

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:796.071

Фено-генотипические особенности скрытой артериальной гипертензии у спортсменов в Республике Саха (Якутия)

Е. Н. Местникова^{1, 2}, Ф. А. Захарова²,
И. А. Пинигина¹, Н. В. Махарова¹

¹ Центр спортивной медицины и реабилитации государственного бюджетного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканский центр спортивной подготовки сборных команд Республики Саха (Якутия)», Якутск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова», Якутск, Россия

Контактная информация:

Местникова Екатерина Николаевна,
Центр спортивной медицины и реабилитации ГБУ РС (Я) «Республиканский центр спортивной подготовки сборных команд Республики Саха (Якутия)»,
ул. Ойунского, д. 26, Якутск,
Россия, 678013.
E-mail: katemestnikova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
05.12.19 и принята к печати 17.02.20.

Резюме

Цель исследования — выявить патогенетические особенности развития скрытой артериальной гипертензии (АГ) у спортсменов в Республике Саха (Якутия). **Материалы и методы.** Исследовано 205 лиц молодого возраста, мужского пола, из них — 147 спортсменов с разной направленностью тренировочной деятельности (циклические виды спорта, единоборства) и 58 лиц без физических нагрузок. Всем исследуемым проведено измерение офисного и суточного артериального давления (АД), антропометрия, эхокардиография, оценка центральной гемодинамики, генетическое исследование. **Результаты.** Несмотря на наличие одинакового спортивного стажа, у 40,8 % спортсменов выявлена скрытая АГ, которая чаще встречается у спортсменов квалификации «мастер спорта» ($\chi^2 = 5,68$, $df = 1$, $p = 0,013$) и не зависит от направленности тренировочной деятельности (вида спорта) ($\chi^2 = 2,09$, $df = 1$, $p = 0,107$). У спортсменов со скрытой АГ выявлены признаки ночной гипертензии, снижение функциональных показателей сердца и высокая частота структурного ремоделирования миокарда левого желудочка. **Выводы.** Мы выявили следующие генетические и фенотипические особенности: ассоциация полиморфизма генов, ответственных за развитие АГ; эпизоды недостаточного ночного снижения АД, случаи ночной гипертензии, признаки структурного ремоделирования сердца, которые позволяют предположить, что у лиц со скрытой АГ существует перенапряжение сердечно-сосудистой системы в покое, что на фоне чрезмерных физических нагрузок может привести к развитию поражения органов-мишеней в будущем. Данные патогенетические факторы могут рассматриваться как фено-генотипические предикторы развития АГ и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: скрытая артериальная гипертензия, спортсмены, суточное мониторирование артериального давления, спортивное сердце, полиморфизм генов

Для цитирования: Местникова Е. Н., Захарова Ф. А., Пинигина И. А., Махарова Н. В. Фено-генотипические особенности скрытой артериальной гипертензии у спортсменов в Республике Саха (Якутия). Артериальная гипертензия. 2020;26(2):202–210. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-202-210

Pheno-genotypical features of masked hypertension in athletes in the Republic of Sakha (Yakutia)

E. N. Mestnikova^{1,2}, F. A. Zakharova²,
I. A. Pinigina¹, N. V. Makharova¹

¹ Center for Sports Medicine and Rehabilitation,
Republican Center for Sports Training of National Teams
of the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, Russia

² North-Eastern Federal University named
after M. K. Ammosov, Yakutsk, Russia

Corresponding author:

Ekaterina N. Mestnikova,
Center for Sports Medicine and
Rehabilitation, Republican Center
for Sports Training of National Teams
of the Republic of Sakha (Yakutia),
26 Oyunsky street, Yakutsk,
678013 Russia.
E-mail: katemestnikova@mail.ru

Received 5 December 2019;
accepted 17 February 2020.

