

К.В. Протасов, А.А. Дзизинский, С.Г. Куклин, Д.А. Синкевич

РЕАКТИВНОСТЬ СОСУДОВ МЫШЕЧНОГО ТИПА И ТОНУС ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей» (Иркутск)

Цель — изучить и сопоставить реактивность сосудов мышечного типа и тонуса вегетативной нервной системы у больных изолированной систолической (ИСАГ) и систоло-диастолической артериальной гипертонией (СДАГ). **Методика.** В подгруппах ИСАГ (n = 67) и СДАГ (n = 75) проводили пробы с манжеточной окклюзией предплечья и экзогенными нитратами. На фоне проб исследовали эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию, динамику жесткости сосудистой стенки и тонуса вегетативной нервной системы с использованием спектрального анализа вариабельности ритма сердца. **Результаты и выводы.** У больных ИСАГ под воздействием экзогенных нитратов степень уменьшения ригидности сосудистой стенки и эндотелийнезависимой вазодилатации менее выражена, по сравнению с СДАГ, что свидетельствует о снижении реактивности артерий мышечного типа. Проба с экзогенными нитратами в обеих подгруппах приводила к однонаправленным сдвигам тонуса вегетативной нервной системы в сторону усиления симпатической активности. В условиях манжеточной пробы при СДАГ выявлен кратковременный вегетативный дисбаланс с преобладанием парасимпатического звена регуляции. При ИСАГ реактивность регуляторных систем в ответ на манжеточную окклюзию снижена.

Ключевые слова: изолированная систолическая артериальная гипертония, реактивность сосудов, вегетативная нервная система, вариабельность ритма сердца

VESSELS REACTIVITY OF MUSCULAR TYPE AND VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM TONE AT ISOLATED SYSTOLIC ARTERIAL HYPERTENSION

K.V. Protasov, A.A. Dzizinskyi, S.G. Kuklin, D.A. Sinkevitch

State Institute of physicians' training, Irkutsk

Aim of the study is to investigate and compare the reactivity of muscular type arteries and vegetative nervous system in patients with isolated systolic (ISH) and systolic-diastolic arterial hypertension (SDH). **Methods.** In ISH (n = 67) and SDH (n = 75) groups the tests with blood pressure cuff occlusion and sublingual nitroglycerin administration were carried out. During functional tests the endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation, vascular wall stiffness and vegetative nervous system tonus dynamics were investigated. **Results and conclusions.** Under the influence of nitroglycerin in patients with ISH the level of vascular rigidity reduction and endothelium-independent vasodilatation were less than those in SDH. This fact points out the decrease of muscular arterial reactivity in cases of ISH. The vegetative nervous system tonus dynamics, evaluated by heart rate variability spectral analysis, was found to be unidirectional in both groups: the two systems equilibrium shifted in the direction of sympathetic activation. In cuff occlusion test the short-term vegetative imbalance with parasympathetic prevalence was revealed in patients with SDH. At the same time ISH was characterized by depressed vegetative nervous system reactivity.

Key words: isolated systolic arterial hypertension, vascular reactivity, vegetative nervous system, heart rate variability

Среди лиц пожилого и старческого возраста изолированная систолическая артериальная гипертония (ИСАГ) встречается в 65–87% [9] случаев артериальной гипертонии (АГ). При ИСАГ рост пульсового и систолического артериального давления (АД) обусловлен увеличением жесткости аорты и крупных артерий эластического типа из-за прогрессирующей дегенерации базальной мембраны сосудистой стенки, накопления в ней коллагена и кальция [14]. В ряде исследований было убедительно доказано, что повышенная ригидность магистральных сосудов, приводящая к росту скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), является важным фактором прогрессирования АГ и риска сердечно-сосудистых осложнений [2, 5]. В патогенезе ИСАГ у пожилых, помимо снижения демпфирующих свойств круп-

ных сосудов, имеют значение и другие механизмы: снижение барорецепторной функции синокаротидной и аортальных зон, дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) [4].

Несмотря на значительный интерес к проблеме изолированной систолической гипертонии, особенности поражения сосудов при ИСАГ до конца не выяснены. Малоизученным остается процесс ремоделирования артерий мышечного типа (среднего калибра). Не установлена их реактивность во взаимосвязи с тонусом ВНС. Практически отсутствуют сравнительные исследования по данному вопросу при различных гемодинамических вариантах АГ.

