



**COMPANY GROUP**  
**«INTELLEKT»**

**SCIENCECENTRE**

**Наука и образование в современном мире. Сборник научных трудов, выпуск 1(8): по материалам VIII международной научно-практической конференции, Москва, 31 января 2016 г.**

**Зимницкая О.В., Петрова М.М., Каскаева Д.С.**

## **СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА**

## **И ЦЕНТРАЛЬНОЕ СИСТОЛИЧЕСКОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ**

## **У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II-III СТАДИИ**

*Красноярский государственный медицинский университет*

*им проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого*

doi: 10.18411/sc2016-01-09-14

### **Введение**

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России составляет около 40% взрослого населения, но только у 5-10% причиной повышенного АД является вторичная АГ, у остальных 90 – 95% – гипертоническая болезнь (ГБ) [14]. Грозными осложнениями гипертонической болезни являются острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, тяжелая сердечная и почечная недостаточность, расслаивающая аневризма аорты, нефросклероз [8]. При гипертонической болезни происходит ремоделирование сосудистой системы. При сосудистом ремоделировании происходит снижение упруго-эластических свойств магистральных артерий, нарушается их

демпфирующая функция, что приводит к повышению жесткости сосудистой стенки [11].

Одним из не прямых показателей сосудистой жесткости является центральное систолическое артериальное давление. Центральное систолическое артериальное давление (аортальное давление, центральное аортальное давление, центральное артериальное давление) - систолическое артериальное давление в аорте [6,9]. Центральное систолическое артериальное давление (цСАД) является более надежным биомаркером сердечно-сосудистых событий, чем периферическое систолическое артериальное давление (пСАД) [3]. В норме центральное систолическое артериальное давление ниже, чем периферическое систолическое артериальное давление. При ГБ снижается эластичность центральных артерий, что приводит к повышению цСАД [6,9].

Неинвазивными методами измерения центрального САД являются не прямая артериография, объёмная сфигмография и аппланационная тонометрия. Неинвазивное измерение уровня цСАД и СРПВ является ценным инструментом в определении сердечно-сосудистого риска и выбора оптимальной антигипертензивной терапии, в большей степени снижающей этот риск [3]. Метод определения скорости распространения пульсовой волны является «золотым стандартом» при оценке артериальной жесткости. Но, в то же время, определение СРПВ имеет ряд недостатков: СРПВ зависит от ЧСС и среднего АД в момент измерения СРПВ [2].

Было проведено много клинических исследований, в которых оценивалось влияние различных антигипертензивных препаратов (АГП) на

уровень центрального САД [15-18]. Разные классы АГП отличаются по влиянию на цСАД и СРПВ [3]. Наиболее эффективными классами препаратов в снижении СРПВ и цСАД являются иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонисты кальция [3]. Для определения центрального систолического артериального давления необходимо использование дорогостоящего оборудования, поэтому в настоящее время определение цСАД в реальной клинической практике не проводится, только выполняется в научных целях.

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР, VEGF, фактор роста эндотелия сосудов) – гепарин-связывающий белок с молекулярной массой 34-42 кДа. Наполеон Феррара в 1989 г. впервые выделил СЭФР. В настоящее время изучен ген, отвечающий за синтез данного белка. СЭФР принимает участие во всех стадиях формирования сосудистой системы, стимулирует мобилизацию эндотелиальных прогениторных клеток из костного мозга [5, 12], пролиферацию эндотелиоцитов, вызывает их миграцию и развитие новых кровеносных сосудов [4,7,10,13]. Известно 2 вида мембранных тирозинкиназных рецепторов к СЭФР: СЭФР-1 и СЭФР-2. Активируя данные рецепторы, СЭФР стимулирует рост и пролиферацию клеток эндотелия [4]. При различных опухолевых заболеваниях, таких как рак почки, рак мочевого пузыря, отмечается повышение уровня СЭФР [4,5,10].

### **Материалы и методы**

Исследование проводилось на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница» и отделения общей врачебной практики Университетской клиники

семейной медицины ГБОУ ВПО [«Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России \(г. Красноярск\)](#). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом [Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого](#) (Протокол № 53/2013, 26.12.13). Был обследован 21 пациент с ГБ II-III стадии в возрасте от 40 до 66 лет (10 мужчин и 11 женщин). Из обследования были исключены пациенты с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, заболеваниями почек, эндокринной патологией. Группу контроля составило 7 практически здоровых добровольцев. Всеми обследуемыми было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. У всех пациентов была исключена симптоматическая артериальная гипертензия на основании анамнеза, объективного осмотра, проведения измерения АД на верхних и нижних конечностях, УЗИ почек и надпочечников, результатов дуплексного сканирования с цветным доплеровским картированием сосудов почек.