Abstract

Objective. The aim of the study is to identify pathogenetic features of the development of masked hypertension in athletes in the Republic of Sakha (Yakutia). **Design and methods.** We enrolled 205 young men and males: 147 athletes with different orientations of training activity (cyclic sports and martial arts) and 58 control individuals without physical activity. All subjects underwent 24-hour blood pressure (BP) monitoring, anthropometry, echocardiography, assessment of central hemodynamics, and a genetic study. **Results.** Despite similar sports experience, 40,8% athletes have masked hypertension, which is more common among athletes with the “master of sports” qualification ($\chi^2 = 5,68$, $df = 1$, $p = 0,013$) and does not depend on sport type ($\chi^2 = 2,09$, $df = 1$, $p = 0,107$). Athletes with masked hypertension showed nocturnal hypertension, decreased myocardial function, and a high rate of left ventricular structural remodeling. **Conclusions.** We identified the following genetic and phenotypic features: associations of gene polymorphisms responsible for the development of hypertension, episodes of insufficient nighttime BP decline, nocturnal hypertension, structural remodeling of the heart. These findings suggest that people with masked hypertension show cardiovascular overstrain at rest, which considering excessive physical load can lead to target-organ damage. This pathogenetic factors can be considered as phenogenotypic predictors of hypertension development and require further investigation.

Key words: masked hypertension, athletes, ambulatory blood pressure monitoring, athletes’ heart, gene polymorphism

For citation: Mestnikova EN, Zakharova FA, Pinigina IA, Makharova NV. Pheno-genotypical features of masked hypertension in athletes in the Republic of Sakha (Yakutia). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(2):202–210. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-202-210

Введение

В спорте высших достижений чрезмерное физическое перенапряжение и постоянный психоэмоциональный стресс (предсоревновательный, соревновательный) подразумевает мобилизацию всех систем организма спортсмена. Одним из важных показателей уровня адаптации и функционального состояния сердечно-сосудистой системы

у спортсменов является уровень артериального давления (АД).

Несмотря на то, что измерение офисного АД входит в перечень как российских, так и международных требований к допуску к тренировочно-соревновательной деятельности, есть данные, что нормальный уровень офисного АД не исключает отсутствия артериальной гипертензии (АГ) в течение суток [1].

Учитывая факторы риска (мужской пол, высокая физическая активность, стресс), профессиональных спортсменов можно отнести к группе повышенного риска по развитию скрытой АГ [2].

По данным Европейского общества кардиологов / Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОК/ЕОАГ, 2018), приблизительно у 15 % пациентов, преимущественно молодого возраста, с нормальными показателями «офисного» АД можно выявить скрытую АГ. По зарубежным источникам данный показатель варьирует от 9 до 23 % и увеличивает заболеваемость АГ в популяции на 40 %, что делает данную патологию социально и экономически значимой [3, 4]. Также описаны случаи выявления скрытой АГ у детей, где ее распространенность составила 7–9 % [2].

Прогностическое значение скрытой АГ имеет высокую значимость, так как несвоевременная диагностика и отсутствие соответствующего адекватного лечения приводят к поражению органов-мишеней и высокой сердечно-сосудистой заболеваемости так же, как и в случае с устойчивой АГ [3, 5–7].

Целью исследования является выявление патогенетических особенностей развития скрытой АГ у спортсменов в Республике Саха (Якутия).

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было обследовано 205 лиц мужского пола, якутской национальности в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст составил 22 (18; 24) года), из них 147 профессиональных спортсменов (циклические виды спорта — 30, единоборства — 117), высокого спортивного мастерства (кандидаты в мастера спорта, мастера спорта).

В зависимости от уровня офисного и суточного АД сформированы группы исследования: группа 1 — спортсмены с нормальным уровнем офисного и суточного АД ($n = 87$); группа 2 — спортсмены со скрытой АГ (нормальным уровнем офисного АД и высоким уровнем суточного АД) ($n = 60$).

В группу контроля ($n = 58$, средний возраст 21 (19; 24) год) включены практически здоровые лица мужского пола, якутской национальности, не занимающиеся систематически спортом, с нормальным уровнем офисного и суточного АД по критериям Рекомендаций по лечению больных с артериальной гипертензией (ЕОК/ЕОАГ, 2018) [5].

Всем исследуемым были проведены антропометрия, измерение офисного и суточного АД, оценка центральной гемодинамики, эхокардиография, генетическое исследование.

Антропометрия включала измерение длины тела (ДТ, см) и массы тела (МТ, кг) с последующим расчетом индекса массы тела ($ИМТ = МТ(кг)/ДТ(м^2)$), площади поверхности тела (ППТ) по формуле: $ППТ = 0,007184 \times МТ(кг)^{0,425} \times ДТ(см)^{0,725}$ [8].