Это и определило **цель работы** — с помощью функциональных проб изучить и сопоставить реактивность сосудов мышечного типа и тонуса ве-

гетативной нервной системы у больных изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертонией.

МЕТОДИКА

Обследованы 142 больных АГ 2 и 3 стадии (классификация ВНОК, 2004), получавшие индивидуально подобранную антигипертензивную терапию. Среди них 67 пациентов страдали ИСАГ и 75 – систоло-диастолической АГ (СДАГ). Критериями ИСАГ считали не менее чем двухкратно зафиксированное офисное систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. при диастолическом АД < 90 мм рт. ст. СДАГ выставляли при одновременном превышении систолического и диастолического АД указанных уровней. Подгруппы ИСАГ и СДАГ не различались по полу (доля мужчин составляла 50,0 и 35,8 %, соответственно, $p > 0,05$), возрасту ($72,7 \pm 6,7$ и $71,1 \pm 6,2$ лет, $p > 0,05$), индексу массы тела ($28,0 \pm 4,0$ и $28,9 \pm 4,3$ кг/м², $p > 0,05$) и длительности артериальной гипертонии ($14,6 \pm 8,1$ и $16,3 \pm 8,1$ лет, $p > 0,05$).

В исследование не включали пациентов с сопутствующими заболеваниями: сахарным диабетом, острым инфарктом миокарда и мозговым инсультом в предшествующие 6 месяцев, нестабильной стенокардией, мерцательной аритмией в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью IIб и III стадии. Исследования проводили не ранее, чем через 3 суток после отмены плановой антигипертензивной терапии.

Изучали следующие параметры реактивности сосудов: эндотелийзависимую (ЭЗВД) и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВД) по D. Celermajer [7, 11], а также динамику жесткости сосудистой стенки по скорости распространения пульсовой волны на каротидно-радиальном сегменте (СРПВ с-г) по методике R.G. Asmar [6]. Для этого на фоне холтеровского мониторирования ЭКГ (монитор CardioTens-01, «Meditech», Венгрия) в положении лежа проводили манжеточную пробу и пробу с экзогенными нитратами (рис. 1). Первая включала пятиминутную компрессию предплечья тонометрической манжетой под давлением 300 мм рт. ст. Вторая – сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина. Исходно перед началом проб ультразвуковым методом определяли диаметр плечевой артерии на 3–10 см выше локтевого сгиба (сканер LogiqBook, «General Electrics», США) и СРПВ с-г (аппарат PulseTracePWV, «MicroLab», Великобритания). После декомпрессии вновь измеряли диаметр артерии на 60 и 90 секунде и СРПВ с-г на 180 секунде. В пробе с экзогенными нитратами измерения повторяли через 5 минут после приема нитроглицерина. Изменение сосудистого диаметра на фоне проб оценивали в % от исходного.

Динамику тонуса ВНС изучали с помощью спектрального анализа variability ритма сердца в соответствии с рекомендациями ESC/NASPE (1996) [8]. С этой целью на фоне компрессионной пробы по данным мониторирования ЭКГ выделяли 4 пятиминутных интервала (рис. 1).

Первый предшествовал компрессии манжетой, второй, третий и четвертый следовали с 1 по 15 минуте от момента декомпрессии. В пробе с нитроглицерином выделяли 2 пятиминутных периода: предшествующий приему нитроглицерина и следующий за ним, начиная с 6 минуты от момента приема. В каждом выделенном интервале определяли следующие характеристики variability ритма сердца:

- LF (мс²) – низкочастотный компонент спектра мощности;
- HF (мс²) – высокочастотный компонент спектра мощности;
- LF/HF – коэффициент симпато-вагального баланса;
- Total (мс²) – суммарная мощность спектра.

