

Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії

В.І. Кошля, Бен-Абід Муна

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти»

У 36 хворих на артеріальну гіпертензію II ступеня було досліджено стан вазоактивної функції плечової артерії і вміст молекул клітинної адгезії, L-селектину, матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) та нітрогену. Проведені дослідження показали, що шестимісячна терапія телмісартаном і бісопрололом у більшості пацієнтів (22 хворих) супроводжувалася досягненням цільових рівнів артеріального тиску (АТ), у 14 хворих відзначали резистентність до проведеної терапії. Додаткове включення в комплекс лікування аліскірену 150–300 мг на добу також сприяло нормалізації АТ.

У процесі лікування при включенні у комплекс антигіпертензивної терапії прямого агоністу реніну аліскірену спостерігалася як досягнення цільового АТ, так і нормалізація вмісту sICAM-1, L-селектину та ММП-9 на тлі зростання нітрогену та відновлення вазоактивної функції плечової артерії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, телмісартан, бісопролол.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є важливим чинником інвалідизації і смертності хворих. У разі АГ у людини була доведена ендотеліальна дисфункція для периферійної, коронарної мікро- та макроциркуляції, а також ниркового кровотоку [1]. Хронічне інгібування NO-синтази швидко призводить до більшості органічних наслідків важкої та довготривалої АГ, включаючи атеросклероз, судинні порушення та органні ураження [3]. Наведені експериментальні дані підтверджують включення NO у регуляцію АТ, тобто його нестача може призводити до гіпертензії. Специфічна інактивація гена ендотеліальної NO-синтази супроводжується збільшенням середнього АТ приблизно на 15–20 мм рт.ст. [3]. Доведено, що пацієнти з АГ мають меншу вазодилатувальну відповідь на інтраартеріальне уведення ацетилюхоліну порівняно з контрольною нормотензивною групою [4]. Визначено наявність ураження ендотеліальної вазодилатації при есенціальній гіпертензії, що зумовлено порушенням синтезу, і вивільнення NO [5]. Є дані про зв'язок пошкодження системи L-аргінін–NO зі збільшенням вазоконстрикторних простагландинів. Доведено, що збільшення вазоконстрикторних простагландинів і вільних радикалів викликає зменшення активності NO. Однак ще залишається багато питань про роль NO та механізми його впливу на формування і перебіг АГ [3].

Мета дослідження: оцінювання особливості АГ і вазомоторної ендотеліальної та адгезивної дисфункції за рівнем молекули адгезії s-ICAM-1 і L-селектину з урахуванням вазоактивної функції плечової артерії та рівня NO у хворих на АГ II ступеня у групах з досягнутим та не досягнутим цільовим рівнем АТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 36 пацієнтів з АГ II ступеня. Обстеження хворих проводили до початку лікування та через 6 міс амбулаторної терапії телмісартаном і бісопрололом. Рівень молекули адгезії s-ICAM-1, L-селектину і матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) визначали імуноферментним методом з урахуванням вазоактивної функції плечової артерії (шляхом проведення проби потокозалежної судинної дилатації). Визначення вмісту NO проводили за даними сумарних метаболітів азоту (NOx) шляхом визначення нітрит-іону в колориметричній реакції з реактивом Грися на спектрофотометрі СФ-46.

Статистичне оброблення проводили з використанням стандартних програм «Statistica» for Windows 6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними дослідження, 22 пацієнти (1-а група) досягли цільові рівні артеріального тиску (АТ) 135,2/84,3 мм рт.ст. У 14 пацієнтів (2-а група) цільові рівні артеріального тиску досягнуті не були – 145,8/95,4 мм рт.ст. Контрольну групу склали здорові пацієнти.

На початку лікування у всіх хворих були виявлені порушення вазоактивної функції плечової артерії (табл. 1). При аналізі даних показників відзначено зменшення як вихідного діаметра плечової артерії (D_0), так і його параметрів після вено-оклюзивного тесту (D_1).

