

УДК 616.12.-008.313.1.1-06:616-008.9

Бондарь В.Н., Ключко В.В., Чернышова Е.С.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Одесский национальный медицинский университет

Изучались клинические признаки эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии в сочетании с метаболическим синдромом по данным доплерографии плечевой артерии, показателям микроальбуминурии и гомоцистеинемии. Полученные данные свидетельствуют о более выраженной степени эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией с метаболическим синдромом, которая сопровождалась стойкой микроальбуминурией и высокой гомоцистеинемией, что указывало на более тяжелое поражение микро- и макрососудистого русла при данном клиническом сочетании.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, эндотелиальная дисфункция

Представленная работа является фрагментом научно-исследовательской темы «Особенности патогенеза метаболического синдрома при патологии сердечно-сосудистой системы и опорно-двигательного аппарата и способ коррекции выявленных нарушений» № госрегистрации 0105U008888.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным и социально значимым заболеванием сердечно-сосудистой системы, основным фактором риска развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Наличие метаболического синдрома (МС), в понятие которого входят инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, АГ и дислипидемия, значительно отягощает течение АГ и ухудшает прогноз. К ранним маркерам сосудистых нарушений при АГ относится эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая не только сопровождает АГ, но и рассматривается как ранний фактор риска атеросклероза и атеротромбоза [4,5,6].

ЭД характеризуется сдвигом в работе эндотелия в сторону уменьшения вазодилатации, провоспалительного состояния и протромботических свойств. В настоящее время известно, что эндотелий регулирует сосудистый тонус через освобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов и модулирует сократительную активность, рост гладкомышечных клеток, контролирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, тромбообразование, фибринолиз и многие другие процессы. В широком смысле ЭД может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ [8, 11].

По данным многочисленных исследований, ЭД, АГ и МС (в частности, инсулинорезистентность) являются тесно ассоциированными состояниями, формирующими порочный круг [12, 13]. Однако изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных артериальной гипертензией далеко не однозначны. Существуют различные точки зрения на вопрос первичности эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии. По данным некоторых авторов, наблюдаемая при АГ дисфункция эндотелия является, скорее, следствием заболевания, чем его причиной, представляя преждевременное старение кровеносных сосудов из-за

хронического воздействия высокого АД. Другие исследователи считают, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при АГ является первичным феноменом, так как, во-первых, обнаруживается у потомков пациентов с эссенциальной гипертонией без повышенного артериального давления, во-вторых, отсутствует четкая корреляция с величиной АД, в-третьих, не нормализуется при снижении [1,15,17].

Помимо наличия ЭД при изолированной АГ, бесспорна значительная роль инсулинопосредованной дисфункции эндотелия при метаболическом синдроме. Вопрос об особенностях взаимосвязи инсулинорезистентности при МС и ЭД до сих пор остаётся дискуссионным. Существует две точки зрения на эту проблему. Сторонники первой считают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся инсулинорезистентности, являясь следствием гипегликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии. Их противники утверждают, что эндотелиальная дисфункция является не следствием, а причиной развития инсулинорезистентности и связанных с ней состояний, препятствуя попаданию инсулина в межклеточное пространство [9, 14].

ЭД является ранним проявлением метаболической и кардиоваскулярной патологии, что может иметь неблагоприятное прогностическое значение, но, несмотря на наличие множества исследований по проблеме ЭД при АГ и МС, причинно-следственные связи этих процессов до настоящего времени остаются до конца невыясненными [16].

Поэтому клиническая оценка состояния эндотелия необходима для более раннего выявления признаков эндотелиальной дисфункции с целью дальнейшего воздействия на эндотелийзависимые механизмы формирования АГ, атерогенеза и метаболических нарушений, что может способствовать сохранению функции органов-мишеней и замедлить прогрессирование ремоделирующих процессов.

Целью проведенного нами исследования было изучение инструментальных и биохимических

показателей эндотелиальной дисфункции у больных АГ при наличии и отсутствии МС для выявления особенностей самостоятельного влияния МС на функцию эндотелия.