Измерение уровня «офисного» АД проводилось по общепринятому методу Н. С. Короткова трехкратно, в покое, после 30-минутного отдыха. Оценку суточного уровня АД проводили методом суточного мониторирования АД (СМАД) с использованием портативного регистратора АД МДП-НС-02с («ДМС Передовые технологии», Россия). Измерение АД осуществлялось осциллометрическим методом в фазу декомпрессии. Кратность измерений АД в дневные часы составила каждые 20 минут, в ночные — каждые 30 минут. Анализ данных проводили при числе успешных измерений более 70 % от всех измерений за сутки.

За нормальный уровень «офисного» АД принято значение не более 140/90 мм рт. ст. Критериям АГ по результатам СМАД соответствовало среднесуточное систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД) более 130/80 мм рт. ст. и/или среднедневное более 135/85 мм рт. ст. и/или средненочное — более 120/70 мм рт. ст. За скрытую АГ принято сочетание нормального уровня АД и повышенного суточного АД по результатам СМАД. Суточный профиль АД оценивали по значению суточного индекса (СИ) САД и ДАД («dipper» нормальное снижение АД в ночное время — СИ 10–20 %, «non-dipper» — недостаточное снижение, СИ < 10 %, «overdipper» — чрезмерное снижение, СИ > 20 %, «night-peaker» — ночная гипертензия, СИ < 0 %) [5].

Эхокардиографическое исследование проводилось на стационарной диагностической ультразвуковой системе DC-3 Mindray (Китай), в утреннее время. Измерение показателей проводили трансторакальным доступом в стандартных позициях с помощью секторного датчика с частотой звуковой волны 1–5 МГц в М-, В- и доплеровском режиме. Оценку диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) проводили на основании скоростных показателей тканевого импульсно-волнового доплера. Оценивали показатели размеров ЛЖ, индексированные на ППТ (индексы толщины межжелудочковой перегородки (Т-МЖП), толщины задней стенки левого желудочка (Т-ЗСЛЖ), конечно-диастолического размера (КДР) и систолического размера (КСР), конечно-диастолического объема (КДО) и конечно-систолического объема (КСО)). Из полученных данных произведены расчетные показатели по следующим формулам: массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле: $ММЛЖ = 0,8 \times [(1,04) ((Т-МЖП + КДР + Т-ЗСЛЖ) \times 3 - КДР^3)] + 0,6$ (Devereux, 1986). За

критерии ремоделирования миокарда ЛЖ приняты: норма — индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) $< 115 \text{ г/м}^2$, относительная толщина стенки (ОТС) $< 0,43$; концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ) — ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$, ОТС $> 0,43$; эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ) — ИММЛЖ $> 115 \text{ г/м}^2$, ОТС $< 0,43$; концентрическое ремоделирование — ИММЛЖ $< 115 \text{ г/м}^2$, ОТС $> 0,43$ [3, 5].

Показатели центральной гемодинамики оценивали методом импедансной реографии тела с помощью комплекса «ДИАМАНТ» (Россия). Анализировали показатели центральной гемодинамики: минутный объем кровообращения, ударный объем сердца, сердечный индекс, ударный индекс (УИ), общее периферическое сопротивление сосудов, частоту сердечных сокращений.

Работу ЛЖ оценивали по показателям рабочего индекса ЛЖ (РИЛЖ) и рабочего УИ ЛЖ (РУИЛЖ). Расчеты производили по формуле: $\text{РИЛЖ} = \text{СИ} \times 1,055 \times (\text{САД}-5) \times 0,0136$; $\text{РУИЛЖ} = \text{УИ} \times 1,65 \times (\text{САД}-5) \times 0,0136$, где 1,055 — удельный вес крови, г/см; 5 — условно принятая величина диастолического давления в ЛЖ; 0,0136 — удельный вес ртути, г/см [9].

Для изучения оценки генетического вклада в развитие АГ было проведено типирование следующих генов: ген ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), полиморфизм I/D (rs4646994), ген эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*), полиморфизм G/T (rs1799983), ген рецептора 2-го типа к ангиотензину II (*AGTR2*), полиморфизм C/A (rs11091046), ген 1-альфа коактиватора гамма рецептора (*PPARGC1A*), полиморфизм G/A (rs8192678), ген аденозиндезаминазы (*ADARB2*), полиморфизм G/T (rs11250728), ген альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (*PPARA*), полиморфизм G/C (rs4253778), ген аполипопротеина E (*APOE*), полиморфизм G/A (rs429358). Генотипирование полиморфных позиций SNP (single nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм) проводилось методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (Real-time PCR).

