

Ангіопетин-2 у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням

Мета роботи — вивчити характер змін рівнів ангіопетину-2 (Анг-2) у крові хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) у поєднанні з абдомінальним ожирінням (АО) та їх взаємозв'язки з особливостями перебігу ГХ і АО, з ураженням органів-мішеней та показниками ліпідного, вуглеводного і пуринового обмінів.

Матеріали та методи. Обстежено 70 хворих на ГХ з АО і 21 хворий на ГХ без ожиріння віком від 36 до 69 років. Дослідження включало вивчення рівнів Анг-2, ліпідів, глюкози, інсуліну, сечової кислоти в крові, індексу НОМА, структурно-функціональних параметрів серця у їх взаємозв'язку.

Результати та обговорення. Встановлено достовірне підвищення рівнів у крові Анг-2 у хворих на ГХ з АО в порівнянні з практично здоровими особами і з хворими на ГХ без ожиріння. Найбільш високі рівні Анг-2 у крові виявлені у хворих на ГХ з АО при більш важкому III ступені ГХ, при початкових порушеннях вуглеводного обміну і комбінованій дисліпідемії. Серед хворих на ГХ з АО на відміну від хворих на ГХ без АО встановлені достовірні позитивні кореляційні зв'язки рівня Анг-2 у крові з рівнями діастолічного і систолічного артеріального тиску та більш виражені — з рівнем глюкози крові натще.

Висновки. У хворих на ГХ при поєднанні з АО виявляється найбільше підвищення рівнів у крові потужного проангіогенного та прозапального фактора Анг-2 у порівнянні з хворими на ГХ без АО, що може мати виключно важливе значення для прогресування і ГХ, і метаболічних порушень.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, абдомінальне ожиріння, ангіопетин-2, ураження органів-мішеней, ліпідний, вуглеводний та пуриновий обміни.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) залишається одним з найпоширеніших серцево-судинних захворювань. Тривале і стійке підвищення артеріального тиску (АТ) призводить до ураження органів-мішеней, сприяючи розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень, мозкового інсульту, ниркової недостатності й обумовлює високу смертність та інвалідизацію населення працездатного віку [6, 7, 10]. Високий ризик ускладнень виявляється насамперед у хворих на ГХ, що перебігає з такими метаболічними порушеннями, як абдомінальне ожиріння (АО) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу [1, 3, 5]. Але велику проблему становлять не тільки виражений ЦД 2 типу, а й субклінічні початкові порушення вуглеводного обміну, до яких належать порушення толерантності до глюкози (ПТГ), гіперглікемія натще (ГГН) та постпрандіальна гіперглікемія [1, 5, 10]. Іншим дуже важливим типом метаболічних порушень, який асоціюється і з ГХ, і з АО, і з порушеннями вуглеводного обміну та впливає на прогноз хворих, є гіперурикемія (ГУЕ) [6, 11]. Однак механізми розвитку і прогресування уражень серцево-судинної системи при ГХ, особливо в умовах її перебігу на тлі метаболічних порушень, залишаються вкрай недостатньо вивченими.

Важливе місце в розвитку серцево-судинних уражень в цілому останніми роками відводять процесам ангіогенезу [2, 4]. Показано, що ангіогенез активується при низці серцево-судинних захворювань, у тому



**О.В. Мисниченко,
І.О. Снігурська,
М.Ю. Пенькова,
С.М. Коваль,
В.В. Божко**

ДУ «Національний
інститут терапії
імені Л.Т. Малої
НАМН України»,
Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Мисниченко
Ольга Владиславівна**
наук. співр.
відділу артеріальної гіпертонії

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (057) 373-90-14
E-mail: olga.mysnichenko@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
19 травня 2015 р.

числі при ГХ, як відповідь на розвиток гіпоксії тканин і органів при даних захворюваннях [2, 4, 8, 16]. З іншого боку, показано, що і при АО спостерігається підвищення продукції проангіогенних факторів. Однією з головних причин такої активації є безпосереднє збільшення кількості самих адипоцитів і в цілому жирової тканини, що призводить до розвитку її гіпоксії. У відповідь на гіпоксію в ендотеліальних клітинах судин жирової тканини різко підвищується продукція проангіогенних факторів, активується ангіогенез, відбувається формування нових мікросудин у жировій тканині, що, в свою чергу, призводить до збільшення маси самої жирової тканини [18].