Нами были обследованы 65 больных АГ с МС, которые составили основную группу и 46

больных АГ без МС, которые составили контрольную группу. Больные обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и уровню АГ и сопутствующей патологии. Клинико-демографическая характеристика обследуемых больных представлена в таблице 1.

Таблица 1.
Клинико-демографические показатели обследуемых больных, (M ± m)

Показатель	АГ с МС (n=65)	АГ без МС (n=46)
Средний возраст (лет)	50,6±0,9	52,3 ± 1,1
Длительность АГ (лет)	6,3±0,3	6,7±0,3
САД (мм рт ст)	157,8 ± 0,5	156,9 ± 0,6
ДАД (мм рт ст)	93,0 ± 0,4	91,3 ± 0,4
ИМТ, кг/м ²	33,6±0,2*	23,8±0,3
Индекс НОМА, ед.	5,2±0,1*	2,6±0,2

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела. * - достоверность различия показателей (p<0,01)

Функция эндотелия (ФЭ) оценивалась по ультразвуковым признакам ЭД, определяемой как патологическое состояние, проявляющееся снижением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) менее 10% при проведении пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии (ПА). Дополнительно оценивалась толщина интимы-медии общей сонной артерии (ТИМ ОСА). ФЭ изучали эхолакацией высокого разрешения и доплерографией плечевой артерии, по методу Selertajer до и после временной окклюзии артерии манжетой тонометра и сублингвального приема нитроглицерина. Локация ПА с визуализацией ее внутреннего диаметра производилась в средней трети плеча на фиксированном расстоянии от анатомических ориентиров, в продольном сечении на границе между средним и внутренним слоями артерии, синхронизировалась с ЭКГ, диаметр сосуда оценивался в диастолу. Реакцией на усиление кровотока после декомпрессии является ЭЗВД, рассчитываемая как разница диаметра ПА при реактивной гиперемии и в покое, отнесенная к диаметру ПА в покое и выраженная в процентах. Реакция на нитроглицерин оценивается как проявление эндотелий-независимой вазодилатации (ЭЗВД), рассчитываемая как разница диаметра ПА после приема нитроглицерина и в покое, отнесенная к диаметру ПА в покое и выраженная в процентах. Рассчитывались: внутренний диаметр плечевой артерии в состоянии покоя (ДПА_{исх}), после временной компрессии (ДПА₁) и приема нитроглицерина (ДПА₂) [2, 3].

ТИМ обеих ОСА определяли с помощью эхолакации высокого разрешения. Локация ОСА, ассоциированная с визуализацией ее внутреннего диаметра, производилась на уровне перстневидного хряща гортани. Нормой считали ТИМ ≤ 0,9 мм, утолщением ТИМ 1,0-1,3 мм, бляшкой считали ТИМ ≥ 1,3 [3].

Запись эхограмм ПА и ОСА в В-режиме и спектра потоков крови с помощью импульсно-волновой доплерографии выполняли на аппарате Dornier A1 4800 (Германия), линейным дат-

чиком с фазированной решеткой с частотой 7,0 МГц (разрешающая способность 0,01 мм).

Помимо ультразвуковых признаков дисфункции эндотелия, нами были изучены биохимические маркеры ЭД, такие как микроальбуминурия и гомоцистеин крови. Микроальбуминурия определялась в утренней порции мочи турбодиметрическим методом на иммунохемилюминисцентном анализаторе «IMMULITE» (США) (норма до 20 мкг/л). Определение гомоцистеина крови проводилось с помощью иммунохемилюминисцентного анализатора «IMMULITE» (США) (норма 5-15 мкмоль/л).