Полученные данные анализировали в каждой из подгрупп с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» («Statsoft», США). Оценивали динамику указанных параметров на фоне проведения функциональных проб. Учитывая, что характер распределения данных отличался от нормального, достоверность различий определяли по критериям Вилкоксона, Манна-Уитни и χ^2 . Средние величины представляли в виде медианы и интерквартильного интервала.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели ЭЗВД при ИСАГ и СДАГ не различались: медианы изменения диаметра плечевой артерии после манжеточной компрессионной пробы составили 0,5 % (от -2,6 до +2,6) и 0,8 % (от -2,0 до +4,6), соответственно ($p > 0,05$). При этом у 92,4 % больных ИСАГ и у 91,0 % больных СДАГ данный параметр соответствовал критерию эндотелиальной дисфункции (< 10 %). ЭНЗВД была более выраженной при ИСАГ, по сравнению с СДАГ: диаметр плечевой артерии после приема нитратов увеличился на 7,1 % (3,4–13,6) и 11,1 % (4,3–16,3), соответственно ($p = 0,05$). Низкий уровень вазодилатации (< 10 %) на введение нитроглицерина достоверно чаще встречался в первой подгруппе (67,7 и 51,6 %; $p = 0,03$).

В таблице 1 представлены медианы СРПВ на каротидно-радиальном сегменте при проведении функциональных проб.



Рис. 1. Схема проведения функциональных проб. ВРС – variability ритма сердца.

Динамика СРПВ с-г (м/с) на фоне функциональных проб

	Манжеточная проба			Проба с нитроглицерином		
	исходно	после пробы	P	исходно	после пробы	P
ИСАГ (n = 67)	9,8 (9,2–10,9)	9,7 (8,6–10,6)	0,004	9,8 (8,8–10,8)	9,3 (8,4–10,5)	нд
СДАГ (n = 75)	10,3 (9,5–11,6)	10,0 (9,3–11,0)	0,01	10,6* (9,6–11,9)	9,8** (9,2–11,0)	0,0004

Таблица 2

Параметры вегетативной регуляции ритма сердца в 5-минутном интервале перед началом функциональных проб

Параметр	Манжеточная проба		Проба с нитроглицерином	
	ИСАГ (n = 52)	СДАГ (n = 60)	ИСАГ (n = 52)	СДАГ (n = 60)
LF (мс ²)	215 (112–603)	230 (106–568)	197 (79–495)	267,5 (137–707)
HF (мс ²)	121 (67–259)	140 (63–286)	101 (59–506)	165,5 (80–313)
LF/HF	1,8 (1,0–3,6)	1,9 (1,0–3,4)	1,6 (0,7–2,9)	1,9 (0,95–2,9)
Total (мс ²)	1670 (617–2852)	1247 (657–2546)	1670 (525–2504)	1180,5 (721–3133)

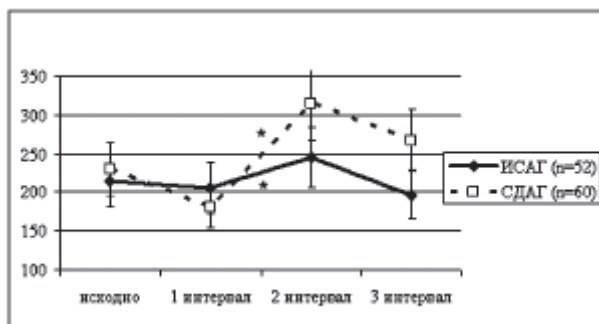


Рис. 2. Мощность низкочастотного спектра (LF) в манжеточной пробе. Ось абсцисс – пятиминутные интервалы, ось ординат – мощность спектра в мс²; * – p = 0,002; ** – p = 0,009.

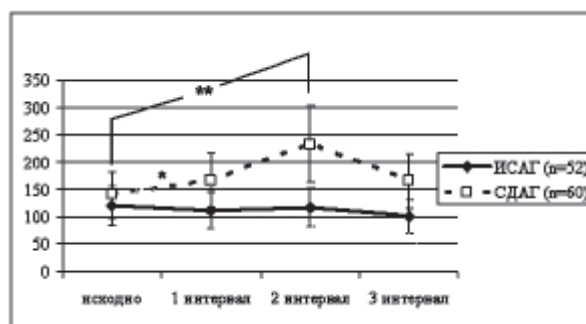


Рис. 3. Мощность высокочастотного спектра (HF) в манжеточной пробе. Ось абсцисс – пятиминутные интервалы, ось ординат – мощность спектра в мс²; * – p = 0,03; ** – p = 0,015.

