признаков этой патологии.

Ключевые слова: коронарная болезнь сердца, эндотелиальная функция, адаптированная шкала SCORE, атеросклероз

Cardiovascular disease (CVD) continue to be the leading cause of death among the most developed countries in the world. Thus, according to the American heart Association (AHA), cardiovascular mortality was 32.3% [787931] all deaths [2437163] that occurred in the U.S. in 2009. In a 49.9% of cases the cause of death was coro-

nary heart disease (KBS), 16.5% – stroke. This indicates a high prevalence of atherosclerosis and related diseases, as well as constantly stimulate scientific research in the field of diagnostics of early signs of this pathology.

Key words: coronary heart disease, endothelial function, adapted SCORE scale, atherosclerosis.

Последние два десятилетия, благодаря развитию сосудистой биологии, улучшилось понимание роли эндотелия в развитии атеросклероза. Сегодня он уже рассматривается не просто как разделитель между тканью и кровью [1, 2], а как аутокринный, паракринный, эндокринный орган, выстилающий сосудистый занимающий поверхность около 700 м². Эндотелий выполняет огромное количество функций, главная из которых, – сосудистый гомеостаз. Кроме этого, он обладает еще и вазодилатирующим, противовоспалительным, антикоагулянтным, профибринолитическим, антитромботическим и антигипертрофическим эффектом.

Нарушение функции эндотелия способствует развитию целого ряда изменений, растянутых во времени, клиническим выражением которых является атеросклероз. Таким образом, эндотелиальная дисфункция (ЭД) является предиктором развития атеросклероза и связанных с ним болезней.

Использование различных инвазивных методов диагностики ЭД позволяет с большой точностью говорить о развитии данного нарушения и риске развития атеросклероза, однако, они неприменимы на популяционном уровне. В последнее десятилетие появилось несколько недорогих и простых в обращении приборов, которые могут применяться для неинвазивной диагностики ЭД. Их механизм дей-

ствия основан на регистрации пульсовой волны до и после проведения окклюзионной пробы с помощью фотоплетизмографии.

Благодаря этому становится возможным изучение показателей ЭФ на популяционном уровне.

Цель исследования

Изучить распространенность эндотелиальной дисфункции у работоспособного населения Рязанской области и выявить факторы, влияющие на неё.

Материалы и методы

МЕРИДИАН-РО (Эпидемиологическое исследование состояния здоровья и поведенческих факторов риска у населения Рязанской области) проводился как открытое проспективное кросс-секционное исследование.

В исследование включались лица 25-64 лет на момент обследования, подписавшие информированное согласие. Им проводилось анкетирование по стандартизированному опроснику, ЭКГ, измерение АД, ЧСС, объема талии, роста, веса, забор биообразцов для определения биохимического профиля риска, комплексная оценка риска с помощью адаптированной шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) для Российской Федерации.

В качестве подисследования лицам, попавшим в МЕРИДИАН-РО,

было проведено измерение эндотелиальной функции с помощью аппарата «Ангиоскан» компании ООО «Ангиоскан-Электроникс», который основан на регистрации пульсовой волны с помощью фотоплетизмографии.

Всем участникам подисследования эндотелиальная дисфункция определялась с помощью окклюзионной пробы. Оценка проводилась по сдвигу фаз на участке дистальнее места окклюзии и индексу окклюзии по амплитуде.

Рандомизация.

Первый этап. Из всех поликлиник, обслуживающих население г. Рязани случайным образом были отобраны четыре.

Второй этап. В каждой поликлинике случайным образом были выбраны врачебные участки (по 6 в каждой поликлинике) с населением в среднем 1500 (1200-1700) человек.

Третий этап. На каждом участке была произведена пошаговая рандомизация (улица, дом, квартиры) с шагом 20. Таким образом, с одного участка в исследование было отобрано 75-80 человек. В каждой квартире как возможный участник исследования расценивался только один человек 25-64 лет. Отбор производился по дню и месяцу рождения, независимо от года рождения. Отбирался тот человек, который родился позже (по дате рождения).