От всех исследуемых было получено письменное добровольное информированное согласие на исследование. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом по биомедицинской этике Медицинского института Северо-Восточного федерального университета (протокол № 10 от 22 мая 2017 года).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS Statistics v19 (США). Качественные показатели представлены в виде частот,

а количественные в виде медианы и квартильных интервалов ($Me (Q_{25}; Q_{75})$). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. С учетом отсутствия нормального распределения исследуемых показателей использовали непараметрические методы статистического анализа с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводили с помощью четырехпольных таблиц сопряженности с использованием хи-квадрата по Пирсону (χ^2). За критический уровень значимости (p) принято 5%. Частоты аллелей и генотипов сравнивали с применением точного двустороннего критерия Фишера. Для каждого полиморфизма генов рассчитывали соответствия частоты генотипов равновесию Харди–Вайнберга по следующим формулам: $\text{Exp}(AA) = p^2n$; $\text{Exp}(AB) = 2pqn$; $\text{Exp}(BB) = q^2n$, где $\text{Exp}(AA, AB, BB)$ — ожидаемая (абсолютная) частота генотипа AA, AB, BB соответственно; p — частота аллеля A; q — частота аллеля B; n — общее число исследуемых. Сравнение полученного фактического распределения генотипов с ожидаемым проводили с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) [10].

Результаты

Нормальный уровень офисного и суточного АД зарегистрирован у 87 (59,2%) спортсменов (группа 1 — «нормальное АД»), средний возраст $21,7 \pm 3,4$ года, спортивный стаж $9,21 \pm 3,7$ года, циклические виды спорта 15 (17,2%) спортсменов, единоборства — 72 (82,8%), кандидаты в мастера спорта — 60 (69%), мастера спорта — 27 (31%).

У 60 (40,8%) спортсменов отмечается наличие скрытой АГ (группа 2 — «скрытая АГ»), средний возраст $23,0 \pm 5,0$ года, спортивный стаж $9,4 \pm 4,1$ года, циклические виды спорта — 15 (25%), единоборства — 45 (75%), кандидаты в мастера спорта — 29 (48,3%), мастера спорта — 31 (51,7%).

Все группы исследования сопоставимы по национальности, полу, среднему возрасту, спортивному стажу и антропометрическим данным. Уровень офисного АД в исследуемых группах и группе контроля значимо не различался и составил в группе 1 — САД $112,8 \pm 10,7$ мм рт. ст., ДАД $73,9 \pm 7,6$ мм рт. ст., в группе 2 — САД $127,2 \pm 8,9$ мм рт. ст., ДАД $88,2 \pm 10,7$ мм рт. ст., контроль — САД $110,8 \pm 21,6$ мм рт. ст., ДАД — $72,3 \pm 19,2$ мм рт. ст. ($p \geq 0,05$).

Анализ суточного профиля показал некоторые различия между группами исследования. У лиц со скрытой АГ (группа 2) чаще встречаются случаи недостаточного снижения ДАД в ночное время (non-dipper) (15% против 11,5% в группе 1 — нормальное АД; $p = 0,035$). Признаки ночной гипертензии (night-peaker) зарегистрированы только у спортсме-

нов со скрытой АГ (по САД 6,7% и ДАД 1,7%), в то время как у лиц с нормальным уровнем АД (группа 1) и группы контроля признаков ночной гипертензии нет.

Оценка взаимосвязи наличия скрытой АГ со спортивными факторами (направленность тренировочной деятельности, уровень спортивного мастерства) показала, что высокий уровень суточного АД (среднесуточного, среднедневного и средненочного) чаще встречается у спортсменов квалификации «мастер спорта» ($\chi^2 = 5,68$, $df = 1$, $p = 0,013$) и не зависит от направленности тренировочной деятельности (вида спорта) ($\chi^2 = 2,09$, $df = 1$, $p = 0,107$).

В группе спортсменов отмечаются более высокие показатели ударного объема кровообращения, ударного индекса и низкая частота сердечных сокращений по сравнению с группой контроля, что весьма ожидаемо. При сравнении показателей гемодинамики группы спортсменов с разным уровнем АД выявлено, что у спортсменов с нормальным уровнем АД (группа 1) отмечаются высокие значения ударного объема кровообращения ($p = 0,033$) и, соответственно, ударного индекса сердца ($p = 0,041$), что говорит о хороших адаптационных возможностях организма (экономизации работы сердца). Расчет работы сердца показал, что у спортсменов со

скрытой АГ (группа 2) высокие показатели РИЛЖ и РУИЛЖ ($p \leq 0,001$) (табл. 1).