Оценивая результаты проведенного исследования по показателям доплерографии плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией, была выявлена эндотелиальная дисфункция у 39 (60%) больных АГ с МС и 16 (36,1%) больных АГ без МС, отличия по группам были достоверны (p<0,01). Нарушений эндотелий-независимой вазодилатации у пациентов обеих групп не было. Показатели функции эндотелия и толщины интимы-медии общей сонной артерии по данным ультразвукового исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2.
Показатели функции эндотелия у обследуемых больных по данным ультразвукового исследования, (M ± m)

Показатель	АГ с МС (n=65)	АГ без МС (n=46)
ДПА _{исх} , мм	3,85 ± 0,02	3,91 ± 0,03
ДПА ₁ , мм	4,32 ± 0,02**	4,57 ± 0,03
ЭЗВД, %	10,2 ± 0,4**	14,9 ± 0,5
ДПА ₂ , мм	4,58 ± 0,02*	4,69 ± 0,03
ЭЗВД, %	16,0 ± 0,5	16,9 ± 0,6
ТИМ ОСА (мм)	1,05±0,02*	0,98±0,02

Примечание: ДПА_{исх} – исходный диаметр плечевой артерии, ДПА₁ – диаметр плечевой артерии после пробы с реактивной гиперемией, ДПА₂ – диаметр плечевой артерии после пробы с нитроглицерином, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация, ЭЗВД – эндотелийнезависимая вазодилатация; ТИМ ОСА – толщина интимы-медии общей сонной артерии; * - достоверность различия показателей (p<0,05); ** - достоверность различия показателей (p<0,01)

Эндотелиальная дисфункция у больных обеих групп выразилась в сниженных показателях ДПА_{исх} – (3,85± 0,02) мм в основной группе и (3,91 ± 0,03) мм в контрольной группе. При пробе с реактивной гиперемией ДПА₁ у больных АГ с МС составил (4,32 ± 0,02), соответственно ЭЗВД в этой группе составила (12,2 ± 0,4)% с достоверной (p<0,01) разницей по сравнению с группой больных АГ без МС, где эти показатели составили: ДПА₁ (4,57 ± 0,03) мм, ЭЗВД (16,9 ± 0,5)%. Несмотря на достоверные отличия в диаметре ПА (ДПА₂) при проведении пробы с нитроглицерином, различий в показателе

ЭЗВД в группах не было, что указывает на более выраженные нарушения функции эндотелия у больных АГ в сочетании с МС.

Оценивая ТИМ ОСА у больных АГ с МС, которая составила (1,05±0,02) мм и была достоверно (p<0,05) на 7,1% больше, чем у больных АГ без МС – (0,98±0,01) мм., что указывало на более выраженные процессы ремоделирования артериальной стенки у больных АГ в сочетании с МС.

Биохимические критерии эндотелиальной дисфункции в обследуемых группах больных представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Биохимические показатели функции эндотелия у обследуемых больных, (M±m)

Показатель	АГ с МС (n=65)	АГ без МС (n=46)
Микроальбумин мочи, мкг/л	53,09±2,87**	20,44±1,46
Гомоцистеин, мкмоль/л	18,43±0,57**	14,60±0,22

*Примечание: * - достоверность различия показателей (p<0,05)*

*** - достоверность различия показателей (p<0,01)*

Микроальбуминурия является очень точным и чувствительным маркером ЭД почечных и клубочковых артерий, что является серьёзным фактором риска прогрессирования АГ и формирования почечной недостаточности [10, 18]. Как видно из представленных данных, повышенный уровень микроальбуминурии наблюдался в обеих группах, однако более выраженный в группе больных АГ с МС с достоверной (p<0,01) разницей с контрольной группой, данные показатели составили (53,09±2,87) и (20,44±1,46) мкг/л соответственно.

Уровень гомоцистеина в группе больных АГ с МС значительно превышал нормативные значения, достоверно (p<0,01) отличался от данного показателя в контрольной группе и составил (18,43±0,57) мкмоль/л. В контрольной группе уровень гомоцистеина находился в пределах нормативных значений и составил (14,60±0,22) мкмоль/л, что указывает на особую роль гипергомоцистеинемии в формировании эндотелиальной дисфункции у больных АГ с МС [7].

