

УДК 616.12-008.331.1-056.52-02:611-018.74]-07

З.М. Kim

## СКРИНІНГ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме.** В Україні, згідно з епідеміологічними дослідженнями, на артеріальну гіпертензію (АГ) страждає майже 13 млн. осіб, причому у 20-30 % випадків АГ проходить на тлі ожиріння. Для досягнення мети в дослідження було включено 103 пацієнти з есенційною гіпертензією (ЕГ) I-II стадії, 1-2-го ступеня, з яких 40 – мали нормальну масу тіла, а 63 – ожиріння, 66 (64,1 %) жінок і 37 (35,9 %) чоловіків, у динаміці вивчено показники L-аргініну, оксиду азоту, лептину, ендотеліну-1 та основні показники ліпідного спектра крові. На послідовність проведення досліджень отримано свідоцтво про раціоналізаторську пропозицію «Скринінг біохімічних

показників ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ із супутнім ожирінням». У ході дослідження виявлено, що АГ на тлі ожиріння супроводжується підвищенням L-аргініну, ендотеліну-1, лептину та незмінним рівнем оксиду азоту, що свідчить про виникнення ендотеліальної дисфункції та потребує корекції. Вивчення показників L-аргініну, оксиду азоту, лептину, ендотеліну-1 та ліпідного спектра крові доцільно застосовувати у клінічній практиці для скринінгу стану ендотелію.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, ожиріння, скринінг.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) та її ускладнення належать до найважливіших медичних і соціальних проблем не тільки в Україні, але й в економічно розвинених країнах світу. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає її як «провідний глобальний ризик підвищення смертності від серцево-судинних захворювань в усьому світі». За даними ВООЗ, підвищений артеріальний тиск (АТ) на сьогодні мають 1,5 млрд. людей, зокрема 30-45 % європейського населення [12]. Про масштабність проблеми свідчить і той факт, що у 2013 році Всесвітній день здоров'я був присвячений питанням профілактики, виявлення та лікування АГ і пройшов під девізом «Слідкуйте за своїм артеріальним тиском – скоротіть ризик розвитку інфаркту та інсульту».

В Україні, згідно з епідеміологічними дослідженнями, на АГ страждає майже 13 млн. осіб, причому у 20-30 % випадків АГ проходить на тлі ожиріння [1, 3].

Серед патофізіологічних механізмів виникнення АГ одним із найважливіших чинників вважається порушення структури і функції ендотелію, який відіграє провідну роль у контролі за судинним тонусом через вивільнення вазоактивних речовин - вазоконстрикторів та вазодилаторів [2, 4]. 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 адекватний кровообіг [6, 9, 10]. Тривалий вплив таких факторів ризику, як АГ та дисліпідемія, пригнічує вазодилатуючу здатність ендотелію, збільшує проникність судинної стінки до ліпідів, сприяє розвитку атеросклерозу [5, 8]. Ендотеліальна дисфункція виникає також внаслідок інших причин, які випереджають виникнення АГ, супроводжують та обтяжують її перебіг. Зацікавлення викликає адипоцитокін лептин, який сприяє ураженню органів-мішеней у пацієнтів з АГ,

посилює гіпертрофію лівого шлуночка, призводить до виникнення ретинопатії та нефропатії [7]. Однак вплив ожиріння на ендотеліальну дисфункцію недостатньо вивчений, а патогенетичне лікування не розроблено [8, 11].

**Мета роботи.** Встановити доцільність застосування у клінічній практиці дослідження стану ендотеліальної функції, ліпідного спектра крові та лептину у хворих на ЕГ I-II стадій за наявності ожиріння.

**Матеріал і методи.** У 103 пацієнтів на ЕГ I-II стадії, 1-2-го ступеня зростання АТ, з яких 40 – мали нормальну масу тіла, а 63 – ожиріння, 66 (64,1 %) жінок і 37 (35,9 %) чоловіків, вивчено в динаміці показники L-аргініну, оксиду азоту, лептину, ендотеліну-1 та основні величини ліпідного спектра крові. Середній вік пацієнтів 64 роки, тривалість ЕГ – від двох до 21 року (у середньому 10,8 року), у працездатному віці було 13 (12,6 %) чоловіків і 17 (16,5 %) жінок. Контрольна група налічувала 20 практично здорових осіб. Визначення вмісту вільного L-аргініну в сироватці крові проводили спектрофотометричним методом при довжині хвилі 500 нм; ендотеліну-1 (ЕТ-1) – імуноферментним методом за допомогою реактивів «Endothelin-1 ELISA kit» (Австрія); лептину – імуноферментним методом реактивами «DRG» (Німеччина). Оксид азоту (NO) досліджували методом специфічної кольорової реакції нітрит-аніона з реактивом Грісса. На послідовність проведення досліджень отримано свідоцтво про раціоналізаторську пропозицію № 1877 «Скринінг біохімічних показників ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім ожирінням», видане ЛНМУ 9.01.15 р.

