УДК 616.12-008.331.1-092:616-056.52:616.153.857

ISSN 1605-7295

Вплив чинників серцево-судинного ризику на рівні васкулоендотеліального фактора роста у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням та гіперурикемією

С.М. Коваль,
І.О. Снігурська,
М.Ю. Пенькова,
О.В. Мисниченко,
В.В. Божко,
Д.К. Милославський

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Коваль Сергій Миколайович
д. мед. н., проф., зав. відділу артеріальної гіпертонії

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (057) 373-90-14

Стаття надійшла до редакції
2 вересня 2014 р.

Мета роботи — вивчити взаємозв'язки між васкулоендотеліальним фактором росту (ВЕФР) та метаболічними чинниками у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) в поєднанні з абдомінальним ожирінням (АО) та гіперурикемією (ГУЕ).

Матеріали та методи. Обстежено 270 хворих на АГ віком від 21 до 70 років (середній вік (49,4 ± 3,5) року).

Результати та обговорення. Показано достовірне підвищення рівнів у крові ВЕФР у хворих на АГ з АО та ГУЕ. Виявлено підвищення рівня ВЕФР у крові хворих на АГ з АО при гіперхолестеринемії та гіперглікемії. Встановлено достовірне підвищення рівнів ВЕФР у крові хворих на АГ в поєднанні зі стабільною стенокардією напруги (ССН) I—II функціонального класу порівняно з пацієнтами без ССН.

Висновки. Знайдено численні взаємозв'язки між ВЕФР і метаболічними чинниками у хворих на АГ в поєднанні з АТ і ГУЕ.

Ключові слова:
артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння, гіперурикемія, васкулоендотеліальний фактор росту.

Своєчасна діагностика і профілактика серцево-судинних захворювань дає змогу радикально змінити епідеміологічну ситуацію і знизити рівень захворюваності, інвалідності та смертності населення. Вона засновується на боротьбі з чинниками ризику, ранньому виявленні осіб із групи високого ризику і проведенні лікувальних заходів [6, 7, 10]. Основними чинниками серцево-судинного ризику, які можуть бути відкоригованими, вважають: артеріальну гіпертензію (АГ); дисліпідемію; цукровий діабет 2 типу або порушення толерантності до глюкози; надлишкову масу тіла; куріння; недостатню фізичну активність; надмірне споживання алкоголю та ін. Тривала дія цих чинників зумовлює прогресування атеросклерозу, зростання й дестабілізацію атеросклеротичних бляшок, що, зрештою, призводить до стенозування й оклюзії артерій, які постачають кров у такі життєво важливі органи, як серце й головний мозок [5].

За останні півтора десятиліття запропоновано низку «нових» показників, які зараховують до чинників серцево-судинного ризику. Це порушення обміну сечової кислоти (СК) — гіперурикемія (ГУЕ), підвищений рівень С-реактивного протеїну (СРП) (який визначають кількісними методами), гомоцистеїнемія, підвищений рівень мозкового натрійуретичного пептиду [9].

Взаємозв'язки між ГУЕ та серцево-судинними захворюваннями вивчали більш ніж у 20 епідеміологічних дослідженнях, які охопили понад 100 тис. осіб. Отримані результати були досить суперечливими. Одна частина досліджень свідчила про наявність взаємозв'язку між підвищенням рівня СК у крові і ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, що давало підставу авторам визначити ГУЕ як незалежний чинник серцево-судинного ризику [3, 4]. В інших, не менш масштабних дослідженнях взаємозв'язок між рівнем СК і кардіоваскулярним ризиком відмічали тільки в окремих підгрупах, зокрема серед осіб жіночої статі, особливо в постменопаузі, а також у представників негроїдної раси [14].

Велике значення надають і СРП, збільшення концентрації якого відображає субклінічне запалення в судинній стінці, пов'язане з атеросклеротичним процесом [9]. Вважають, що визначення СРП за допомогою розроблених в останні роки високочутливих, добре стандартизованих методів може бути дуже інформативним додатковим лабораторним тестом для оцінки ризику розвитку, ступеня тяжкості та прогресування уражень судин [20].

Нині велику увагу дослідники приділяють вивченню процесів ангіогенезу в патогенезі АГ та інших кардіоваскулярних захворювань. До найважливіших і специфічних чинників, що регулюють процеси ангіогенезу, належить васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР) (vascular endothelial growth factor), який володіє насамперед здатністю індукувати ангіогенез і васкулогенез [11—13, 19]. У літературі існують досить переконливі свідчення про антигіпертензивну активність ВЕФР, а також про його значення у процесах ремоделювання судин при АГ [1]. Водночас необхідні подальші дослідження участі ВЕФР у конкретних ланках патогенезу АГ, а також вивчення взаємозв'язків цього фактора з іншими чинниками серцево-судинного ризику у хворих на АГ.