Таким образом, артериальная гипертензия в сочетании с метаболическим синдромом приводит к более выраженному поражению артерий, что проявляется более значимыми нарушениями функции эндотелия как в микро-, так и макрососудистом русле, что приводит к более раннему ремоделированию и утолщению артериальной стенки.

Гипергомоцистеинемия может играть важную роль в формировании и прогрессировании ЭД у больных АГ с МС и может использоваться как биохимический маркер доклинического поражения артерий.

Требуют дальнейшего изучения патогенетические механизмы влияния составляющих метаболического синдрома на функциональные и структурные свойства артериальной стенки и вклад каждого из них в сосудистое ремоделирование;

Лечение больных артериальной гипертензией должно быть направлено на коррекцию эндотелиальной дисфункции и поражения артерий, особенно при наличии компонентов метаболического синдрома, что имеет большое значение в контроле динамики прогрессирования патологического процесса и снижении риска сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Балахонова Т.В. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией / Т.В.Балахонова, О.А.Погорелова, Х.Г.Альджанова // Тер. арх. – 1998. – № 4. – С. 15-19.
2. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы. Справочник. Под ред. Т.С. Виноградова. – М.: «Медицина», 1986. – 416 с.
3. Клінічна доплерівська ультрасонографія: пер. з англ. / За ред. Пола Л. Алана, Пола А. Дабінса, А.Мирона, В. Поздняка, Нормана МакДікена. – Львів: Медицина світу, 2001. – 293 с.
4. Мамедов М. Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома / Мамедов М. Н. — М.: Мультипринт. – 2005.
5. Небиеридзе Д.В. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии / Н.Д.В.ебиеридзе, Р.Г.Оганов. – М.: Универсум Паблишинг, 2005. – С. 104.
6. Чазов Е.И. Руководство по артериальной гипертензии / Ч.Е.И.азов, И.Е.Чазова. – М.: Медиа Медика, 2005. – 784 с.
7. Шевченко О.П. Гипергомоцистеинемия и ее клиническое значение / О.П.Шевченко, Г.А.Олефриенко // Лаборатория. – 2002. – №1. – С. 3–7.
8. Boulanger C. The role of the endothelium in the regulation of vasomotor activity / B.C.oulanger, P.M. Vanhouette // Arch Mal Coeur Vaiss. – 1991. – №1. – P.3544
9. Cleland S.J. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease / S.J.Cleland, J.R.Petrie, S. Ueda, H.L.Elliott, J.M.Connell // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 1998. – №25. – P.17584.
10. Karalliedde J. Microalbuminuria and cardiovascular risk / J. Karalliedde, G. Viberti // Am J Hypertens. – 2004. – №17. – P. 986-993.
11. Luscher T.F. Endotheliumderived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels / T.F. Luscher // Lung. – 1990. – №168. – P. 2734.
12. Luscher T.F. Endotheliumderived contracting factors / T.F.Luscher, C.M.Boulanger, Y.Dohi, Z.H.Yang // Hypertension. – 1992. – №19(2). – P.11730.
13. Naruse M. Insulin resistance and vascular function / M.Naruse, A.Tanabe, T.S.akagi, T.K.ago, K.Takano // Nippon Rinsho. – 2000. – № 58(2). – P. 3447.
14. Satoh H. Metabolic syndrome is a significant and independent risk factor for increased arterial stiffness in Japanese subjects / H. Satoh, R. Kishi, H. Tsutsui // Hypertens Res. – 2009. – №12. – P. 1067–1071.

15. Taddei S. Pathogenetic factors in hypertension Endothelial factors / T.Saddei, A.Salveti // Clin Exp Hypertens. – 1996. – №18(34). – P.32335.
16. Taddei S. The role of endothelium in human hypertension / S.Taddei, A.Virdis, L.Ghiadoni, A.Salveti // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 1998. – № 7(2). – P. 2039.
17. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension / P.M.Vanhoutte // J Hypertens Suppl. – 1996. – № 14(5) – P. 8393.
18. Volpe M. Microalbuminuria Screening in Patients With Hypertension : Recommendations for Clinical Practice / M.Volpe // Int J Clin Pract. – 2008. – №62. – P. 97-108.