На сьогодні описано цілу низку факторів та систем, які регулюють ангіогенез [2, 4]. Однією з таких систем є система ангіопоетинів (Анг) [12, 17]. У цій системі один з її компонентів — Анг-1 сприяє збереженню цілісності та стабільності ендотелію, другий — Анг-2 функціонує як природний антагоніст Анг-1 і викликає дестабілізацію ендотелію, підвищує чутливість ендотеліальних клітин до прозапальних і проангіогенних стимулів, викликає ушкодження ендотелію і сприяє судинному ремоделюванню і атерогенезу [12, 17]. При цьому в нещодавно опублікованому експериментальному дослідженні показано, що продукція Анг-2 ендотеліальними клітинами активується під впливом навантаження тиском на судинну стінку [13]. Однак до сьогодні характер змін рівнів Анг-2 у крові хворих на ГХ в поєднанні з АО при різних ступенях тяжкості цих захворювань, а також при їх перебігу на тлі різних варіантів порушень ліпідного, вуглеводного і пуринового обмінів залишається невивченим.

Мета роботи — вивчення характеру змін рівнів Анг-2 в крові хворих на ГХ у поєднанні з АО та їх взаємозв'язки з особливостями перебігу ГХ і АО, з ураженням органів-мішеней та показниками ліпідного, вуглеводного і пуринового обмінів.

Матеріали та методи

В умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» було обстежено 70 хворих на ГХ з АО і 21 хворий на ГХ без АО віком від 36 до 69 років. Хворі на ГХ з АО розподілялись за ступенем підвищення АТ наступним чином: II ступінь ГХ було виявлено в 27 (39 %) хворих, III ступінь — у 43 (61 %). Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) діагностувалась у 47 (67 %) хворих цієї групи.

У групі хворих на ГХ з АО у 52 (74 %) хворих виявлялось АО I ступеня, у 18 (26 %) хворих — II ступеня (розподіл на ступені АО проводився

згідно рекомендацій ВООЗ, 1997). У 58 (83 %) хворих з групи ГХ з АО виявлялась дисліпідемія (ДЛП), з них у 26 осіб (37%) — ізольована гіперхолестеринемія (ГХС), у 7 (10 %) — ізольована гіпертригліцеридемія (ГТГ) і в 25 (36 %) — комбінована ДЛП.

Початкові порушення вуглеводного обміну (ГГН та/або ПТГ) були діагностовані в 21 (30 %) хворого. Інсулінорезистентність (ІР) (індекс НОМА 2,77 і більше) виявлялась у 47 хворих (67 %).

У 32 (46 %) хворих на ГХ з АО була виявлена безсимптомна ГУЕ. Мікроальбумінурія (МАУ) — (30–300 мг/сут) діагностована у 4 хворих (6 %).

Стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС) у вигляді стабільної стенокардії напруги I–II функціональних класів (ФК) виявлялась у 18 хворих (26 %).

Проведення оцінки стану ремоделювання сонних артерій виявило збільшення товщини інтима—медіа (ТІМ) у 15 хворих (21 %) і наявність атеросклеротичної бляшки у 20 хворих (29 %).

Серед обстежених хворих у 37 (53 %) було діагностовано серцеву недостатність (СН) I стадії зі збереженою фракцією викиду (I–II ФК за NYHA).

Серед хворих на ГХ без АО підвищення АТ у межах II ступеня виявлялось у 10 (48 %) хворих, у межах III ступеня — у 11 (52 %) хворих. ГЛШ була виявлена у 10 (48 %) хворих.

ДЛП виявлялась у 19 (90 %) хворих з групи ГХ без АО: в 11 хворих (52 %) — ізольована ГХС, у 2 (9 %) — ізольована ГТГ і у 6 (29 %) — комбінована ДЛП.

У 5 (24 %) хворих були виявлені початкові порушення вуглеводного обміну (ГГН та/або ПТГ). ІР виявлялась у 13 хворих (62 %).

Серед обстежених хворих на ГХ без АО у 9 пацієнтів (43 %) виявлялась безсимптомна ГУЕ. МАУ діагностована у 3 хворих (14 %).

У 5 хворих (24 %) виявлялась стабільна ІХС у вигляді стабільної стенокардії напруги I–II ФК.

Збільшення ТІМ діагностувалось у 2 хворих (10 %) і наявність атеросклеротичної бляшки — у 2 хворих (10 %).

Серед обстежених хворих на ГХ без АО у 10 (48 %) було діагностовано СН I стадії зі збереженою фракцією викиду (I–II ФК за NYHA).