Для обследования сельского населения было отобрано село Захарово и две деревни, расположенные рядом. Среди всего населения села и прилегающих территорий в возрасте

25-64 лет было случайным образом выбрано 600 человек для возможного участия в исследовании.

Отклик на обследование был более 80%.

Статистический анализ.

Значения представлены в виде описательной статистики при ДИ 95%. Сравнение выборок производилось с помощью U-критерия Манна-Уитни, медианного критерия или хи-квадрат при $p < 0,05$.

При оценке относительного риска использовалась модель риска или модель Mantel-Haenszel. Все тесты проводились с помощью двухсторонних критериев при 95% доверительном интервале (ДИ).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 20.0 и Microsoft Excel 2011.

Результаты

Описание выборки

В исследование МЕРИДИАН-РО было включено 1622 человека (1220 городского и 402 – сельского населения), из которых 42,6% [750] были мужчины, 53,8% [872] – женщины.

Лицам, подписавшим информированное согласие, также предлагалось участие в подисследовании эндотелиальной функции. В него было включено 1238 участников, из них, 53,8% [666] – были женщины, а 46,2% [572] – мужчины. Сельское население составило 31,8% [394] человека, а городское – 68,2% [844]. Основные характеристики выборки представлены в таблице 1.

Основные характеристики участников подисследования эндотелиальной функции

Характеристика	Городское население		Сельское население	
	Среднее	95% ДИ	Среднее	95% ДИ
Возраст, лет	42,2	41,4-43,1	44,5	43,4-45,5
Мужчины, n (%)	194 (49,2%)		378 (44,8%)	
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	28,5	28,1-29,0	30,4	29,7-31,0
Общий холестерин, ммоль/л	5,17	5,10-5,24	5,48	5,36-5,60
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	1,32	1,29-1,34	1,32	1,28-1,36
Аполипопротеина по В, г/л	97,0	95,1-98,9	103,8	101,0-106,6
Аполипопротеина поА1, г/л	160,0	158,0-162,0	163,2	160,2-166,1
Липопротеин (а), мг/дл	25,7	23,2-28,1	30,8	26,6-35,0
Мочевая кислота, мкмоль/л	309,2	304,3-314,1	315,1	307,5-322,8
Креатинин, мкмоль/л	80,4	79,2-81,6	80,1	78,3-82,0
СРБ, мг/мл	5,69	5,45-5,93	6,73	6,28-7,18
Фибриноген, г/л	3,45	3,39-3,51	3,55	3,46-3,65
Курение в настоящий момент, n (%)	194 (23,0%)		76 (19,3%)	
Ожирение, n (%)	319 (37,8%)		187 (47,5%)	
Избыточное потребление соли, n (%)	326 (38,6%)		168 (42,6%)	
Избыточное потребление алкоголя ¹ , n (%)	35 (4,1%)		6 (1,5%)	
Артериальная гипертензия ² , n (%)	366 (43,4%)		193 (49,0%)	
Сахарный диабет ³ , n (%)	77 (9,1%)		37 (9,4%)	
Атеросклероз и связанные с ним болезни (инфаркт миокарда, инсульт) ⁴ , n (%)	119 (14,1%)		69 (17,5%)	

¹ Потребление алкоголя в пересчете на этанол более 20 мл/сут;

² САД >140 мм рт.ст. или ДАД >90 мм рт.ст., или участник исследования принимал лекарственные препараты по поводу артериальной гипертензии;

³ Глюкоза плазмы натощак > 6,2 ммоль/л или пациент сообщил, что у него имеется сахарный диабет, или принимает гипогликемические препараты;

⁴ Положительный результат по опроснику Rose или пациент сообщал, что у него имеется стенокардия, или инсульт и/или инфаркт миокарда в анамнезе.

