

УДК: 616.12-008.331 .1-056.52-02:616.13/.16-018.74-008.6

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

З.М. КІТ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Среди патофизиологических механизмов возникновения АГ одним из важнейших факторов считается нарушение структуры и функции эндотелия. Длительное воздействие таких факторов риска как ожирение, сахарный диабет, курение, гипергомоцистеинемия, дислипидемия подавляет вазодилатирующую способность эндотелия, увеличивает проницаемость сосудистой стенки к липидам, способствует развитию атеросклероза. Целью исследования было изучить особенности развития эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ожирением. В 103 больных с нормальной и избыточной массой тела или ожирением определены уровни общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, L-аргинина, эндотелина-1, оксида азота и лептина. Среди различных факторов риска, которые приводят к нарушению эндотелиальной функции, наиболее весомыми были возраст пациентов (66% старше 60 лет), женский пол (61%), избыточная масса тела (61,2%). Сопоставление величин общего холестерина с ИМТ и лептином показало большую зависимость уровня лептина от избыточной массы тела, чем от показателей липидного спектра крови.

Несмотря на то, что дислипидемиям отводят одну из решающих ролей в развитии атеросклероза, увеличение ИМТ и гиперлептинемии, может быть важным фактором в развитии АГ. На это указывает и формирование эндотелиальной дисфункции из-за роста содержания L-аргинина на фоне уменьшения уровня NO у пациентов с АГ и ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, оксид азота, L-аргинин, лептин, эндотелин-1.

УДК: 616.12-008.331 .1-056.52-02:616.13/.16-018.74-008.6

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

З.М. КИТ

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

UDC: 616.12-008.331 .1-056.52-02:616.13/.16-018.74-008.6

FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS ON A BACKGROUND OF OBESITY

ZM KIT

Danylo Halyts'kyi National Medical University, L'viv

Disorders of the endothelium structure and function are considered as the most important factors among others pathophysiological mechanisms of arterial hypertension. Prolonged exposure to risk factors such as obesity, diabetes, smoking, hyperhomocysteinemia, dyslipidemia inhibits the endothelium influence on vascular dilatability, increases vascular permeability for lipids, promotes atherosclerosis. The aim of the study was to explore the features of endothelial dysfunction in patients with hypertension combined with obesity. Total blood cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, L-arginine, endothelin-1, nitric oxide, and leptin levels were defined in 103 patients with normal body

weight, overweight or obesity. Various risk factors may caused endothelial function impairment but the most significant were such as patients' ages (66% from examined patients were above 60 years old), female gender (61%), overweight (61,2%). By comparing the values of total blood cholesterol and BMI and leptin it was defintd that the leptin level depends from overweight values more significantly, than from blood lipid spectrum values.

Despite the fact that dyslipidemia is assigned as a crucial factor in atherosclerosis, BMI increasing and hyperleptinemia may serve as important factors for arterial hypertension starting. This is shown also by endothelial dysfunction due to increased L-arginine levels on the background of decreased NO levels in patients with hypertension and obesity.

Keywords: arterial hypertension, nitric oxide, L-arginine, leptin, endothelin-1.

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) та ускладнення, до яких вона призводить, належить до найважливіших медичних і соціальних проблем не тільки в Україні, але і у економічно розвинених країнах світу. Вона стійко залишається основною причиною інвалідності та летальності в осіб працездатного віку. Нажаль, дуже часто АГ є в поєднанні з ожирінням та ускладнює її перебіг. Надлишковою масою тіла (НМТ) чи ожирінням страждає більше половини дорослого населення України, жінки стикаються з цією проблемою в 1,7 рази частіше чоловіків. За даними досліджень в Україні АГ виявляється в осіб із НМТ у 2,6 рази частіше, ніж із нормальною масою тіла, а за наявності ожиріння – майже у 4 рази [5,6].