Мета роботи — вивчити вплив чинників серцево-судинного ризику на рівні васкулоендотеліального фактора росту у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням (АО) та гіперурикемією.

Матеріали та методи

В умовах спеціалізованого відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» обстежено 270 хворих на АГ віком від 21 до 70 років (середній вік (49,4 ± 3,5) року).

Діагностику АГ й оцінку сумарного ризику ускладнень у хворих на АГ здійснено за критеріями рекомендацій Асоціації кардіологів України з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2011 р.) з урахуванням класифікацій ступеня АГ (класифікація АГ за рівнем артеріального тиску (АТ)), стадії АГ (класифікація АГ за ураженням органів-мішеней) та ризику АГ (стратифікація ризику для оцінки прогнозу АГ).

Серед залучених в обстеження хворих у 172 пацієнтів було діагностовано АО. У 90 хворих на АГ з АО виявлена ГУЕ. Критерієм такого порушення пуринового обміну, як ГУЕ, вважали рівень СК в сироватці крові більший за 360 мкмоль/л.

Залежно від наявності АО та ГУЕ для аналізу виокремили три групи пацієнтів: I група — хворі на АГ з АО без ГУЕ; II група — хворі на АГ з АО та з ГУЕ; III група — хворі на АГ без АО та без ГУЕ.

Тривалість гіпертензивного анамнезу у хворих на АГ з АО становила (8,7 ± 0,7) року), у хворих на АГ з АО і з ГУЕ — (10,1 ± 0,8) року), у пацієнтів з АГ — (6,6 ± 0,5) року.

Для визначення наявності АО, його ступеня й типу розподілу жирової тканини проводили антропометричні виміри: зріст, маса тіла, об'єм талії. На підставі антропометричних вимірів розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою: ІМТ = маса тіла (кг)/зріст^2 (м^2). АО діагностували при об'ємі талії в чоловіків 102 см та більше, у жінок — 88 см та більше.

У 26 (9,6 %) обстежених виявлено ішемічну хворобу серця (ІХС), яка виявлялася стабільною стенокардією напруги (ССН) I—II функціонального класу (ФК). Серцеву недостатність (СН) I стадії діагностовано у 97 (36 %) хворих, СН IIA стадії — у 29 (10,7 %) пацієнтів.

У контрольну групу ввійшли 12 практично здорових осіб.

Для оцінки електричних параметрів серцевої діяльності використовували електрокардіограф триканальний «Фукуда FX-326U».

Для оцінки реакції загальноклінічних показників гемодинаміки та кардіореспіраторної системи організму на дозоване фізичне навантаження (ДФН), встановлення виявів ІХС — наявності або відсутності ССН та її ФК хворим виконували пробу ступінчатого зростання з ДФН у вигляді велоергометрії (ВЕМ) на приладі SECA. Проба дала змогу оцінити реакцію серцево-судинної системи на навантаження, фізичну працездатність і загальний стан хворих, особливості систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) та електрокардіограми (ЕКГ) у відновлювальному періоді, визначити критерії припинення проби в конкретного пацієнта. Фізичний стан обстежених хворих оцінювали за K. Cooper, пробу інтерпретували за модифікованим протоколом R. Bruce.

Таблиця 1. Рівні ВЕФР у крові хворих на АГ залежно від наявності чи відсутності АО

Група хворих	Рівні ВЕФР (пг/мл) Me (25 %; 75 %)
З АГ без АО (n = 49)	202,48 (135,66; 313,29) $p_1 < 0,001$
З АГ, з АО (n = 90)	197,94 (161,42; 295,20) $p_1 < 0,001$ $p > 0,05$
Практично здорові особи контрольної групи (n = 12)	65,56 (46,09; 90,90)

Примітка. p — достовірність різниці показників порівняно з хворими на АГ без АО; p_1 — достовірність різниці показників порівняно з практично здоровими особами.

Для оцінки структурно-фунціонального стану лівих відділів серця використовували комплекс — медичний діагностичний ультразвуковий Aloka SSD 280 LS (Японія), стандартну методику 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.

Індекс відносної товщини стінок (ВТС) лівого шлуночка (ЛШ) визначали за формулою:

ІВТС = (ТМШП + ТЗСЛШ/КДР).