В группе спортсменов со скрытой АГ (группа 2) зафиксированы высокие значения структурных показателей сердца — индекса Т-ЗСЛЖ (ИТ-ЗСЛЖ), индекса Т-МЖП (ИТ-МЖП), ИММЛЖ, ОТС (табл. 2). Признаков диастолической дисфункции в исследуемых группах не обнаружено.

У спортсменов с нормальным уровнем АД (группа 1) нормальная геометрия ЛЖ наблюдается у 73 (83,9%) спортсменов, патологическая — у 14 (16,1%), из них КГЛЖ — у 2 (2,3%), ЭГЛЖ — 2 (2,3%), концентрическое ремоделирование — 10 (11,5%) спортсменов. У спортсменов со скрытой АГ (группа 2) нормальная геометрия ЛЖ отмечена у 33 (55%) спортсменов, патологическая — у 27 (45%), из них КГЛЖ — 3 (5,0%), ЭГЛЖ — 5 (8,3%), концентрическое ремоделирование — 19 (31,7%) спортсменов. Выявлена статистически значимая взаимосвязь уровня АД и наличия структурного ремоделирования миокарда ЛЖ у исследуемых спортсменов ($\chi^2 = 23,306$, $df = 1$, $p \leq 0,0001$). У спортсменов со скрытой АГ (группа 2) шансы выявления ремоделирования миокарда ЛЖ в 7,6 раза выше, чем у спортсменов с нормальным уровнем АД (группа 1). Необходимо отметить, что высокий уровень суточного АД

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И РАБОТЫ СЕРДЦА

Показатель	Группа спортсмены (n = 147)		p	Контроль (n = 58)
	Группа 1 — нормальное АД (n = 87)	Группа 2 — скрытая АГ (n = 60)		
МОК, л/мин	6,0 (5,3; 6,7)	5,9 (5,2; 6,7)	0,560	6,0 (5,3; 6,5)
УОК, мл	104,4 (93,5; 111,9)	100,0 (87,0; 109,5)	0,033	89,5 (77,0; 101,0)*■
СИ, л/мин/м ²	3,7 (3,2; 4,2)	3,6 (3,1; 4,1)	0,446	3,6 (3,0; 4,3)
УИ, мл/м ²	64,1 (57,2; 70,2)	60,4 (50,2; 71,0)	0,041	52,4 (43,7; 63,3)*■
ОПСС дин × с × см ⁻⁵	1221,2 (1080,0; 1378,0)	1263,3 (1108,7; 1384,7)	0,356	1164,5 (1076,2; 1303,2)
ЧСС, уд/мин	66,6 (57,0; 70,0)	64,5 (57,2; 71,7)	0,589	72,0 (65,0; 79,0)*■
РИЛЖ, Дж/м ²	6,2 (5,3; 7,0)	7,4 (6,5; 8,6)	≤ 0,001	4,7 (3,3; 6,0)*■
РУИЛЖ, Дж/мл/м ²	168,2 (148,4; 182,5)	192,9 (159,3; 234,1)	≤ 0,001	125,0 (100,2; 154,7)*■

Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; МОК — минутный объем кровообращения; УОК — ударный объем кровообращения; СИ — суточный индекс; УИ — ударный индекс; ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов; ЧСС — частота сердечных сокращений; РИЛЖ — рабочий индекс левого желудочка; РУИЛЖ — рабочий ударный индекс левого желудочка; * — различия между группой контроля и группой 1, $p \leq 0,05$; ■ — различия между группой контроля и группой 2, $p \leq 0,05$.