Серед патофізіологічних механізмів виникнення АГ одним з найважливіших чинників вважається порушення структури і функції ендотелію, який відіграє провідну роль у контролі за судинним тонусом через вивільнення вазоактивних речовин, зокрема, вазоконстрикторів та вазодилаторів [7]. У фізіологічних умовах взаємодія ендогенних чинників вазоконстрикції (ендотелін, ангіотензин II, адреналін) з вазодилаторами (оксид азоту, простагліцилін, ендотеліальний фактор релаксації) забезпечує відповідний баланс вазомоторних реакцій, збереження нормального артеріального тиску (АТ) та адекватного кровообігу [3,4]. Тривалий вплив таких факторів ризику як ожиріння, цукровий діабет, паління, гіпергомоцистеїнемія, дисліпідемія пригнічує вазодилатуючу здатність ендотелію, збільшує проникність судинної стінки до ліпідів, сприяє розвитку атеросклерозу [9,10].

Останнім часом значно більше уваги приділяють значенню ожиріння та гіперлептинемії як незалежним факторам ризику розвитку ІХС та АГ. Збільшення концентрації лептину у пацієнтів з ожирінням, порівняно з особами, які мають нормальну масу тіла, асоціюється зі схильністю до розвитку інфаркту міокарда та інсульту, незалежно від основних кардіоваскулярних факторів ризику. Встановлено, що лептин сприяє ураженню органів-мішеней у пацієнтів з АГ, посилює гіпертрофію лівого шлуночка, призводить до виникнення ретинопатії та нефропатії. Однак, безпосередній вплив ожиріння на ланки формування ендотеліальної дисфункції недостатньо вивчений, а патогенетичне лікування недостатньо розроблене [8,11,12,13,14].

МЕТА РОБОТИ

Вивчити особливості розвитку ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією на тлі ожиріння із врахуванням деяких показників ліпідного спектру крові, оксиду азоту, L-аргініну, лептину та ендотеліну-1.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 103 хворих на АГ I-II стадії, 1-2 ступеня, віком від 41 до 76 років. Середній вік пацієнтів становив 64 роки. Серед хворих на АГ було 66 (64,1 %) жінок і 37 (35,9 %) чоловіків. Тривалість АГ становила в середньому 10,8 років.

В залежності від наявності чи відсутності супутнього ожиріння пацієнти з АГ були розподілені на дві групи. Першу групу склали 40 (32,5 %) осіб з АГ та нормальною масою тіла; в другу групу увійшли – 63

(51,2 %) пацієнти з АГ та ожирінням. Збільшення обводу талії понад 94 см у чоловіків та понад 80 см у жінок, розцінювали як абдомінальне ожиріння (табл.1). Ожиріння I ступеня (індекс маси тіла (ІМТ) – (30,0–34,9) кг/м²), ожиріння II ступеня (ІМТ – (35,0–39,9) кг/м²) і ожиріння III ступеня (ІМТ >40,0 кг/м²). ІМТ розраховували за формулою Кеттле методом ділення маси тіла в кілограмах на зріст, піднесений до квадрату в метрах.

Серед хворих другої групи (48 осіб) виявлено ожиріння I ступеня – у 76,2 % пацієнтів, ожиріння II ступеня – у 19,0 %, ожиріння III ступеня – у 4,8 %.

Діагностика АГ проводилась відповідно до рекомендацій ВООЗ, Українського наукового товариства кардіологів (2008) і оновленої та адаптованої клінічної настанови (2012 рік) Української асоціації кардіологів [1]. Першу стадію АГ виявлено у 22 (14,6 %) пацієнтів, другу стадію АГ – у 81 (78,6 %).

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на АГ з нормальною масою тіла та хворих на АГ з ожирінням

Показник	Хворі на артеріальну гіпертензію з нормальною масою тіла	Хворі на артеріальну гіпертензію з ожирінням
Кількість обстежених	40	63
Чоловіки	20	17
Жінки	20	46
Маса тіла (M ± m), кг	67,0 ± 0,6	90,4 ± 1,4*
Індекс маси тіла (M ± m), кг/м	24,2 ± 0,2	32,7 ± 0,6*
Обвід талії (M ± m), см	86,5 ± 1,4	98,7 ± 0,9*
Обвід стегон (M ± m), см	98,2 ± 0,5	106,6 ± 1,2*

Примітка. * – різниця значуща (p<0,05) порівняно з групою хворих на АГ з нормальною масою тіла