У пацієнтів 1-ї групи при досягненні цільового рівня АТ було відзначено покращення ендотеліальної вазодилатації. При цьому рівні D_0 та D_1 наближались до нормальних показників, а швидкісні показники V_0 та V_1 і коефіцієнт чутливості ендотелію до напруження зсуву істотно зростали. У 2-ї групі показники вазоактивної функції плечової артерії неістотно відрізнялись від даних до лікування. Це свідчить про те, що досягнення цільового рівня АТ залежить від корекції дисфункції ендотелію.

Таблиця 1

Показники вазоактивної функції плечової артерії у хворих на АГ

Показники	Здорові	Хворі на АГ до лікування	Хворі на АГ після лікування	
			1-а група	2-а група
D_0 , мм	4,1±0,2	3,8±0,1	4,0±0,1	3,9±0,2
D_1 , мм	4,7±0,3	4,2±0,2	4,5±0,2*	4,1±0,3*
Відн. ΔД, %	11,5±0,2	11,0±0,2	11,3±0,4	10,5±0,1*,**
Абс. ΔД, мм	0,6±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1*	0,2±0,1*,***
V_0 , см/с	32,7±2,1	29,6±1,9	32,3±3,4	30,5±2,8
V_1 , см/с	94,0±3,7	75,3±3,1*	76,5±4,1*	67,7±5,8*
K	0,091±0,003	0,072±0,001*	0,088±0,002**	0,065±0,004*,***

Примітки: * – розбіжності достовірні ($p < 0,050 - 0,001$) відносно даних контрольної групи здорових;

** – розбіжності достовірні ($p < 0,05 - 0,001$) відносно даних пацієнтів з АГ до лікування, *** – розбіжності достовірні відносно даних до 1-ї групи.

Особенности изменений адгезивной дисфункции эндотелию у больных на АГ

Показники	Здорові	Хворі на АГ до лікування	1-а група після лікування	2-а група після лікування	Хворі на АГ після лікування з додатковим включенням аліскірену
NOx, пг/мл	26,48±0,21	20,35±0,23 p ₂₋₃ <0,001	25,81±0,47 p ₃₋₄ <0,001	18,2±0,10 p ₂₋₅ <0,001	22,36±0,39 p ₅₋₆ <0,001
sICAM-1, нг/мл	605,31±28,39	758,24±19,65 p ₂₋₃ <0,001	654,28± 16,13 p ₃₋₄ <0,001	858,24±20,62 p ₂₋₅ <0,001	705,31±21,56 p ₅₋₆ <0,001
L-селектину, мкг/мл	1,07±0,03	1,21±0,02 p ₂₋₃ <0,001	1,08±0,02 p ₃₋₄ <0,001	1,25± 0,02 p ₂₋₅ <0,001	1,14±0,03 p ₅₋₆ >0,05
ММП-9, нг/мл	102,16±4,33	169,21±7,14 p ₂₋₃ <0,001	109,12±6,12 p ₃₋₄ <0,001	154,31±8,64 p ₂₋₅ <0,001	122,16±7,23 p ₅₋₆ <0,01

Проведені дослідження продемонстрували також наявність адгезивної дисфункції ендотелію та зростання вмісту ММП-9. Як свідчать дані, наведені в табл. 2, до лікування відзначали достовірне зростання вмісту sICAM-1, L-селектину та ММП-9 на тлі істотного зниження рівня нітрогену (NOx). У процесі лікування в 1-й групі пацієнтів відзначали нормалізацію даних показників, а в 2-й групі – вірогідне підвищення вмісту sICAM-1, L-селектину та ММП-9. При включенні в комплекс антигіпертензивної терапії прямого агоністу реніну аліскірену спостерігали як досягнення цільового АТ, так і нормалізацію вмісту sICAM-1, L-селектину та ММП-9 на тлі зростання нітрогену та відновлення вазоактивної функції плечової артерії.

Кореляційний аналіз дозволив виявити прямий кореляційний зв'язок D₀ і коефіцієнта чутливості до напруження зсуву з рівнем нітрогену (відповідно r=+0,428, p<0,02; r=+0,386, p<0,05).

Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии В.И. Кошля, Бен-Абид Муна

У 36 больных артериальной гипертензией II степени было исследовано состояние вазоактивной функции плечевой артерии и содержание молекул клеточной адгезии, L-селектина, матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и нитрогена. Проведенные исследования показали, что шестимесячная терапия телмисартаном и бисопрололом у большинства пациентов (22 больных) сопровождалась достижением целевых уровней артериального давления (АД), а у 14 больных отмечалась резистентность к проводимой терапии. Дополнительное включение в комплекс лечения алискиреном 150–300 мг в сутки также способствовало нормализации артериального давления. В процессе лечения при включении в комплекс антигипертензивной терапии прямого агониста ренина алискирена наблюдалось как достижение целевого АД, так и нормализация содержания sICAM-1, L-селектина и ММП-9 на фоне роста нитрогена и восстановления вазоактивной функции плечевой артерии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, телмисартан, бисопролол.

Сведения об авторах

Кошля Владимир Иванович – Кафедра общей практики–семейной медицины ГЗ «Запорожская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20; тел.: (097) 993-45-63

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Серкова В.К., Вознюк Л.А. Прогностическая значимость определения уровня маркеров воспалительной реакции при оценке риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца. // Вісник проблем біології і медицини / В.К.Серкова, – 2009. – Вип.2. – С. 91-94.
- Серкова В.К. Инструментальні і біохімічні показники функції судинного ендотелію у пацієнтів з різними клінічними варіантами перебігу ішемічної хвороби серця / В.К. Серкова, Г.В. Побережна. // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – № 3. – С. 42–47.
- Бондарь Т.Н. Система L-аргинин, оксид азота и иммунитет / Т.Н. Бондарь // Теоретична і експериментальна медицина. – 2009. – № 3. – С. 4–8.
- Процаев К.И. Изменения эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях у пожилых. Часть 2. Сигнальные молекулы и патогенез атеросклероза / К.И. Процаев, А.Н. Ильницкий, И.М. Кветной [и др.]. // Клиническая медицина. – 2007. – № 12. – С. 4–7.
- Серкова В.К., Вознюк Л.А. Прогностическая значимость определения уровня маркеров воспалительной реакции при оценке риска неблагоприятного течения ишемической болезни сердца. // Вісник проблем біології і медицини / В.К. Серкова. – 2009. – Вип.2. – С. 91–94.

Таким чином, наведені в дослідженні дані свідчать про те, що рівень sICAM-1, L-селектину та ММП-9 у крові є патологічно, експериментально і клінічно верифікованими маркерами ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ, що дозволяє оцінювати наявність та ступінь виразності порушення функціонального стану ендотелію при АГ.

ВИСНОВКИ

Функція ендотелію порушується раніше, ніж з'являються клінічні та морфологічні ознаки АГ. На сьогодні ендотеліальна дисфункція вважається предиктором високого ризику серцево-судинних захворювань. У численних дослідженнях показано, що несприятливий вплив практично всіх відомих факторів ризику АГ реалізується через дисфункцію ендотелію, причому ризик її розвитку підвищується в залежності від збільшення загального числа факторів ризику у пацієнта та їхніх комбінацій [5].

Endothelial dysfunction in hypertension V.I. Koshlya, Ben-Abid Moona

In 36 patients with arterial hypertension III degree was investigated state vasoactive function brachial artery and the content of cell adhesion molecules, L-selectin, MMP-9 and the nitrogen. Doslidzhenyeny telmizartanom and the majority of patients (22 patients) was followed by the achievement of target levels of blood pressure, and 14 patients had resistance to the therapy. Additional inclusion complex treatment aliskiren 150–300 mg per day, which was also accompanied by normalization of blood pressure. During treatment with the inclusion complex antigiperten-invasive therapy, a direct renin agonist aliskiren seen as an achievement of target blood pressure and normalization of sICAM-1, L-selectin and MMP-9 on the background growth of nitrogen and recovery of vasoactive function of the brachial artery.

Key words: arterial hypertension, edotelial dysfunction, telmizartan, bisoprolol.

Статья поступила в редакцию 25.03.2016