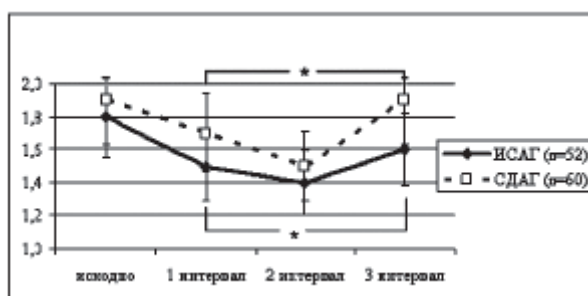


Рис. 4. Вегетативный баланс (LF/HF) в манжеточной пробе. Ось абсцисс – пятиминутные интервалы, ось ординат – отношение LF/HF в условных единицах; * – p = 0,04.

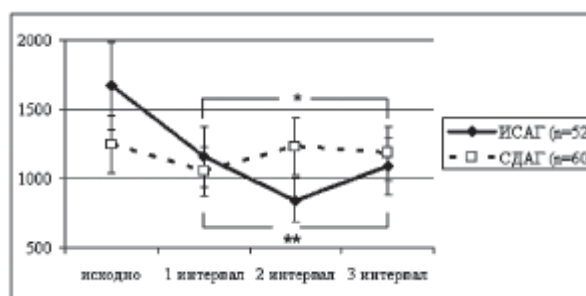


Рис. 5. Общая мощность спектра в манжеточной пробе. Ось абсцисс – пятиминутные интервалы, ось ординат – мощность спектра в мс²; * – p = 0,01; ** – p = 0,02.

Как показано в таблице 1, при СДАГ СРПВ с-г снижалась в обеих пробах. У пациентов с ИСАГ прием экзогенных нитратов не влиял на СРПВ с-г. При этом ее исходные значения были ниже, чем при СДАГ.

Исходные параметры вегетативной регуляции ритма сердца при ИСАГ и СДАГ не различались (табл. 2).

Динамика показателей вегетативной регуляции ритма сердца в пятиминутных интервалах при проведении манжеточной пробы у больных ИСАГ и СДАГ представлена на рисунках 2 – 5.

Как видно, в обеих подгруппах мощность низкочастотного спектра (LF) статистически значимо возросла к 10 минуте после окончания манжеточной пробы. Степень ее прироста при ИСАГ соста-

Вегетативная регуляция ритма сердца в пробе с нитроглицерином

	ИСАГ (n = 52)			СДАГ (n = 60)		
	исходно	после пробы	P	исходно	после пробы	P
LF (мс ²)	197 (79–495)	225 (127–538)	нд	267 (137–707)	263 (123–617)	нд
HF (мс ²)	101 (59–506)	96 (29–415)	0,01	165 (80–313)	80 (41–252)	0,01
LF/HF	1,6 (0,7–2,9)	2,5 (1,1–4,9)	0,02	1,9 (0,95–2,9)	2,5 (1,4–6,1)	0,02
Total (мс ²)	1670 (525–2504)	1515 (725–3313)	нд	1180 (721–3133)	1770 (681–3039)	нд

вила 18,9 %, при СДАГ – 74,0 % (рис. 2). Мощность высокочастотного спектра (HF) у больных ИСАГ не изменилась, в то время как при СДАГ отмечено ее увеличение на 66,4 % от исходного уровня (рис. 3). На рисунке 4 видно, что при СДАГ манжеточная окклюзия приводила к кратковременному вегетативному дисбалансу – снижению отношения LF/HF в среднем на 21,0 %. При ИСАГ динамики LF/HF не выявлено. Суммарная мощность спектра вегетативной регуляции ритма сердца (Total) при ИСАГ достоверно снижалась после декомпрессии. У больных СДАГ, наоборот, отмечено ее увеличение в двух последовательных 5-минутных интервалах (рис. 5).

Динамика вегетативной регуляции ритма сердца при проведении пробы с нитроглицерином при ИСАГ и СДАГ оказалась сходной (табл. 3).

Мощность низкочастотного спектра (LF) и суммарная мощность (Total) на фоне пробы не изменялись. В то же время в обеих подгруппах уменьшился показатель высокочастотного спектра (HF) и увеличился коэффициент вагосимпатического баланса (LF/HF).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов проб с ЭЗВД показал, что у большинства больных АГ независимо от гемодинамического варианта выявлена эндотелиальная дисфункция. Это подтверждает сведения о повреждении эндотелия сосудов и возникновении дефицита монооксида азота (NO) под влиянием повышенного АД [17]. Нарушение NO-зависимого расслабления артерий и одновременное увеличение синтеза вазоконстрикторных субстанций приводят к сосудистому спазму и пролиферации меди, что является иницирующим фактором ремоделирования и раннего развития атеросклероза. У пациентов с АГ также снижается ЭНЗВД – ответ периферических сосудов на введение экзогенных нитратов [16].