Распространенность и особенности эндотелиальной дисфункции в популяции Рязанской области

При анализе данных подисследования было выявлено, что из 1238 (100%) обследованных лиц, 1021 (82,5%) человек имел ЭД (женщины – 47,2%, мужчины – 52,8%). Возрастно-половая характеристика пациентов

представлена на рис. 1. Среди сельского населения распространенность ЭД составила 79,9% [315], в городе – 83,6% [706].

Нарушение эндотелиальной функции в мелких артериях выявлено у 208 (20,4%) обследованных, в крупных артериях – у 260 (25,4%), в крупных и мелких артериях – у 553 (54,2%).

Факторы риска развития эндотелиальной дисфункции в популяции

Основными факторами риска развития ЭД были: наличие у пациента ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета, повышенного С-реактивного белка, избыточное потребление алкоголя и ЧСС более 85 уд/мин. Курение, пассивное курение и избыточное потребление соли, напротив, не изменяло функцию эндотелия и не повышало риск развития его дисфункции.

Учитывая полученные данные об отсутствии влияния потребления соли на дисфункцию эндотелия, был проведен дополнительный анализ пищевых привычек. Погрешности в питании и/или избыточное потребление различных продуктов не оказывали значимого влияния на эндотелиальную функцию. Морепродукты также не влияли на ЭД.

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с атеросклерозом и связанными с ним болезнями

В исследовании эндотелиальной функции приняли участие 188 пациентов со стенокардией, перенесенным инфарктом миокарда и инсультом. Среди них было 38,8% [73] мужчин и 61,2% [115] женщин. ЭД крупных артерий была выявлена у 30,9% [58] пациентов, мелких – у 16,5% [31], обеих типов – у 52,7% [99].

При сравнении пациентов с ЭД и атеросклерозом и связанными с ним болезнями с группой без него было выявлено, что они имеют более высокие уровни СРБ, фибриногена, аполипопротеина В. У данной группы был значительно выше уровень систолического и диастолического АД, индекс массы тела. Сами пациенты оценивали свое состояние здоровья по тесту EQ-5D, хуже, чем пациенты без атеросклероза (табл. 3).

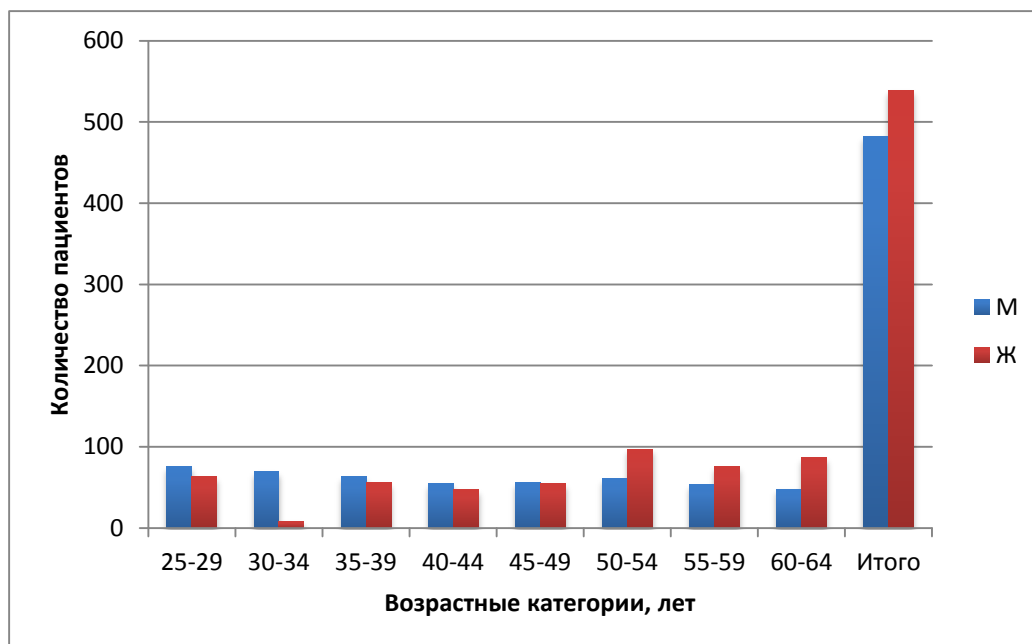


Рис. 1. Возрастно-половая характеристика пациентов с ЭД

Таблица 2

Влияние различных факторов на риск развития эндотелиальной дисфункции (95% ДИ) среди всего обследованного населения