Таблица 2

ИНДЕКСИРОВАННЫЕ СТРУКТУРНЫЕ
ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА

Показатель	Группа 1 — нормальное АД (n = 87)	Группа 2 — скрытая АГ (n = 60)	p	Контроль (n = 58)
ИТ-МЖП, см/м ²	0,52 (0,46; 0,54)	0,55 (0,50; 0,59)	0,001	0,47 (0,44; 0,52)*■
ИТ-ЗСЛЖ, см/м ²	0,50 (0,46; 0,54)	0,55 (0,50; 0,59)	≤ 0,001	0,49 (0,43; 0,51)*■
Инд КДР, см/м ²	2,7 (2,6; 2,9)	2,72 (2,55; 2,95)	0,174	2,7 (2,6; 2,9)
Инд КСР, см/м ²	1,8 (1,6; 1,9)	1,7 (1,6; 1,8)	0,130	1,76 (1,6; 1,9)
Инд КДО, см/м ²	64,8 (59,8; 71,9)	63,2 (56,6; 73,7)	0,406	62,0 (54,0; 63,6)
Инд КСО, см/м ²	22,3 (18,7; 26,9)	20,6 (16,4; 25,5)	0,074	19,5 (17,9; 23,2)
Инд ММЛЖ, см/м ²	87,1 (79,8; 102,7)	97,1 (85,2; 119,9)	0,006	70,2 (63,6; 80,7)*■
ОТС, см	0,36 (0,33; 0,40)	0,42 (0,36; 0,43)	≤ 0,001	0,35 (0,32; 0,37)*■

Примечание: АД — артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ИТ-МЖП — индекс толщины межжелудочковой перегородки; ИТ-ЗСЛЖ — индекс толщины задней стенки левого желудочка; КДР — конечно-диастолический размер; КСР — конечно-систолический размер; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки; * — различия между группой контроля и группой 1, $p \leq 0,05$; ■ — различия между группой контроля и группой 2, $p \leq 0,05$.

связан с наличием ЭГЛЖ ($\chi^2 = 4,353$, $df = 1$, $p = 0,047$) и концентрического ремоделирования ЛЖ ($\chi^2 = 15,517$, $df = 1$, $p \leq 0,001$).

На первом этапе генетического исследования проведена оценка соответствия частот генотипов обследуемых спортсменов и группы контроля равновесия Харди–Вайнберга с использованием критерия хи-квадрат. Частоты генотипов I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) ($\chi^2 = 0,994$, $df = 1$, $p = 0,331$), G/A полиморфизма гена 1-альфа коактиватора гамма рецептора (PPARGC1A) ($\chi^2 = 0,035$, $df = 1$, $p = 0,851$), G/T полиморфизма (rs11250728) гена аденозиндезаминазы (ADARB2) ($\chi^2 = 0,050$; $df = 1$; $p = 0,822$), полиморфизма G/C (rs4253778) гена (PPARA) ($\chi^2 = 0,003$; $df = 1$; $p = 0,955$), полиморфизма Cys112Arg гена аполипопротеина E (APOE) ($\chi^2 = 1,820$; $df = 1$; $p = 0,176$) подчиняются равновесию Харди–Вайнберга, что позволило их включить в дальнейшее исследование.

Распределение генотипов гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) ($\chi^2 = 67,6$, $df = 1$, $p \leq 0,001$) и гена рецептора 2-го типа к ангиотензину II (AGTR2) ($\chi^2 = 54,4$, $df = 1$, $p \leq 0,001$) отклонялось от равновесия Харди–Вайнберга. На этом основании статистическая обработка данных по NOS3 и AGTR2 не проводилась.

Так как в рамках данного исследования («случай–контроль») мы не можем сказать, что в данном случае первично — АГ или ремоделирование миокарда ЛЖ (как известно, ремоделирование миокарда

ЛЖ может являться самостоятельным предрасполагающим фактором для развития АГ), сравнение частот аллелей и генотипов проводилось между спортсменами, имеющими скрытую АГ с нормальной геометрией миокарда ЛЖ ($n = 33$), и группой контроля ($n = 58$).

При сравнительном анализе значимое отличие по частоте аллелей и генотипов выявлено в отношении генов ACE и PPARGC1A. Патологическая аллель D гена ACE чаще встречается у спортсменов со скрытой АГ (48,0% против 27,6% в контрольной группе, $\chi^2 = 6,51$, $df = 1$, $p = 0,01$), как и носительство генотипа ID и DD (48% против 34,5% и 24% против 10,3% соответственно, $\chi^2 = 5,83$, $df = 1$, $p = 0,05$). В отношении гена PPARGC1A в группе спортсменов со скрытой АГ чаще встречается аллель A (42,0%, против 25,0% в контрольной группе, $\chi^2 = 4,67$, $df = 1$, $p = 0,03$) и генотип GA и AA (44,0% против 42,6% и 20,0%, против 3% соответственно, $\chi^2 = 6,24$, $df = 1$, $p = 0,04$) (табл. 3).