Все испытуемые прошли обследование, включающее в себя сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию, биохимический анализ крови, непрямую артериографию на артериографе TensioClinic с программным обеспечением TensioMed (Венгрия). Непрямая артериография является супрасистолическим методом регистрации пульсовой волны. Анализ пульсовой волны выполняли с помощью компьютерной программы TensioMed. С помощью артериографа были измерены скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), периферическое систолическое

артериальное давление (пСАД, периферическое САД), периферическое диастолическое артериальное давление, периферическое пульсовое давление (ппД), центральное систолическое артериальное давление (цСАД, центральное САД), центральное пульсовое давление (цПД). Уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста в плазме крови у обследуемых контрольной и опытной групп определяли с помощью иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Zenyth 1100 (Anthos Labtec Instruments GmbH, Австрия).

По Российской рекомендация по диагностике и лечению артериальной гипертензии СРПВ $>10$  м/сек указывает на субклиническое поражение органов-мишеней [14].

Пациенты опытной группы были разделены на 2 группы: пациенты с ГБ II стадии (24 %) и пациенты с ГБ III стадии (76%).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием SPSS 17 и Statistica 6.1 с помощью методов непараметрической статистики. Данные представлены как медиана с указанием 25-го и 75-го квартилей (Me [25;75]). Проведено сравнение трех независимых групп пациентов (контрольная группа, пациенты с ГБ II и пациенты с ГБ III стадии) по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при  $p<0,05$ .

### **Результаты и обсуждения**

Группы были сопоставимы по возрасту.

Средний возраст обследованных пациентов в контрольной группе составил 54 [48; 57] года, в группе пациентов с ГБ II стадии – 59 [55,0; 61,5] лет, в группе пациентов с ГБ III стадии – 58,5 [54; 61] лет. Все пациенты опытной группы были на момент обследования некурящие: в группе пациентов с ГБ II 60% не курили никогда, 40% пациентов бросили курить до начала обследования, в группе пациентов с ГБ III 50% пациентов не курили никогда, 50% пациентов бросили курить до начала обследования. В контрольной группе 28,6% курили, 28,6% не курили никогда, 42,8 % бросили курить до начала обследования.

В проведенном нами исследовании установлено, что у пациентов с ГБ III стадии статистически значимо выше уровни центрального и периферического систолического АД, периферического и центрального пульсового давления, СРПВ, брахиального и аортального индекса аугментации по сравнению с практически здоровыми добровольцами. Нами установлено, что уровень СЭФР у пациентов с ГБ III стадии статистически значимо ниже, чем у практически здоровых добровольцев.

Главной функцией сосудисто-эндотелиального фактора роста является стимуляция образования новых сосудов [7,13]. Недостаточная выработка СЭФР при ГБ приводит к тому, что не происходит своевременная замена поврежденного эндотелия. Таким образом, эндотелиальная дисфункция прогрессирует, особенно в поздних стадиях гипертонической болезни.

По данным Артеминой Е.М. [1], у здоровых лиц в возрасте от 30 до 48 лет уровень СЭФР колеблется в пределах от 37 до 475 пг/мл, что не противоречит данным, полученным в нашем исследовании.