Сравнительное изучение функции эндотелия при ИСАГ и СДАГ проводилось в единичных работах, результаты которых весьма противоречивы. Так, L. Lind (2006) в пробах с вазодилатацией обнаружил различия в сосудистой реактивности: ИСАГ ассоциировалась с эндотелиальной дисфункцией крупных артерий, в то время как у больных СДАГ она выявлялась в сосудах резистивного типа. По данным других исследователей [12] различия в

маркерах эндотелиальной дисфункции при ИСАГ и СДАГ не найдено. Нами у больных ИСАГ обнаружена достоверно меньшая вазодилатация в ответ на прием нитроглицерина. Таким образом, можно предположить о более выраженной дисфункции эндотелия при ИСАГ по сравнению с систоло-диастолической АГ.

У больных СДАГ на фоне функциональных проб СРПВ с-г статистически значимо снизилась. Аналогичные результаты были получены при изучении жесткости аорты у лиц с АГ после введения нитропруссид натрия [13]. Хорошо известно, что изменение СРПВ является достаточно точным неинвазивным методом оценки сосудистой жесткости [6], которая, в свою очередь, зависит от соотношения структурных белков (эластина и коллагена) и тонуса гладкой мускулатуры меди [3]. В сосудах мышечного типа последний имеет определяющее значение. Таким образом, падение СРПВ с-г может быть вызвано релаксацией плечевой артерии вследствие реактивной гиперемии или вазодилатирующего эффекта нитроглицерина. У пациентов с ИСАГ, в отличие от СДАГ, динамика СРПВ с-г была меньшей в компрессионной пробе (снижение на 1,0 и 2,9 %, соответственно) и отсутствовала в пробе с экзогенными нитратами. Следовательно, была понижена реакция динамического компонента сосудистой жесткости – гладкомышечного тонуса, что закономерно связано с меньшей ЭНЗВД. С другой стороны, такое снижение реактивности артерий может свидетельствовать о преобладании у больных ИСАГ стойких структурных изменений в меди, обусловленных нарушением соотношения эластин/коллаген.

Особенностью данной работы явилось исследование краткосрочной динамики тонуса ВНС в функциональных пробах, имитирующих физическую и эмоциональную нагрузку (стресс). С этой целью использовался спектральный анализ вариабельности ритма сердца как один из наиболее информативных маркеров активности ВНС [1]. В доступной литературе мы не встретили аналогичных работ по оценке ВНС при ИСАГ и СДАГ. Результаты немногочисленных исследований, где использовался временной анализ общей вариабельности ритма сердца, оказались неоднозначными. Так, по сведениям Б.И. Гельцера (2001), у больных ИСАГ усиливается симпатический тонус в ночной период. По другим данным [15] вариабельность ритма сердца при ИСАГ и СДАГ была одинаковой.

В пробе с экзогенными нитратами, как показали наши результаты, динамика тонуса ВНС при ИСАГ и СДАГ оказалась однонаправленной: активность парасимпатических центров снизилась, баланс двух систем смещался в сторону симпатической активации, что, вероятно, связано с активацией барорецепторов и подкоркового вазомоторного центра в ответ на падение АД [1]. В то же время реакция ВНС на пятиминутную компрессию предплечья в изучаемых подгруппах оказалась различной. Активность симпатического отдела ВНС, определяемая по мощности низкочастотного спектра LF [10], увеличивалась в обеих подгруппах, однако при ИСАГ — в меньшей степени. Динамика мощности высокочастотного компонента спектра HF и показателя вагосимпатического баланса LF/HF свидетельствовала о кратковременном повышении тонуса парасимпатического отдела ВНС при СДАГ. У больных ИСАГ вагусная активность в манжеточной пробе не изменялась. Наконец, суммарная мощность спектра variability ритма сердца (Total), отражающая абсолютный уровень активности регуляторных систем [1], при ИСАГ достоверно уменьшалась, в то время как при СДАГ она увеличивалась. Это может указывать на снижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы у пациентов с ИСАГ.