Анализ полиморфизма изучаемых генов выявил, что генотипы ID и DD гена ACE ассоциированы со скрытой АГ у спортсменов ($\chi^2 = 5,18$, $df = 1$, $p = 0,02$). У спортсменов со скрытой АГ относительный шанс носительства генотипа DD в 3,1 раза выше, чем носительство других генотипов: отношение шансов (ОШ) 3,16 и 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,15–8,73. В отношении генотипов остальных изучаемых генов статистически значимой взаимосвязи не выявлено.

ЧАСТОТА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ В ИССЛЕДУЕМОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ

	Аллели/ генотипы	Скрытая АГ (НГ) (n = 33)	Контроль (n = 58)	χ^2 (с поправкой Йейтса)	p
ACE	I	0,520	0,724	6,51	0,01
	D	0,480	0,276		
	I/I	0,280	0,552	5,83	0,05
	I/D	0,480	0,345		
	D/D	0,240	0,103		
PPARGC1A	G	0,580	0,750	4,67	0,03
	A	0,420	0,250		
	G/G	0,360	0,537	6,24	0,04
	G/A	0,440	0,426		
	A/A	0,200	0,037		
ADARB2	G	0,980	0,974	0,05	0,82
	A	0,020	0,026		
	G/G	0,960	0,948	0,05	0,82
	G/A	0,040	0,052		
	A/A	0,000	0,000		
PPARA	G	1,000	0,991	0,43	0,51
	C	0,000	0,009		
	G/G	1,000	0,983	0,44	0,8
	G/C	0,000	0,017		
	C/C	0,000	0,000		
APOE	C	0,200	0,190	0,02	0,88
	T	0,800	0,810		
	C/C	0,040	0,069	0,71	0,7
	C/T	0,320	0,241		
	T/T	0,640	0,690		

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; НГ — нормальная геометрия.

Обсуждение

В результате нашего исследования встречаемость скрытой АГ среди спортсменов в Республике Саха (Якутия) составила 40,8 % и чаще регистрируется у спортсменов с квалификацией «мастер спорта» независимо от направленности тренировочной деятельности (вида спорта). Высокая частота скрытой АГ у спортсменов по результатам нашей работы согласуется с данными других исследователей. Так, В.С. Бубунова (2013), исследовав 100 молодых мужчин (средний возраст 23,6 года), выявила АГ у трети лиц с нормальным уровнем офисного АД. В работе О.А. Ронжиной (2014), где СМАД прошли 80 спортсменов, тренирующих качество силы (средний возраст 21,5 года), АГ была выявлена у 52,5 % спортсменов.

Признаки ночной гипертензии, недостаточного снижения АД в ночное время, снижение функциональных показателей сердца и большая частота структурного ремоделирования миокарда ЛЖ (45 %) позволяют предположить, что у лиц со скрытой АГ

существуют перенапряжение сердечно-сосудистой системы в покое, что на фоне чрезмерных физических нагрузок может привести к развитию поражения органов-мишеней в будущем и увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и почечных заболеваний [2–4].

Снижение показателей ударного объема сердца и, соответственно, ударного индекса, а также высокие РИЛЖ и РУИЛЖ дают основание предположить, что у спортсменов 2-й группы скрытая АГ, которая нередко может длительно оставаться недиагностированной, ведет к перенапряжению сердечно-сосудистой системы, что со временем может привести к структурному ремоделированию сердца. Настораживает, что у спортсменов со скрытой АГ преобладает концентрический тип ремоделирования, который, как известно, имеет наиболее неблагоприятный прогноз (ЕОК/ЕОАГ, 2018) [5], а ОШ ремоделирования миокарда ЛЖ в 7,6 раза выше, чем у спортсменов с нормальным уровнем АД.

О важном вкладе генетической предрасположенности в развитие АГ может говорить высокая встречаемость носительства патологического D-аллеля, ID, DD полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) и аллеля A, GA, AA генотипа гена PPARGC 1A у спортсменов со скрытой АГ.