У дослідження не включали хворих на симптоматичну АГ, ЦД, гострі та хронічні запальні процеси, хронічні хвороби нирок, клінічно виражені хвороби печінки, захворювання ендокринних органів і крові, гострі серцево-судинні захворювання, ІХС і СН високих градацій.

Контрольну групу склали 12 практично здорових осіб (6 чоловіків і 6 жінок) віком від 27 до 54 років.

Діагностику ГХ і оцінку ступеня її тяжкості, діагностику АО, ДЛП, порушень вуглеводного обміну, ІР, уражень органів-мішеней (ГЛШ, МАУ, ремоделювання сонних артерій) проведено за Рекомендаціями Асоціації кардіологів України (2011) [7] та Рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіологів (2013) [10]. ГУЕ діагностували при виявленні рівня сечової кислоти (СК) у сироватці крові більше за 360 мкмоль/л, згідно рекомендацій Європейської ліги по боротьбі з ревматизмом EULAR (2006) [11].

Для оцінки електричних параметрів серцевої діяльності використовували електрокардіограф трьохканальний «Фукуда FX-326U», АТ вимірювали за допомогою сфігмоманометра Microlife BP AG 1-10 (Угорщина).

З метою оцінки реакції загальноклінічних показників гемодинаміки та кардіореспіраторної системи організму на дозоване фізичне навантаження (ДФН), встановлення проявів стабільної ІХС — наявності або відсутності стабільної стенокардії та її ФК хворим виконували ступінчастозростаючу пробу з ДФН у вигляді велоергометрії на приладі SECA.

Для оцінки структурно-функціонального стану лівих відділів серця використовували медичний діагностичний ультразвуковий комплекс Aloka SSD 280 LS (Японія) і користувалися стандартною методикою реєстрації та розрахунку показників. З метою вивчення структур міокарда, стану гемодинаміки та уточнення діагнозу основного захворювання проводили дослідження в М- та В-режимах із застосуванням загальноприйнятих методів. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) і індекс ММЛШ розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії, ГЛШ діагностували при підвищенні індексу ММЛШ більше 115 г/см² для чоловіків і 95 г/см² для жінок [10, 14].

Оцінку ремоделювання судин проводили доплерехокардіографічно шляхом вимірювання ТІМ сонних артерій на ультразвуковому діагностичному сканері LOGIQ 5 (США). Нормальною вважали ТІМ менш ніж 0,9 мм, потовщенням — ТІМ від 0,9 до 1,4 мм, критерієм атеросклеротичної бляшки вважали ТІМ 1,5 мм і більше, або локальне збільшення товщини на 0,5 мм, або на 50 % від рівня ТІМ оточуючих ділянок судини [10].

Стан ліпідного обміну оцінювали за параметрами розгорнутого ліпідного спектра. Стан вуглеводного обміну оцінювали у хворих за рівнем глюкози крові та інсуліну натще і в умовах перорального глюкозотолерантного тесту. Рівні інсуліну в крові визначали методом імуофер-

ментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми DRG (Німеччина). Коефіцієнти ІР розраховували за допомогою алгоритму НОМА (Homeostatic Model Assessment). Рівні ліпідів крові визначали ферментативним методом за допомогою аналізатора Humareazer 2106-1709 (Німеччина). Рівні глюкози, креатиніну, СК крові визначали ферментативним методом за допомогою аналізатора Humareazer 2000 (Німеччина). Для визначення функції нирок розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-EPI [10]. Дослідження МАУ проводили методом імуоферментного аналізу за допомогою стандартних планшетів ELISA фірми «Гранум» (Україна).

Вміст С-реактивного протеїну (високочутливого) (СРПвч) визначали методом імуоферментного аналізу за допомогою стандартних планшетів ELISA фірми DRG (Німеччина).

Вміст Анг-2 у крові визначали методом імуоферментного аналізу за допомогою стандартних планшетів ELISA фірми R&D Systems (США).

Для статистичної обробки результатів використовували комп'ютерну програму SPSS 21 для Windows XP. Використовували методи описувальної статистики, U-критерій Манна—Уїтні, кореляційний аналіз Спірмена, метод логістичної регресії. Перевірка на нормальність проводилась за критерієм згоди Колмогорова—Смірнова. Для порівняння різних груп використовували критерій Манна—Уїтні.