Реферат

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОЄДНАННІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Бондар В.М., Ключко В.В., Чернишова К.С.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, ендотеліальна дисфункція

Вивчались клінічні ознаки ендотеліальної дисфункції при артеріальній гіпертензії у поєднанні з метаболічним синдромом за даними доплерографії плечової артерії, показниками мікроальбумінурії і гомоцистеїнемії. Отримані дані свідчили про більш виражений ступінь ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічним синдромом, яка супроводжувалася стійкою мікроальбумінурією і високою гомоцистеїнемією, що вказувало на більш тяжке ураження мікро- та макросудинного русла при даному клінічному поєднанні.

Summary

CLINICAL FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME

Bondar V.N., Klochko V.V., Chernyshova K.S.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, endothelial dysfunction

This paper is devoted to studying the signs of endothelial dysfunction in hypertension in combination with metabolic syndrome according to the dopplerography of brachial artery, levels of microalbuminuria and homocysteinemia. The obtained data indicated more severe degree of endothelial dysfunction in patients with hypertension and metabolic syndrome, which was accompanied by persistent microalbuminuria and high-level homocysteinemia. This was evidence of more severe affection of micro-and macrovasculature bed in this clinical combination.

УДК 616-056.257-053.6:616.12-008.318/.33

Гладун К.В.

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ ТА ДОБОВА ДИНАМІКА СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ОЖИРІННЯ

Запорізький державний медичний університет

Метою дослідження було вивчення особливостей добових коливань артеріального тиску та серцевого ритму у підлітків, хворих на ожиріння. Матеріали і методи. Наявність ожиріння у 71 дитини підліткового віку оцінювали за індексом маси тіла. За результатами вимірювання «офісного» артеріального тиску обстежені були розподілені на дві групи: з високим (1 група) та нормальним (2 група) АТ. За результатами добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) та Холтерівського моніторингу серцевого ритму провели аналіз в групах спостереження та контролю. Статистичну обробку одержаних результатів проводили стандартними методами варіаційної статистики. Одержані результати. У дітей з ожирінням та високим «офісним» АТ зафіксували зниження добового індексу систолічного АТ а також підвищення коефіцієнту варіації систолічного АТ вдень та вночі. У дітей з ожирінням серед варіантів добового індексу переважали dipper та non-dipper. Було зареєстровано зниження показників часового аналізу ВСР: рNN50 в 1 групі - майже у 3 рази (p<0,05), в 2 групі - у 1,5 рази (p<0,05); абсолютного та відносного показників rMSSD протягом дня і ночі у 1 групі (p<0,05). Серцевий ритм близько 46% підлітків 1 групи та 42% обстежених з 2 групи був ригідним. Висновки. У хворих на ожиріння з артеріальною гіпертензією спостерігалось прогресуюче зниження загальної активності циркадних впливів регуляторних систем на тлі відносного зниження активації парасимпатичної та підвищенням симпатичної ланок вегетативної нервової системи, що обумовлює доцільність проведення їм добового моніторингу артеріального тиску та серцевої діяльності в рамках комплексного обстеження.

Ключові слова: варіабельність, серцевий ритм, артеріальний тиск, ожиріння, підлітки

НДР кафедри „Особливості перебігу серцево-судинної патології у дітей- мешканців великого промислового міста”

Вступ

Висока розповсюдженість ожиріння серед дорослого населення, а особливо серед молоді, є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та катастроф у майбутньому [2,4]. Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з

найбільш небезпечних хвороб серцево-судинної системи та виявляється у 13-15 млн людей в Україні [6]. У осіб з ожирінням вірогідність розвитку АГ на 50% вища, ніж у осіб з нормальною масою тіла, що доведено результатами Фрамінгемського дослідження [9]. Основні фактори ри-