Ліпіди крові визначали на біохімічному аналізаторі “Stat Fax 1904” наборами реагентів згідно зі стандартизованими методиками “Human GmbH” (Germany). Оксид азоту досліджували методом специфічної кольорової реакції нітрит аніону з реактивом Грісса. Визначення вмісту вільного L-аргініну в сироватці крові проводили спектрофотометричним методом при довжині хвилі λ – 500 нм з використанням 5% розчином трихлороцтової кислоти [2]. Кількісний вміст ендотеліну-1 визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів “Endothelin-1 ELISA kit” (Biomedica, Austria) на імуноферментному аналізаторі “Stat Fax 303+” (США). Кількісний вміст лептину досліджували імуноферментним методом з використанням набору реактивів “DRG” (Germany) на імуноферментному аналізаторі “Stat Fax 303” (США). DRG Leptin (Sandwich) ELISA являє собою набір для імуносорбентного аналізу за принципом “сандвіч-комплексу”.

Обробку цифрових даних, отриманих у ході дослідження, виконували за допомогою програмного пакету STATISTICA for Windows 5.0 (StatSoft, USA). Результати опрацьовані методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Вілкоксона, Стюдента, Манн-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Серед різноманітних факторів ризику, які призводять до порушення ендотеліальної функції, найбільш вагомими були вік пацієнтів (66% старше 60 років), жіноча стать (61%), надмірна маса тіла (61,2%).

Розгляд показників ліпідного спектру крові в обох групах обстежених пацієнтів показав пограничні значення середнього вмісту загального холестерину (ЗХС), ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ТГ у порівнянні з нормою. Разом з тим середні значення ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ у хворих на АГ з ожирінням та нормальною масою тіла істотно не відрізнялись між собою, однак вміст ТГ у пацієнтів з АГ та ожирінням був збільшеним (табл.2.).

Середні показники лептину у хворих на АГ ожирінням достовірно перевищували ці величини у хворих на АГ з нормальною масою тіла (табл.2.). Простежувався позитивний корелятивний зв'язок між ІМТ та лептином (r= 0,66, p<0,001), а також між ОС та лептином (r = 0,38, p<0,01), тоді як у пацієнтів з АГ та нормальною масою тіла ці зв'язки виявились несуттєвими. В обох групах хворих на АГ, незалежно від ІМТ спостерігалась позитивна кореляція між рівнем ЗХС та лептином (r=0,38, p<0,01).

Співставлення величин ЗХС з ІМТ та лептином показало більшу залежність рівня лептину від НМТ ($r=0,66$, $p<0,001$), ніж від показників ліпідного спектру крові ($r=0,38$, $p<0,01$).

Вміст ЕТ-1 був істотно збільшений у пацієнтів з АГ та ожирінням, що підтверджує дані щодо впливу гіперлептинемії у ризику розвитку АГ (табл.2.). При дослідженні показників ланки вазодилатації було знайдено, що вміст оксиду азоту у півтора рази нищий у пацієнтів з АГ та ожирінням на тлі зростання вмісту L-аргініну. У хворих на АГ з нормальною масою тіла, навпаки спостерігалось збільшення у півтора рази вмісту NO на тлі зменшення показників L-аргініну, майже у півтора рази.

Таблиця 2. Показники ліпідного спектру крові, L-аргініну, оксиду азоту, лептину та ендотеліну -1 у хворих на артеріальну гіпертензію

Показники	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та нормальною масою тіла (n=40) M ± m	Пацієнти з артеріальною гіпертензією та ожирінням (n=63) M ± m
ЗХС, мМоль/л	5,24 ± 0,09	5,32 ± 0,12
ХС ЛПВЩ, мМоль/л	1,07 ± 0,06	1,12 ± 0,05
ХС ЛПНЩ, мМоль/л	3,36 ± 0,12	3,23 ± 0,12
ТГ, мМоль/л	1,86 ± 0,12	2,10 ± 0,17
L-арг, мкМоль/л	76,47 ± 6,29	111,7 ± 4,65*
NO, мкМоль/л	15,04 ± 1,0	10,02 ± 0,63*
ЕТ-1, фкМоль/мл	1,27 ± 0,13	1,75 ± 0,14*
Лептин, нг/мл	49,50 ± 3,38	223,9 ± 17,01*

* – $p<0,05$ порівняно з показниками хворих на АГ з нормальною масою тіла (критерій Вілкоксона)

Відомо, що ожиріння погіршує перебіг АГ, про це свідчить позитивна кореляція між ІМТ та лептином, а також вказує істотне зростання вмісту ЕТ-1 та лептину у хворих на АГ з ожирінням. Водночас, спостерігається розбалансування ланки L-аргінін - NO у хворих на АГ з ожирінням та нормальною масою тіла, що свідчить про існування різних механізмів компенсації і виснаження компенсаторних можливостей, які впливають на продукцію NO та L-аргініну.