При обробці статистичних результатів враховували той факт, що запропоновані до аналізу і вивчення ознаки не мали нормального розподілу в групах. Тому в роботі основні дані представлені у вигляді медіани й інтерквартильного інтервалу (Ме (25 %; 75 %)). Величина довірчого інтервалу, який був прийнятий за статистично достовірний у даному дослідженні, становила 95 % (рівень значимості $p = 0,05$).

Результати та обговорення

Проведення даного дослідження дозволило встановити, що у хворих на ГХ, яка перебігає на тлі АО, і у хворих на ГХ без АО виявлялось достовірне підвищення рівня Анг-2 у крові порівняно з його рівнем у практично здорових осіб (табл. 1). Однак у хворих на ГХ в поєднанні з АО спостерігалось найбільш виражене підвищення рівня Анг-2 у крові, який достовірно перевищував такий у хворих на ГХ без АО.

При аналізі даних залежно від ступеня підвищення АТ у хворих на ГХ з АО виявлено статистично достовірне підвищення рівнів Анг-2 у крові хворих з III ступенем ГХ у порівнянні з хворими з II ступенем захворювання. Ця закономірність

була притаманна і хворим на ГХ без АО. Однак рівні Анг-2 у крові хворих на ГХ з АО і при III, і при II ступенях ГХ були достовірно вищі за такі у хворих на ГХ без АО з аналогічними ступенями ГХ (табл. 2).

У даному дослідженні також були виявлені суттєві особливості змін рівнів Анг-2 у крові хворих на ГХ з АО залежно від наявності порушень вуглеводного обміну. Так, встановлено, що у хворих на ГХ з АО, в яких виявлялись початкові порушення вуглеводного обміну (ГГН та або ПТГ) рівень Анг-2 у крові був достовірно вищий за такий у хворих на ГХ з АО без порушень вуглеводного обміну — з нормоглікемією натще та нормальною толерантністю до глюкози (табл. 3). Аналогічна закономірність виявлялась і в групі хворих на ГХ без АО. Однак у хворих на ГХ з АО рівні Анг-2 у крові реєструвались достовірно вищими, ніж у групі хворих на ГХ без АО, і за наявності означених початкових порушень вуглеводного обміну, і без них.

Аналіз змін рівнів Анг-2 у хворих на ГХ у поєднанні з АО залежно від порушень ліпідного обміну дозволив виявити лише достовірне підвищення рівня цього фактора в крові у хворих з комбінованою ДЛП (2348,35 (2033,48; 2791,20) пг/мл, $p < 0,05$) у порівнянні з хворими з ізольованою ГХС (2153,65 (1680,85; 2263,80) пг/мл). У хворих на ГХ без АО достовірних відмінностей рівнів Анг-2 у крові при наявності ДЛП, її різних типах і без ДЛП не встановлено.

Проведене в роботі порівняння рівня Анг-2 у крові хворих на ГХ з АО в підгрупах з наявністю ГУЕ і без неї не виявило достовірної різниці. Водночас у хворих на ГХ без АО рівень Анг-2 у крові в підгрупі з ГУЕ (1875,00 (1736,63; 1913,88) пг/мл) був достовірно вищий ($p < 0,05$) за такий в підгрупі без ГУЕ (1725,20 (1578,21; 1764,05) пг/мл).

У результаті проведеного дослідження серед обстежених хворих було також встановлено низку кореляційних взаємозв'язків між рівнем у крові Анг-2 і гемодинамічними та метаболічними показниками. Було виявлено, що серед хворих на ГХ з АО рівень Анг-2 у крові найбільш виражено і достовірно позитивно корелював з рівнем ДАТ ($r = +0,63$; $p < 0,001$) та САТ ($r = +0,42$; $p < 0,001$), а також із рівнем глюкози крові натще ($r = +0,36$; $p < 0,001$). На відміну від хворих на ГХ з АО, серед хворих на ГХ без АО рівень у крові Анг-2 найбільшою мірою позитивно корелював з рівнем СРПвч у крові ($r = +0,55$; $p < 0,001$). Крім того, у хворих на ГХ без АО виявлялись також позитивні кореляційні зв'язки між рівнем у крові Анг-2 і рівнем глюкози крові натще ($r = +0,50$; $p < 0,05$) та індексом ІР ($r = +0,43$; $p < 0,05$), але рівень їх достовірності був меншим.