ВЫВОДЫ

1. У больных изолированной систолической АГ под воздействием экзогенных нитратов степень уменьшения ригидности сосудистой стенки и эндотелийнезависимой вазодилатации менее выражена, по сравнению с систоло-диастолической АГ, что указывает на снижение реактивности артерий мышечного типа.

2. Проба с экзогенными нитратами при изолированной систолической и систоло-диастолической АГ приводила к однонаправленным сдвигам тонуса вегетативной нервной системы в сторону усиления симпатической активности.

3. В условиях манжеточной пробы при систоло-диастолической АГ выявлен кратковременный вегетативный дисбаланс с преобладанием парасимпатического звена регуляции. При изолированной систолической АГ реактивность регуляторных систем в ответ на манжеточную окклюзию снижена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М. Анализ variability ритма в космической медицине / Р.М. Баевский // Физиология человека. — 2002. — Т. 28, № 2. — С. 70—82.
2. Гельцер Б.И. Суточный профиль артериального давления и его взаимосвязь с вегетативной регуляцией сердца при изолированной систолической и систолодиастолической артериальной гипертензии у пожилых / Б.И. Гельцер, В.Н. Котельников. — Кардиология. — 2001. — № 4. — С. 55—56.
3. Мартынов А.И. Растяжимость аорты при артериальной гипертензии / А.И. Мартынов,

О.Д. Остроумова, В.Е. Сеницын // Кардиология. — 2001. — № 2. — С. 59—65.

4. Моисеев В.С. АРГУС. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава. — М.: «Медицинское информационное агентство», 2002. — 448 с.

5. Arnett D. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor / D. Arnett, G. Evans, W. Riley // Am. J. Epidemiol. — 1994. — Vol. 140. — P. 664—682.

6. Asmar R.G. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement / R.G. Asmar, A. Benetos, J. Topouchian // Hypertension. — 1995. — Vol. 26. — P. 485—490.

7. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Cooch // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111—1115.

8. ESC/NASPE Task Force. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Eur. Heart. J. — 1996. — Vol. 17. — P. 354—381.

9. Franklin S.S. Predominance of Isolated Systolic Hypertension Among Middle-Aged and Elderly US Hypertensives. Analysis Based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III / S.S. Franklin, M.J. Jacobs, N.D. Wong // Hypertension. — 2001. — Vol. 37, N 3. — P. 869—874.

10. Kamath M.V. Power spectral analysis of heart rate variability: noninvasive signature of cardiac autonomic function / M.V. Kamath, E.L. Fallen // Crit. Revs. Biomed. Eng. — 1993. — Vol. 21. — P. 245—311.

11. Lind L. Systolic and diastolic hypertension impair endothelial vasodilatory function in different types of vessels in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study / L. Lind // J. Hypertens. — 2006. — Vol. 24, N 7. — P. 1319—1327.

12. Lip G.Y. Prothrombotic factors, endothelial function and left ventricular hypertrophy in isolated systolic hypertension compared with systolic-diastolic hypertension / G.Y. Lip, A.D. Blann, D.G. Beevers // J. Hypertens. — 1999. — Vol. 17, N 8. — P. 1203—1207.

13. Liu Z.R. Aortic compliance in human hypertension / Z.R. Liu, C.T. Ting, S.X. Zhu // Hypertension. — 1989. — Vol. 14. — P. 129—136.

14. London G. Systolic blood pressure and cardiac function / G. London, J. Guerin // J. Hypertension. — 1999. — Vol. 17, Sup. 2. — P. 3—7.

15. Muneta S. Blood pressure and heart rate variability in elderly patients with isolated systolic hypertension / S. Muneta, E. Murakami, T. Sumimoto // J. Hum. Hypertens. — 1991. — Vol. 5, N 5. — P. 393—398.

16. Preik M. Impaired effectiveness of nitric oxide donors in resistance arteries of patients with arterial hypertension / M. Preik, M. Kelm, M. Feelisch // J. Hypertens. — 1996. — Vol. 14, N 7. — P. 903—908.

17. Taddei S. The pivotal role of endothelium in hypertension / S. Taddei, A. Virdis, L. Ghiadoni // Medicographia. — 1999. — Vol. 21, N 1. — P. 22—29.