Ліпіди крові визначали на біохімічному аналізаторі «Stat Fax 1904» наборами реагентів «Human GmbH» (Німеччина). Визначення концентрації загального холестерину (ЗХС) проводили колориметричним ферментативним методом при довжині хвилі 500 нм; концентрації ХС ЛПВЩ - ферментативним методом преципітації ліпопро-

теїнів дуже низької (ЛПДНЩ) та низької (ЛПНЩ) щільності з наступним визначенням у супернатанті ХС-ЛПВЩ. Тригліцериди (ТГ) вимірювали ензиматичним колориметричним методом набором «Human GmbH», (Німеччина). ХС-ЛПНЩ визначали за формулою Фрідевальда:  $ХС\text{-}ЛПНЩ = ХС - [(ХС\text{-}ЛПВЩ + ТГ / 2,2)]$  мМоль/л. Обробку цифрових даних виконували за допомогою програм STATISTICA for Windows 5.0 (StatSoft, USA). Параметричні характеристики подавали як середнє арифметичне і його похибку; істотність між групами визначена за Манн-Уїтні, кореляція – за Пірсоном. Розбіжності вважали істотними при  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що концентрація ХС-ЛПВЩ у хворих на АГ з ожирінням становила  $(1,12 \pm 0,05)$  мМоль/л, що було дещо нижче, ніж у хворих на АГ з нормальною масою тіла  $(1,07 \pm 0,06)$  мМоль/л та у практично здорових осіб ( $p > 0,05$ ). Зменшення вмісту ХС-ЛПВЩ нижче 0,9 мМоль/л спостерігалось у 28,6 % хворих на АГ з ожирінням та в півтора раза частіше (42,5 %) у хворих з нормальною масою тіла. Не виявлено істотної різниці між середніми рівнями ЗХС, ХС-ЛПНЩ, ХС-ЛПВЩ та ТГ у пацієнтів з АГ на тлі нормальної маси тіла чи ожиріння.

Концентрація L-аргініну в пацієнтів на ЕГ була істотно вищою, ніж у здорових осіб (обидва  $p < 0,01$ ), що збігається з даними літератури стосовно зростання вмісту L-аргініну при АГ. У хворих на ЕГ у поєднанні з ожирінням вміст L-аргініну у 2,3 раза перевищував рівень здорових осіб ( $p < 0,01$ ), тоді як у пацієнтів із нормальною масою тіла – лише в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ). За умов ожиріння рівень L-аргініну виявився в 1,5 раза вищим, ніж у хворих на АГ з нормальною масою тіла. Важливо, що середній рівень оксиду азоту в осіб із ожирінням істотно не відрізнявся від показників у практично здорових осіб ( $p > 0,05$ ), тоді як у пацієнтів із нормальною масою тіла він перевищував норму в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ). Детальний аналіз величин NO у хворих на ЕГ з ожирінням показав, що середній рівень NO в межах норми зумовлений низькою концентрацією NO ( $< 8,0$  мкМоль/л) майже в 45 % пацієнтів цієї групи. Отже, ожиріння призводить до виснаження компенсаторних можливостей судинного ендотелію та зменшення продукції оксиду азоту в пацієнтів з АГ.

Виявлено істотне зростання вмісту ET-1 у плазмі крові в обох групах (1,7 раза у хворих на АГ з нормальною масою тіла та 2,4 раза у хворих на тлі ожиріння) пацієнтів порівняно з показниками практично здорових осіб (обидва  $p < 0,01$ ). Рівні лептину у хворих на АГ з нормальною масою тіла були істотно вищі ( $p < 0,01$ ), ніж у практично здорових осіб. Разом з тим, вміст лептину в осіб з ожирінням перевищував їх у 4-5 разів ( $p < 0,001$ ). Отримані результати підтверджують, що гіперлептинемія сприяє продукції ET-1 при ожирінні, зумовлюючи пошкодження судинного

ендотелію при АГ із вазоконстрикцією та розладом кровообігу, підвищує АТ і уражує органи-мішені цього контингенту пацієнтів.

Таким чином, АГ у поєднанні з ожирінням призводить до дисбалансу між недостатнім рівнем вазодилаторів і надмірною продукцією вазоконстрикторів з посиленням атерогенних змін у ліпідному спектрі крові, що підтверджує необхідність заходів щодо зниження маси тіла пацієнтів, і призначення у комплексній медикаментозній терапії васкулопротекторів, ліпідознижуючих препаратів та гіполептинемічних засобів. Виявлені зміни в ланцюжку вазодилатації L-аргінін-NO, властиві хворим на АГ з ожирінням та свідчать про різні механізми компенсації. До особливостей ураження судинного ендотелію при АГ з ожирінням можна віднести послаблення його компенсаторних можливостей щодо продукції оксиду азоту.

#### Висновки

1. Артеріальна гіпертензія у хворих на есенційну гіпертензію I-II ст. на тлі ожиріння супроводжується підвищенням L-аргініну (в 1,5 раза), ендотеліну-1 (1,3 раза), лептину (у 4-5 разів) та незмінним рівнем оксиду азоту, що свідчить про виникнення ендотеліальної дисфункції та потребу корекції.