Таблиця 1. Рівні Анг-2 у сироватці крові (пг/мл) у хворих на ГХ в поєднанні з АО і без такого (Ме (25 %; 75 %))

Група обстежених	Рівні Анг-2 у сироватці крові (пг/мл) (Ме (25 %; 75 %))
Хворі на ГХ з АО (n = 70)	2143,95 (1870,32; 2527,20) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Хворі на ГХ без АО (n = 21)	1764,05 (1672,53; 1878,25) $p < 0,001$
Контрольна група (n = 12)	1217,23 (1165,89; 1281,75)

Примітка. p — достовірність різниці показників у хворих на ГХ з АО і без АО в порівнянні з особами контрольної групи; p_1 — достовірність різниці показників у хворих на ГХ з АО в порівнянні з хворими на ГХ без АО.

Таблиця 2. Особливості змін рівнів Анг-2 у сироватці крові (пг/мл) у хворих на ГХ з АО та без АО залежно від ступеня ГХ (Ме (25 %; 75 %))

Група обстежених	Рівні Анг-2 у сироватці крові (пг/мл) (Ме (25 %; 75 %))
Хворі на ГХ II ступеня з АО (n = 27)	1801,10 (1680,85; 1968,65) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Хворі на ГХ III ступеня з АО (n = 43)	2398,25 (2160,15; 2741,80) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Хворі на ГХ II ступеня без АО (n = 10)	1711,35 (1489,48; 1765,59) $p < 0,001$
Хворі на ГХ III ступеня без АО (n = 11)	1875,00 (1730,75; 1907,40) $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
Контрольна група (n = 12)	1217,23 (1165,89; 1281,75)

Примітка. p — достовірність різниці показників у порівнянні з особами контрольної групи; p_1 — достовірність різниці показників у порівнянні з хворими на ГХ II ступеня; p_2 — достовірність різниці показників у порівнянні з аналогічними групами хворих на ГХ без АО.

Таблиця 3. Особливості змін рівнів Анг-2 у сироватці крові (пг/мл) у хворих на ГХ з АО та без АО залежно від наявності початкових порушень вуглеводного обміну (Ме (25 %; 75 %))

Група обстежених	Рівні Анг-2 у сироватці крові (пг/мл) (Ме (25 %; 75 %))
Хворі на ГХ з АО з ГГН та/або ПТГ (n = 21)	2652,65 (2143,95; 3002,60) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Хворі на ГХ з АО без ГГН та без ПТГ (n = 49)	1972,20 (1789,03; 2351,45) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Хворі на ГХ без АО з ГГН та/або з ПТГ (n = 5)	1907,40 (1794,55; 1923,51) $p < 0,001$ $p_1 < 0,01$
Хворі на ГХ без АО і без ГГН та без ПТГ (n = 16)	1725,20 (1578,21; 1840,48) $p < 0,001$
Контрольна група (n = 12)	1217,23 (1165,89; 1281,75)

Примітка. p — достовірність різниці показників у порівнянні з особами контрольної групи; p_1 — достовірність різниці показників у порівнянні з хворими без ГГН та без ПТГ; p_2 — достовірність різниці показників у порівнянні з аналогічними групами хворих на ГХ без АО.

Проведення подальшого аналізу у хворих на ГХ з АО і без такого не виявило взаємозв'язків між рівнями Анг-2 у крові та: статтю, віком хворих, наявністю і вираженістю таких особливостей перебігу ГХ, як ГЛШ, потовщення ТІМ сонних артерій, МАУ, а також величиною ШКФ і наявністю стенокардії та СН.

Таким чином, у результаті дослідження встановлено достовірне підвищення рівнів у крові потужного прозапального та проангіогенного фактора Анг-2 у хворих на ГХ у поєднанні з АО, як у порівнянні з практично здоровими особами, так і з хворими на ГХ без ожиріння. При цьому рівень Анг-2 у крові хворих на ГХ без АО був також достовірно вищий, ніж у практично здорових осіб. Тобто, при ГХ на тлі АО спостерігається дуже виражена активація продукції цього патогенетично несприятливого фактора.

Дуже важливими, на наш погляд, були отримані в роботі дані про асоціацію підвищення рівнів Анг-2 у крові з тяжкістю перебігу ГХ у хворих з АО: при більш тяжкій ГХ (III ступеня) рівень Анг-2 у крові був достовірно вищий, ніж при менш тяжкому перебігу ГХ (II ступеня). У хворих на ГХ без АО також виявлялось достовірне підвищення рівня Анг-2 у крові по мірі збільшення важкості ГХ. Однак у хворих на ГХ з АО рівні Анг-2 у крові і при II, і при III ступені були достовірно вищі за такі у хворих на ГХ без АО.