*Таблица 1*  
*Сравнение независимых групп по критерию Манна-Уитни (n=28)*

Параметр	Контроль- ная группа (n=7) 1	ГБ II стадии (n=5) 2	ГБ III стадии (n=16) 3	P <sub>1-2</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>1-3</sub>
Возраст	54 [48; 57]	59 [55; 62]	59 [54; 61]	0,085	0,901	0,056
Рост, м	1,70 [1,66; 176]	1,68 [1,62;1,78]	1,64 [1,54; 174]	0,871	0,342	0,300
Вес, кг	71 [67; 78]	78 [61; 96]	80 [64;96]	0,512	0,901	0,151
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,31 [22,43; 26,99]	27,97 [22,97; 30,34]	29,38 [25,58; 32,88]	0,222	0,283	0,016
<b>Непрямая артериография</b>						
Параметр	Контроль- ная группа (n=7) 1	ГБ II стадии (n=5) 2	ГБ III стадии (n=16) 3	P <sub>1-2</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>1-3</sub>
цСАД, мм рт.ст.	113,25 [104,53; 117,55]	113,97 [104,80; 116,95]	154,30 [126,89; 162,71]	0,935	<b>0,001**</b>	<b>0,003*</b>
пСАД, мм рт.ст.	116 [101; 129]	117 [108; 121]	150 [125; 156]	0,935	<b>0,001**</b>	<b>0,012*</b>
цПД, мм рт.ст.	40,42 [30,93; 45,25]	38,00 [30,58; 48,45]	63,03 [49,25; 69,55]	0,808	<b>0,006**</b>	<b>0,002*</b>
пПД, мм рт.ст.	42,0 [35,0; 55,0]	41,0 [39,5;46,5]	57,5 [48,8; 62,3]	0,935	<b>0,006**</b>	<b>0,027*</b>
СРПВ, м/с	8,0 [6,25; 9,82]	7,3 [5,73; 11,35]	11,02 [9,90; 12,93]	0,808	0,069	<b>0,011*</b>
ИА брахиальный	-8,29 [-23,96; 4,35]	-10,73 [-45,17; 10,76]	14,20 [-2,55; 26,51]	0,808	<b>0,039*</b>	<b>0,011*</b>
ИА ао	29,05 [22,41; 34,41]	28,02 [13,42; 37,13]	39,70 [31,96; 43,81]	0,808	<b>0,039*</b>	<b>0,008*</b> *
срАД, мм рт.ст.	88,5 [75,3; 100,8]	88,0 [79,5; 92,5]	107,5 [93,3; 116,8]	0,927	<b>0,023*</b>	0,098
<b>ИФА</b>						
Параметр	Контроль-ная группа (n=7) 1	ГБ II стадии (n=5) 2	ГБ III стадии (n=16) 3	P <sub>1-2</sub>	P <sub>2-3</sub>	P <sub>1-3</sub>
СЭФР, пг/мл	38,25 [0,00; 53,95]	1,56 [0,00; 41,66]	0,00 [0,00; 21,60]	0,363	0,314	<b>0,037*</b>

*Примечание.* пПД-пульсовое давление на плечевой артерии, цПД – пульсовое давление в аорте, СЭФР – сосудисто-эндотелиальный фактор роста. \* – уровень  $p < 0,05$ ; \*\* – уровень  $p < 0,01$ .

Таблица 2

*Корреляционный анализ показателей центральной и периферической гемодинамики, сосудисто-эндотелиального фактора роста, роста, веса, ИМТ у пациентов с гипертонической болезнью II-III стадии (n=21)*

Показатель	цСАД	СЭФР
СЭФР, пг/мл	-0,158	
СРПВ, м/с	<b>0,527*</b>	-0,007
ИА брахиальный	<b>0,518*</b>	-0,270
ИАао	<b>0,526*</b>	-0,233
цПД	<b>0,912**</b>	-0,307
пСАД, мм.рт.ст.	<b>0,970**</b>	-0,114
пПД, мм рт.ст.	<b>0,890**</b>	-0,295
срАД, мм рт.ст.	<b>0,794**</b>	-0,149
Возраст, годы	0,127	-0,214
Рост, м	-0,293	<b>0,561**</b>
Вес, кг	0,175	<b>0,542*</b>
ИМТ	<b>0,483*</b>	0,278

Примечание: данные представлены в виде корреляционных коэффициентов.

\* – уровень  $p < 0,05$ ; \*\* – уровень  $p < 0,01$ .

В проведенном исследовании установлено, что уровень сосудисто-эндотелиального фактора в плазме крови не зависит от возраста, индекса массы тела, периферического и центрального систолического артериального давления, СРПВ, аортального и брахиального индексов аугментации.



Установлена статистически значимая корреляция средней силы между уровнем сосудисто-эндотелиального фактора роста и ростом ( $p=0,008$ ), весом ( $p=0,011$ ). Коэффициенты корреляции указаны в таблице 2.

Также установлено, что уровень центрального систолического АД не зависит от возраста, роста и веса. Установлена статистически значимая умеренная корреляция между уровнем центрального систолического АД и СРПВ ( $p=0,014$ ), брахиальным ИА ( $p=0,016$ ), аортальным ИА ( $p=0,014$ ), ИМТ ( $p=0,027$ ). Установлена статистически значимая сильная корреляция между уровнем центрального САД и периферическим САД ( $p<0,001$ ), пПД ( $p<0,001$ ), центральным ПД ( $p<0,001$ ), срАД ( $p<0,001$ ). Коэффициенты корреляции указаны в таблице 2.

У пациентов с гипертонической болезнью не установлено взаимосвязи между центральным САД и уровнем СЭФР в плазме крови.