2. Вивчення показників L-аргініну, оксиду азоту, лептину, ендотеліну-1 та ліпідного спектра крові доцільно застосовувати в клінічній практиці для скринінгу стану ендотелію.

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення дії кардіологічних препаратів на показники дисфункції ендотелію та можливості їх фармакологічної корекції.

#### 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 // Артериал. гіпертензія. – 2012. – № 1. – С. 96-152.
2. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск / Под ред. Ю.Н. Сиренко, О.И. Жаринова. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 160 с.
3. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемії серед населення України // Здоров'я України. – 2008. – № 6 (187). – С. 30-31.
4. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль // Здоров'я України. – 2007. – № 21/1. – С. 62-63.
5. Жарінов О.Й. Модифікація ризику серцево-судинних ускладнень у хворих з артеріальною гіпертензією / О.Й. Жарінов // Терапія. – 2007. – № 6. – С. 53-56.
6. Кіт З.М. Порівняльна оцінка рівнів L-аргініну та оксиду азоту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ожирінням / З.М. Кіт // Wiadomosci lekarskie. – 2014. – Т. LXVII, № 2, ч. II. – С. 196-198.
7. Лептин та його роль у внутрішній патології / О.М. Радченко, О.Р. Слаба, Н.С. Бек [та ін.] // Мед. гідрол. та реабілітація. – 2011. – № 4. – С. 101-109.
8. Ожирение и артериальная гипертензия. Часть II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении / С.В. Недогада, И.Н. Барыкина, Т.А. Чаляби [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8. – С. 88-98.

9. Радченко О.М. Проблеми гіпотензивної терапії: чи можливе їх подолання? / О.М. Радченко // *Практ. мед.* – 2008. – Т. XIV, № 3. – С. 204-207.
10. Ренин-ангіотензиновая система и кардиоваскулярный риск / R.E. Schmieder, K.F. Hilgers, M.P. Schlaich [et al.] // *Therapia* (Укр. мед. вісник). – 2007. – № 6. – С. 24-35.
11. Leptin as common link to obesity and hypertension / R. Mukherjee, D. Villarreal, G.P. Reams [et al.] // *Timely Top. Med. Cardiovasc. Dis.* – 2006. – Vol. 10. – P. E1.
12. 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. – Vol. 34. – P. 2159-2219.

### СКРИНИНГ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

*З.М. Кит*

**Резюме.** В Украине, согласно эпидемиологическим исследованиям, на артериальную гипертензию (АГ) страдает почти 13 млн. лиц, 20-30 % случаев АГ на фоне ожирения. Для достижения цели в исследование было включено 103 пациента с эссенциальной гипертензией (ЭГ) I-II стадии, 1-2-ой степени, с которых 40 – имели нормальную массу тела, а 63 – ожирение, 66 (64,1 %) женщин и 37 (35,9 %) мужчин, в динамике изучены показатели L- аргинина, оксида азота, лептина, эндотелина-1 и основные показатели липидного спектра крови. На последовательность проведения исследований получено свидетельство о рационализаторском предложении "Скрининг биохимических показателей эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением". В ходе исследования выявлено, что артериальная гипертензия на фоне ожирения сопровождается повышением L- аргинина, эндотелина-1, лептина и неизменным уровнем оксида азота, который свидетельствует о возникновении эндотелиальной дисфункции и нуждается в коррекции. Изучение показателей L-аргинина, оксида азота, лептина, эндотелина-1 и липидного спектра крови целесообразно применять в клинической практике для скрининга состояния эндотелия.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция ожирение, скрининг.

### SCREENING THE MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY

*Z.M. Kit*

**Abstract.** According to epidemiological researches in Ukraine almost 13 million people suffer from hypertension, 20-30 % of the cases are on the background of obesity. To attain the purpose of the study, 103 patients with hypertension of stages I-II were included in the researches; 40 of them had normal weight and 63 of them were overweighted; 66 (64,1 %) of them were women and 37 of them (35,9 %) were men. L-arginine, nitric oxide, leptin, endothelin-1 and the basic lipid markers of blood were investigated in evolution. The certificate of rationalization proposal „Screening of biochemical indices of endothelial dysfunction in hypertensive patients with concomitant obesity” on the sequence of researches was received. During the researches it was found that hypertension on the background of obesity is accompanied by an increase in L-arginine, endothelin-1, leptin and unchanged level of nitric oxide. It shows the emergence of endothelial dysfunction and requires the correction. The study of L-arginine, nitric oxide, leptin, endothelin-1 and blood lipid markers is expediently to apply in clinical practice for screening of the endothelial state.

**Key words:** arterial hypertension, endothelial dysfunction, obesity, screening.

Danylo Halytsky National Medical University (Lviv)

Рецензент – проф. І.А. Плеш

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 2 (74). – P. 100-102

Надійшла до редакції 17.04.2015 року