Про більш виражений взаємозв'язок підвищених рівнів Анг-2 у крові з тяжкістю ГХ саме при її поєднанні з АО свідчать і дані кореляційного аналізу. Тільки в групі хворих на ГХ з АО виявлялись достовірні позитивні кореляції між рівнем Анг-2 у крові і рівнями САТ і ДАТ. Серед хворих на ГХ без ожиріння таких кореляційних зв'язків не було виявлено.

У хворих на ГХ і при поєднанні з АО, і без АО виявлялась асоціація підвищених рівнів Анг-2 у крові з наявністю початкових порушень вуглеводного обміну (ГГН та/або ПТГ). Однак при ГХ на тлі АО рівні Анг-2 у крові при початкових порушеннях вуглеводного обміну були значно достовірно вищими, ніж у хворих на ГХ без АО.

Взаємозв'язки між рівнями Анг-2 у крові і показниками ліпідного обміну були дуже слабкими і при ГХ з АО, і при ГХ без АО. Тільки у хворих на ГХ з АО спостерігалось підвищення рівня Анг-2 у крові при комбінованій ДЛП у порівнянні з ізольованою ГХС. Також при ГХ на тлі АО не було виявлено асоціації рівнів Анг-2 у крові з ГУЕ, яка спостерігалась при ГХ без АО. Це, напевно, було обумовлено тим, що ГУЕ при ГХ з АО у значної кількості хворих виявлялась ізольовано від порушень вуглеводного обміну, з якими найбільшою мірою і асоціювалось підви-

щення Анг-2 у крові. Водночас, при ГХ без АО ГУЕ значно частіше виявлялась саме у хворих з порушеннями вуглеводного обміну.

Отримані в роботі дані про підвищення рівня Анг-2 у крові хворих на ГХ з АО і без ожиріння узгоджуються з поодинокими свідченнями про активацію продукції Анг-2 при артеріальній гіпертензії, при метаболічному синдромі, а також з даними експериментальних досліджень про збільшення вивільнення Анг-2 з ендотеліальних клітин при підвищенні навантаження тиском на ендотеліальну стінку [13, 15]. Водночас у даному дослідженні вперше показано значно більш виражене підвищення рівня Анг-2 у крові хворих на ГХ при її поєднанні з АО, ніж при ГХ без ожиріння в цілому по групам, а також достовірне зростання рівня Анг-2 по мірі збільшення ступеня важкості ГХ, при цьому також більш виражене при асоціації ГХ з АО.

Дуже важливими, на наш погляд, є отримані в роботі дані про значне зростання рівнів Анг-2 у крові хворих з початковими субклінічними порушеннями вуглеводного обміну — з ГГН і ПТГ, як у групі хворих на ГХ з АО, так і без нього. З іншого боку, на відміну від існуючих у літературі даних [9, 15] в нашому дослідженні не знайдено асоціації підвищених рівнів Анг-2 у крові з ГЛШ. Також рівень Анг-2 у крові обстежених хворих на ГХ з АО і без нього корелював з рівнями ліпідів крові та типом ДЛП.

Особливо слід вказати на те, що проведений у роботі порівняльний аналіз рівнів Анг-2 у крові хворих на ГХ з АО і без нього свідчить про найбільш виражене підвищення рівня цього фактора саме при поєднанні ГХ з АО, особливо при найбільш важкому ступені ГХ та асоціації ГХ і АО з початковими порушеннями вуглеводного обміну. Тобто, за нашими даними, комбінація вказаних патологічних станів викликає найбільшу активацію продукції цього потужного проангіогенного, прозапального й ушкоджуючого судинну стінку фактора.

Отримані в роботі дані значно розширюють існуючі уявлення про механізми активації факторів ангіогенезу при АО, про роль АО в розвитку ГХ [3, 15, 18], а також про ключові чинники підвищення продукції такого прогностично несприятливого фактора, як Анг-2 [13], при АО і ГХ.

Висновки

1. Встановлено достовірне підвищення рівнів у крові потужного прозапального та проангіогенного фактора Анг-2 у хворих на ГХ у поєднанні з АО, як у порівнянні з практично здоровими особами, так і з хворими на ГХ без ожиріння. При цьому в хворих на ГХ без ожиріння рівні

Анг-2 у крові також були вищі, ніж у практично здорових осіб.