Не зважаючи на те, що дисліпідемія відводять одну з вирішальних ролей у розвитку атеросклерозу, збільшення ІМТ та гіперлептинемія, яка супроводжує ожиріння, може бути важливим фактором розвитку АГ. На це вказує і формування ендотеліальної дисфункції через зростання вмісту L-аргініну на тлі зменшення величин NO у пацієнтів на АГ з ожирінням.

ВИСНОВКИ

1. Ожиріння суттєво впливає на перебіг АГ, призводячи до істотного зростання вмісту ЕТ-1, L-аргініну та лептину.

2. Встановлено більшу залежність рівня лептину від індексу маси тіла, ніж від атерогенних компонентів плазми крові (загального холестерину, ХС ЛПНЩ), що необхідно враховувати при лікуванні хворих на АГ.

3. Виявлено два варіанти розвитку ендотеліальної дисфункції при АГ: за наявності ожиріння переважає компенсаторне підвищення вмісту L-аргініну, тоді як при АГ з нормальною масою тіла відбувається компенсаторне збільшення вмісту оксиду азоту.

ВІДПОВІДНІСТЬ ЕТИЧНИМ СТАНДАРТАМ

Дослідження пацієнтів проведені відповідно до положень Гельсінкської Декларації 1975 року, переглянутої та доповненої в 2002 році, директив Національних Комітетів з етики наукових досліджень.

Під час проведення тестів від всіх учасників отримано інформовану згоду і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації, проект / Робоча група з артеріальної гіпертензії. Українська асоціація кардіологів // Артеріальна гіпертензія. — 2012. — № 1. — С. 96-152.
2. Біохімічні показники в нормі і при патології. Навчальний довідник / Д. П. Бойків, Т. І. Бондарчук, О. Л. Іванків [та ін.]; за ред. проф. О. Я. Складова. — Київ: Медицина, 2007. — 320 с.
4. Волосовець О. П. Сучасні погляди на проблему дисфункції ендотелію та можливості її корекції засобами антигомотоксичної терапії / О. П. Волосовець, С. П. Кривопустов, Т. С. Остапчук // Практична ангіологія. — 2005. — № 1. — С. 26-30.
5. Волошин П. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя. — Харьков, 2006. — С. 94.
6. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемії серед населення України // Здоров'я України. — 2008. — № 6 (187). — С. 30-31.
7. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль // Здоров'я України. — 2007. — № 21/1. — С. 62-63.
8. Жарінов О. Й. Модифікація ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з артеріальною гіпертензією / О. Й. Жарінов // Терапія. — 2007. — № 6. — С. 53-56.
9. Лептин та його роль у внутрішній патології. / Радченко О.М.; Слаба О.Р.; Бек Н.С.; Радченко Л.М. // Медична гідрологія та реабілітація. - 2011. - №4. - С. 101 - 109.
10. Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України (проект). — К., 2011. — 48 с.
11. Серкова В. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку і прогресивуванні серцевої недостаточності / В. Серкова, Ю. Домбровська // Ліки України. — 2005. — № 9 (98). — С. 117-120.
12. Скибчик В. А. Проблема лептинемії при серцево-судинних захворюваннях. / В. А. Скибчик, Я.В. Скибчик // Український медичний часопис. - 2009. - №6. - С. 45 - 51.
13. Урбанович А. М. Роль лептину у патогенезі захворювань, які характеризуються інсулінорезистентністю. / А. М. Урбанович // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2010. - №1. - С. 57 - 63.
14. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review / N. Sattar, G. Wannamethee, N. Sarwar [et al.] // JAM Coll Cardiol. — 2009. — V. 53, № 2. — P. 167-175.
15. Leptin as common link to obesity and hypertension / R. Mukherjee, D. Villarreal, G. P. Reams [et al.] // Timely Top. Med. Cardiovasc. Dis. — 2006. — V. 10. — P. E1.

Дата поступлення: 25.12.2013 р.