### **Заключение**

Установлено, что уровень центрального САД имеет статистически значимую корреляцию с СРПВ, периферическим САД, брахиальным и аортальным индексами аугментации, ИМТ. Таким образом, при повышении ИМТ будет повышаться уровень центрального систолического АД, которое в большей степени, чем периферическое систолическое АД, характеризует процесс ремоделирования сосудов и риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В проведенном исследовании установлено, что уровень сосудисто-эндотелиального фактора в плазме крови не зависит от возраста, индекса массы тела, периферического и центрального систолического

артериального давления, СРПВ, аортального и брахиального индексов аугментации. Установлено, что уровень сосудисто-эндотелиального фактора роста у пациентов с ГБ III стадии статистически значимо ниже, чем у практически здоровых добровольцев. Дальнейшее исследование уровня СЭФР на фоне приема различных антигипертензивных препаратов является актуальным.

### **Литература**

1. Артемина Е.М. Роль фактора роста эндотелия сосудов в патогенезе красного плоского лишая и псориаза //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т.10, №3. – С.539-542

2. Драпкина О.М., Манджиева Б.А. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, №5. – С. 74- 82

3. Загидуллин Н. Ш., Зулкарнеев Р.Х. , Щербакова Е.С., Сафина Ю.Ф., Загидуллин Ш.З. Артериальная жесткость как маркер сердечно-сосудистого риска и возможности его снижения при современной антигипертензивной терапии // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 4. – С. 575-581

4. Захарова Н.Б., Дурнов Д.А., Михайлов В.Ю., Понукалин А.Н., Никитина В.В., Занкина О.В., Леонова М.Л. Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови // Фундаментальные исследования. – 2011. – №11. – С. 215-220.

5. Зимницкая О.В., Петрова М.М., Каскаева Д.С. Плазменные маркеры эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни (обзор литературы) // В мире научных открытий - 2015 - №4.- С.204-230.

6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы. – М.: Бионика Медиа, 2013. – 272с.

7. Коваль С.Н., Снегурская И.А., Мысниченко О.В. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериально гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2012. – №4. – С. 85-93.

8. Лилли Л. Патофизиология сердечно-сосудистой системы. Под ред. Л. Лилли. Пер. с англ. 3-е изд., испр. и перераб. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2010. – 672 с.

9. Милягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, №2. – С. 134-143

10. Моррисон В.В., Божедомов А.Ю., Захарова Н.Б., Подгорнова А.В. Диагностическое значение маркеров повреждения эндотелия сосудов при термической травме // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т.7, №3. – С. 629-632.

11. Подпалов В.П., Балашенко Н.С. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией I и II степени // ВЕСТНИК ВГМУ. – 2015. – Т. 14, №1. – С.58-66

12. Семенова А.Е., Сергиенко И.В., Домбровский А.Л., Рвачева А.В. Роль эндотелиальных прогениторных клеток при атеросклерозе // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – №3. – С. 14-24.

13. Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Парфенова Е.В., Карпов Ю.А. Коллатеральный кровоток в миокарде: роль фактора роста эндотелия сосудов // Кардиология. – 2012. – №11. – С. 49-55.

14. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10, №1. С. 3-30

15. Allemann Y., Fraile B., Lambert M., Barbier M., Ferber P., Izzo JL Jr. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with

16. hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in

17. Failure after Single Therapy (EX-FAST) study // J. Clinical hypertension (Greenwich). – 2008. – Vol. 10, №3. – P. 185–194

18. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J., Artinian N.T., Bakris G., Brown A.S., Ferdinand K.C., Ann Forciea M., Frishman W.H., Jaigobin C., Kostis J.B., Mancia G., Oparil S., Ortiz E., Reisin E., Rich M.W., Schocken D.D, Weber M.A., Wesley D.J. ACCF/AHA 2011 expert consensus

19. document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation // J. American College of Cardiology. – 2011. – Vol. 57, №20. – P. 2037-2114. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.008.

20. Hayoz D., Zappe D.H., Meyer M.A., Baek I., Kandra A., Joly M.P., Mazzolai L., Haesler E., Periard D. Changes in aortic pulse wave velocity in

hypertensive postmenopausal women: comparison between a calcium channel blocker vs angiotensin receptor blocker regimen // J. Clinical hypertension (Greenwich). – 2012. – Vol. 14, № 11. – P. 773–778. doi: 10.1111/jch.12004. Epub 2012 Sep 12.

21. Savić V., Eržen B., Janić M., Lunder M., Boncelj M., Kanc K., Janež A., Šabović M. Improvement of arterial wall characteristics by the low-dose fluvastatin and valsartan combination in type 1 diabetes mellitus patients // J. Diabetes and Vascular Disease Research. – 2013. – Vol. 10, №5. – P. 420-425. doi: 10.1177/1479164113485102.