2. У хворих на ГХ у поєднанні з АО достовірно більш високі рівні Анг-2 у крові були виявлені: а) при ГХ III ступеня в порівнянні з ГХ II ступеня; б) при початкових порушеннях вуглеводного обміну (ГГН та/або ПТГ) у порівнянні з хворими без вказаних порушень вуглеводного обміну; в) при комбінованій ДЛП у порівнянні з ізольованою ГХС. Перші дві закономірності були притаманні і хворим на ГХ без АО. Водночас достовірних відмінностей у рівнях Анг-2 у хворих на ГХ без АО з різними типами ДЛП і без ДЛП виявлено не було.

3. У групі хворих на ГХ з АО рівень Анг-2 у крові найбільш виражено ($p < 0,001$) позитивно корелював з рівнем ДАТ, САТ та рівнем глюкози крові натще. У групі хворих на ГХ без АО найбільш виражений і достовірний позитивний кореляційний зв'язок рівня Анг-2 у крові був виявлений з рівнем СРПвч у крові ($p < 0,001$) і менш достовірний ($p < 0,05$) позитивний — з рівнем глюкози крові натще й індексом ІР. Кореляційних зв'язків між рівнем Анг-2 у крові

і рівнями АТ у групі хворих на ГХ без АО не було виявлено.

4. Отримані в роботі дані свідчать про те, що у хворих на ГХ при її поєднанні з АО відбувається найбільше підвищення рівнів у крові потужного проангіогенного та прозапального фактора Анг-2 у порівнянні з хворими на ГХ без АО. Виявлені ознаки вираженої активації продукції патогенетично несприятливого фактора Анг-2 при перебігу ГХ на тлі АО на відміну від хворих на ГХ без АО можуть відігравати важливу роль у прогресуванні як самої ГХ, так і в розвитку метаболічних порушень у цієї категорії хворих.

Перспективи подальших досліджень. Отримані в роботі дані про виражене підвищення рівнів Анг-2 у крові хворих на ГХ, особливо в поєднанні з АО та початковими порушеннями вуглеводного обміну, вказують на перспективність поглибленого вивчення впливу різних варіантів сучасної антигіпертензивної терапії на рівень цього патогенетично несприятливого фактора з метою розробки найбільш ефективних методів гальмування прогресування ГХ і метаболічних порушень.

Список літератури

- Беловол А.Н., Школьник В.В., Фадеев Г.Д., Тверитинов А.Б. Гипертоническая болезнь и ожирение: монография. — Тернополь: ТГМУ, 2013. — 344 с.
- Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение // Укр. кардіол. журн. — 2011. — № 8. — С. 33—41.
- Драпкина О.М., Попова И.Р. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени // Укр. мед. часопис. — 2013. — № 2. — С. 125—128.
- Коненков В.И., Климентов В.В. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений // Diabetes mellitus. — 2012. — № 4. — Р. 17—27.
- Мітченко О.І., Корпачев В.В., Коваль С.М. та ін. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань // Метод. рекомендації. — К., 2009. — 40 с.
- Настанова з артеріальної гіпертензії / За ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свіщенко, Ю.М. Сіренка. — К., 2010. — 492 с.
- Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. — К.: МОПОН, 2011. — 400 с.
- Ayerd Ebinç F., Haksun E., Ulver D.B. et al. The relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF) and microalbuminuria in patients with essential hypertension // Int. Med. — 2008. — Vol. 47 (17). — P. 1511—1516.
- Eleuteri E., Di Stefano A., Tarro Genta F. et al. Stepwise increase of angiotensin-2 serum levels is related to haemodynamic and functional impairment in stable heart failure // Europ. J. of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. — 2011. — Vol. 18 (4). — P. 607—614.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension // J. of Hypertension. — 2013. — N 31. — P. 1281—1357.
- EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT) // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2006. — Vol. 65. — P. 1312—1324.
- Fiedler U., Reiss Y., Scharpfenecker M. et al. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. // Trend. Immunol. — 2006. — Vol. 27. — P. 552—558.
- Korff T., Ernst E., Nobiling R. et al. Angiopoietin-1 mediates inhibition of hypertension-induced release of angiotensin-2 from endothelial cells // Cardiovasc. Res. — 2012. — Vol. 94. — P. 510—518.
- Lang R.M., Bierig, Richard M., Devereux B. Recommendations for chamber quantification // Europ. J. Echocardiography. — 2006. — Vol. 7. — P. 78—108.
- Lieb W., Zachariah J.P., Xanthakis V. et al. Clinical and genetic correlates of circulation angiotensin-2 and soluble tie-2 in the community // Circ. Cardiovasc. Genet. — 2010. — Vol. 6. — P. 300—306.
- Palmitrota R., Ferroni P., Ludovici G. et al. VEGF-A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension. // Clin. Biochem. — 2010. — Vol. 43 (13—14). — P. 1090—1095.
- Rasul S. et al. Circulating angiotensin-2 and soluble Tie-2 in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study // Cardiovasc. Diabetology. — 2011. — Vol. 186. — P. 1475—1479.
- Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance // Int. J. of Obesity. — 2009. — Vol. 33. — P. 54—66.