Фактор	Относительный риск	95% ДИ	Отношение шансов	95% ДИ
Ожирение	1,11	1,06-1,16	2,06	1,47-2,90
Артериальная гипертензия	1,09	1,04-1,15	1,80	1,30-2,48
Курение	1,02	0,95-1,08	1,10	0,73-1,67
Пассивное курение	1,00	0,95-1,05	1,00	0,73-1,36
ЧСС>85 уд/мин	1,07	1,01-1,14	1,68	1,03-2,75
СРБ>5 мг/л	1,08	1,03-1,14	1,61	1,18-2,18
Сахарный диабет	1,08	1,01-1,15	1,84	0,98-3,49
Избыточное потребление соли	0,96	0,92-1,01	0,80	0,59-1,09
Фибриноген>4 г/л	1,05	1,00-1,11	1,41	0,97-2,05
Тревога/депрессия ¹	1,04	0,99-1,09	1,29	0,94-1,79
Избыточное потребление алкоголя ²	1,16	1,09-1,23	6,35	0,86-46,71

¹Оценивалась с помощью опросника EQ-5D

² Более 20 мл в сутки в пересчете на этиловый спирт

Таблица 3

Сравнительный анализ пациентов с ЭД и с и без атеросклероза и связанных с ним болезней

Фактор	Пациенты с ЭД и атеросклерозом		Пациенты с ЭД без атеросклероза		Значимость
	Среднее	95% ДИ	Среднее	95% ДИ	
Возраст, лет	47,9	46,3-49,5	42,9	42,1-43,7	0,0001*
ГГТП ¹	42,7	36,2-49,1	38,4	34,9-41,9	0,157
ЛП _a ²	28,2	22,8-33,7	27,4	24,8-30,0	0,298
АпоА1 ³	157,4	152,9-161,8	161,1	159,1-163,1	0,098
АпоВ ⁴	104,2	101,8-107,1	99,7	97,7-101,7	0,012*
Состояние здоровье по шкале EQ-5D	58,3	55,6-61,0	64,8	63,5-66,1	0,0001*
ОХС ⁵	5,30	5,21-5,56	5,35	5,28-5,33	0,164
ТГ ⁶	1,51	1,32-1,70	1,35	1,34-1,43	0,065
ЛПВП ⁷	1,21	1,16-1,30	1,31	1,29-1,34	0,083
Мочевая кислота	316,4	305,9-326,9	314,7	309,6-319,7	0,345
СРБ	6,45	6,08-6,82	6,14	5,84-6,07	0,004*
Фибриноген	3,61	3,56-3,79	3,49	3,43-3,55	0,041*
ИМТ	32,3	31,2-33,3	29,1	28,6-29,5	0,0001*
ЧСС	73,6	71,8-75,4	74,3	73,6-75,0	0,115
САД	131,0	127,9-134,0	125,6	124,2-127,0	0,002*
ДАД	84,4	82,6-86,3	80,1	79,3-80,9	0,0001*

* Изменения значимы (p<0,05); ¹Гаммаглутарилтранспептидаза; ² Липопротеин (a);

³Аполипопротеин А1; ⁴Аполлипопротеин В; ⁵ Общий холестерин; ⁶ Триглицериды; ⁷ Липопротеиды высокой плотности.