Необходимо отметить, что в ряде случаев отмечается несоответствие уровня периферического и центрального аортального АД. Этот феномен «ложной» АГ чаще наблюдается у лиц молодого возраста, мужского пола [5]. При этом до сих пор остается неясным, является ли уровень центрального аортального АД предиктором сердечно-сосудистых осложнений. В ряде исследований было показано, что уровень центрального аортального давления может служить показателем «ложной» АГ у спортсменов и, следовательно, позволяет допустить их к тренировочно-соревновательной деятельности [11]. Однако отсутствие крупных многоцентровых исследований и официальных нормативных показателей в национальных рекомендациях касательно уровня центрального аортального давления у пациентов разных возрастов увеличивает трудности диагностики «ложной» АГ среди населения и требует дальнейшего изучения.

Выводы

Выявленные патогенетические факторы могут рассматриваться как ведущие фено-генотипические предикторы развития АГ и требуют дальнейшего изучения.

Для ранней диагностики скрытой АГ и проведения лечебно-профилактических мероприятий для предотвращения развития устойчивой АГ и патологии сердца необходим динамический мониторинг суточного уровня АД у спортсменов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с нарушениями сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011;6:2–60. [National recommendations on the admission of athletes with impaired cardiovascular system to the training and competition process. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2011;6:2–60. In Russian].
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159–2219.

3. Clement D, De Buyzere M, De Bacquer D, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med. 2003;348(24):2407–2415.

4. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. J Hypertens. 2007;25(11):2193–2198.

5. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией ЕОК/ЕОАГ, 2018. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):143–228. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>. [ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, 2018. Russ J Cardiology. 2018;23(12):143–228. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228>. In Russian].

6. Guidelines for the management of arterial hypertension (ESH/ESC). J Hypertens. 2013;31(7):1281–1357.

7. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2002;347(11):797–805.

8. Kouno T, Katsumata N, Mukai H, Ando M, Watanabe T. Standardization of the body surface area (BSA) formula to calculate the dose of anticancer agents in Japan. Jpn J Clin Oncol. 2003;33(6):309–313.

9. Брин В. Б., Зонис Б. Я. Физиология системного кровообращения. Формулы и расчеты. Издательство Ростовского университета. 1984. 88 с. [Bryn VB, Zonis BYa. Physiology of systemic circulation. Formulas and calculations. Publishing of Rostov University. 1984. 88 p. In Russian].

10. Ахметов И. И. Молекулярная генетика спорта. М.: Советский спорт, 2009. 268 с. [Akhmetov II. Molecular genetics of sports. M.: Sovetskiy Sport, 2009. 268 p. In Russian].

11. Посохов И. Н. Изолированная систолическая артериальная гипертензия молодых: клинический случай. Артериальная гипертензия. 2015;21(5):530–534. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-530-534. [Posokhov IN. Isolated systolic hypertension in young adults: a case report. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(5):530–534. doi:10.18705/1607-419X-2015-21-5-530-534. In Russian].

Информация об авторах

Местникова Екатерина Николаевна — врач-кардиолог отдела функциональной диагностики Центра спортивной медицины и реабилитации ГБУ РС (Я) «Республиканский центр спортивной подготовки сборных команд Республики Саха (Якутия)», соискатель кафедры патологической и нормальной физиологии ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова»;

Захарова Федора Аполлоновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической и нормальной физиологии ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова»;

Пинигина Ирина Андреевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделом функциональной диагностики Центра спортивной медицины и реабилитации ГБУ РС (Я) «Республиканский центр спортивной подготовки сборных команд Республики Саха (Якутия)»;

Махарова Наталья Владимировна — доктор медицинских наук, главный врач Центра спортивной медицины и реабилитации ГБУ РС (Я) «Республиканский центр спортивной подготовки сборных команд Республики Саха (Якутия)».

Author information

Ekaterina N. Mestnikova, MD, Cardiologist, Center for Sports Medicine and Rehabilitation, Republican Center for Sports Training of National Teams of the Republic of Sakha (Yakutia)", PhD Applicant, Department of Pathological and Normal Physiology, North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov;

Fedora A. Zakharova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pathological and Normal Physiology, North-Eastern Federal University named after M. K. Ammosov;

Irina A. Pinigina, MD, PhD, Head, Department of Functional Diagnostics, Center for Sports Medicine and Rehabilitation, Republican Center for Sports Training of National Teams of the Republic of Sakha (Yakutia);

Natalya V. Makharova, MD, PhD, DSc, Head Physician, Center for Sports Medicine and Rehabilitation, Republican Center for Sports Training of National Teams of the Republic of Sakha (Yakutia).