О.В. Мысниченко, И.А. Снегурская, М.Ю. Пенькова, С.Н. Коваль, В.В. Божко

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Ангиопоэтин-2 у больных гипертонической болезнью с абдоминальным ожирением

Цель работы — изучить характер изменений уровней ангиопоэтина-2 (Анг-2) в крови больных гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с абдоминальным ожирением (АО) и их взаимосвязи с особенностями течения заболеваний ГБ и АО, с поражением органов-мишеней и показателями липидного, углеводного и пуринового обменов.

Материалы и методы. Обследовано 70 больных ГБ с АО и 21 больной ГБ без ожирения в возрасте от 36 до 69 лет. Исследование включало изучение уровней Анг-2, липидов, глюкозы, инсулина, мочевой кислоты в крови, индекса НОМА, структурно-функциональных параметров сердца в их взаимосвязи.

Результаты и обсуждение. Установлено достоверное повышение уровней в крови Анг-2 у больных ГБ с АО в сравнении с практически здоровыми и с больными ГБ без ожирения. Наиболее высокие уровни Анг-2 в крови выявлены у больных ГБ с АО при более тяжелой ГБ III степени, при начальных нарушениях углеводного обмена и комбинированной дислипидемии. Среди больных ГБ с АО в отличие от больных ГБ без АО установлены достоверные положительные корреляционные связи уровня Анг-2 в крови с уровнями диастолического и систолического артериального давления и более выраженные — с уровнем глюкозы крови натощак.

Выводы. У больных ГБ при сочетании с АО выявляется наибольшее повышение уровней в крови мощного проангиогенного и провоспалительного фактора Анг-2 в сравнении с больными ГБ без АО, что может иметь исключительно важное значение для прогрессирования и ГБ, и метаболических нарушений.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, абдоминальное ожирение, ангиопоэтин-2, поражение органов-мишеней, липидный, углеводный и пуриновый обмены.

O.V. Mysnychenko, I.O. Snegurskaya, M.Yu. Penkova, S.M. Koval, V.V. Bozhko

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Angiopoetin-2 in patients with essential hypertension and abdominal obesity

Objective. To investigate pattern of changes in blood angiopoetin-2 (Ang-2) levels in patients with essential hypertension (EH) in combination with abdominal obesity (AO) and their relationship with the peculiarities of EH and AO course, damage of the target organs and with indexes of lipid, carbohydrate and purine exchanges.

Materials and methods. The study involved 70 patients with EH and with AO and 21 patients with EH and without obesity, aged 36 to 69 years. Investigations included assessment of the blood levels of Ang-2, lipids, glucose, urinary acid, HOMA index, determination of structural and functional cardiac parameters in their relationship.

Results and discussion. A significant increase in Ang-2 blood levels in patients with EH and with AO has been established as compared to apparently healthy individuals and to patients with EH without obesity. The highest blood Ang-2 levels were revealed in patients with EH and AO at more severe hypertension (grade 3) in combination with initial violations of carbohydrate exchange and combined dyslipidemia. In subjects with EH and AO, in contrast to patients with EH without obesity, the significant positive cross-correlation has been established for the Ang-2 level and levels of systolic and diastolic blood pressure, and more expressed — with the level of fasting blood glucose.

Conclusion. In patients with EH and AO, the maximal increase of the blood levels of potent proangiogenic and pro-inflammatory factor Ang-2 has been established in comparison with the hypertensive patients without AO, that can be exceptionally important for the progression of both EH and metabolic disorders.

Key words: essential hypertension, abdominal obesity, angiopoetin-2, organ damage, lipid, glucose and purine exchanges.