Обсуждение

Полученные данные из подисследования МЕРИДИАН-РО продемонстрировали высокую распространенность ЭД у населения Рязанской области (82,5%) независимо от пола. Это свидетельствует о высоком риске развития атеросклероза и других ССЗ в популяции. Это подтверждается еще и тем, что более половины обследованных лиц имели нарушение функции эндотелия как в крупных, так и мелких артериях.

Проведенный анализ показал, что на развитие ЭД у данной популяции пациентов влияние оказывало ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия. Ожидалось, что курение и пассивное курение также будут ухудшать ЭД, однако, эти данные не подтвердились. Это может быть связано с недостаточной мощностью исследования и тем, что курили в основном молодые люди.

При анализе ЧСС было выявлено, что пульс более 70 уд/мин не повышал риск развития ЭД, тогда как ЧСС более 85 уд/мин оказывала на нее значимое влияние. Среди биохимических параметров нарушение функции эндотелия ассоциировалось с повышенным СРБ. Уровни холестерина и липидных фракций, повышенный фибриноген не оказывали влияния на ЭД.

При изучении пищевых привычек было выявлено, что потребление алкоголя в дозе более 20 мл/сут (в пересчете на этиловый спирт) повышало риск развития ЭД. Другие продукты, в том числе рыба, не влияли на ЭД. Из-

быточное потребление соли также не повышало риск развития дисфункции эндотелия.

Также мы изучили ЭД у пациентов с атеросклерозом и связанными с ним болезнями. У данной группы чаще встречалось поражение крупных артерий, нарушение функции по крупным и мелким артериям оставалось на том же уровне, что и в общей группе обследованных лиц.

При сравнении пациентов с ЭД и атеросклерозом и без него было показано, что в первой группе пациентов было выше АД и ИМТ. Также эта группа была старше. Лица без атеросклероза имели более низкие значения фибриногена и СРБ, по фракциям липидного спектра и другим показателям, кроме аполипопротеина В группы не отличались. Кроме того, пациенты с атеросклерозом хуже оценивали состояние своего здоровья.

Эти данные косвенно подтверждают, что у лиц с повышенными уровнями СРБ, фибриногена и аполипопротеина В риск развития КБС повышен. Поэтому эти пациенты требуют более пристального внимания.

Изучение эндотелиальной функции является важным для диагностики бессимптомного атеросклероза. ЭД является его предиктором и воздействие на факторы риска ее развития позволяет замедлить рост атеросклеротической бляшки. Поэтому включение методов изучения ЭД необходимо на популяционном уровне.

Наиболее интенсивное профилактическое воздействие должно оказываться в первую очередь на лиц с ожи-

рением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ЧСС более 85 уд/мин, повышенным уровнем СРБ и избыточным потреблением алкоголя.

Заключение

Изучение ЭД у пациентов с факторами риска позволяет детально оценить риск развития атеросклероза и начать более раннее лечение. Кроме этого внедрение этой методики ведет к персонализации лечения и необходимости назначать препараты, улучшающие функцию эндотелия.

Периодическое исследование функции эндотелия на популяционном уровне (например, во время диспансеризации) позволит не только выявить повышенный риск развития

атеросклероза, но и оценить влияние немедикаментозных методов воздействия (первичной и вторичной профилактики) на популяцию в целом и конкретного человека в отдельности.

Литература

1. Go A. Heart Disease and Stroke Statistics-2013 Update: A Report From the American Heart Association / A. Go [et al.] // *Circulation*. – 2013; 127: e6-e245.
2. De Caterina R. Endothelial functions and dysfunctions / R. De-Caterina, M. Massaro, P. Libby, ed. *Endothelial dysfunctions and vascular disease*. – Malden: Blackwell Futura Publishing, 2007: 3-25.

Сведения об авторах

Якушин Сергей Степанович – д-р. мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: Yakushin@kafedra.ryazan.ru.

Филиппов Евгений Владимирович – канд. мед. наук, ассист. кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: dr.philippov@gmail.com.