Об'єми ЛШ визначали за допомогою формули («площа—довжина»), на їх підставі розраховували масу міокарда ЛШ (ММЛШ).

ММЛШ розраховували за формулою:

$1,04 \times [(МШП + ЗСЛШ + КДР)^3 - (КДР)^3] - 13,6$.

Індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. За верхню межу норми ІММЛШ враховували 104 г/см^2 для жінок та 117 г/см^2 для чоловіків.

Для оцінки особливостей добового профілю АТ, інтегральних показників АТ в денні і нічні години проводили добове моніторування АТ (ДМАТ). Використовували систему амбулаторного моніторування АТ АВРМ-04, Meditech (Угорщина).

Для визначення біохімічних показників — вмісту в сироватці крові креатиніну, сечовини, глюкози натще та після проведення перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) використовували автоматичний біохімічний аналізатор — фотометр загального призначення Humalyzer 2000 (Німеччина). Гіперінсулінемію визначали за рівнем інсуліну, який з'ясовували методом імуноферментного аналізу (напівавтоматичний імуноферментний мікропланшетний аналізатор ImmunoChem-2100, США) за допомогою стандартних наборів виробництва DRG (Німеччина).

Стан ліпідного обміну оцінювали за параметрами розгорнутого ліпідного спектра. Вміст загального холестерину (ЗХС) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначали ферментативним методом (за допомогою аналізатора імуноферментного Humareader № 2106-1709 (Німеччина)). Вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) досліджували тим же методом після преципітації інших класів ліпопротеїнів. Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Fritdwald:

ХС ЛПНЩ = ЗХС — (ХС ЛПВЩ + ТГ/2,2).

Вміст СРП визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних планшетів ELISA виробництва DRG (Німеччина).

Вміст ВЕФР у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу (напівавтоматичний імуноферментний мікропланшетний аналізатор ImmunoChem-2100 (США)) за допомогою стандартних планшетів ELISA виробництва Invitrogen (США).

Статистичні дані представлені у вигляді медіани й інтерквартильного інтервалу (Me [25 %; 75 %]). Величина довірчого інтервалу, який у цьому дослідженні був прийнятий за статистично достовірний, дорівнював 95 % (рівень значущості p = 0,05). Для перевірки нульової гіпотези під час порівняння груп використовували непараметричний критерій Уїлкоксона. Для порівняння різних груп використовували критерій Манна—Уїтні.

Результати та обговорення

Здійснено аналіз взаємозв'язків між рівнями в крові ВЕФР і чинниками серцево-судинного ризику (вік, тютюнокуріння, високі рівні САТ, ДАТ та пульсовий артеріальний тиск (ПАТ), дисліпідемія, серцево-судинні захворювання в молодому віці у членів родини, АО, гіпертрофія ЛШ (ГЛШ), збільшення товщини комплексу інтима—медіа (ТІМ) або атеросклеротичні бляшки сонної артерії, мікроальбумінурія (МАУ)), а також виявленими серцево-судинними захворюваннями (ІХС у вигляді СС I—II ФК і СН I—II ФК) в обстежених хворих на АГ.

Перш за все варто зазначити, що ні у практично здорових осіб, ні у хворих на АГ не встановлено гендерної різниці в рівнях у крові ВЕФР. Також не виявлялося достовірних відмінностей рівнів ВЕФР залежно від віку хворих.

Водночас у пацієнтів з АГ без АО і ГУЕ і у хворих на АГ в поєднанні з АО і ГУЕ рівні в крові ВЕФР були достовірно вищими, ніж ці показники у практично здорових осіб контрольної групи (табл. 1 і 2).

Під час аналізу рівнів ВЕФР у групах хворих на АГ з АО і без ожиріння достовірні відміннос-

ті не встановлено (табл. 1). Також не виявлено достовірної різниці рівнів ВЕФР у крові хворих на АГ залежно від наявності або відсутності в них АО, ГУЕ та їх комбінації (табл. 1 і 2).

Рівні ВЕФР у хворих на АГ, як з АО і ГУЕ, так і без них, достовірно не відрізнялися залежно від наявності або відсутності тютюнокуріння, наявності або відсутності серцево-судинних захворювань у молодому віці у членів родини.

Не виявлено достовірної різниці рівнів ВЕФР в обстежених хворих залежно від ступеня АГ та рівнів САТ, ДАТ і ПАТ та наявності або відсутності МАУ. Однак виявлено значущі особливості у змінах рівнів у крові ВЕФР у хворих на АГ в поєднанні з АО (з ГУЕ та без неї) залежно від характеру порушень ліпідного та вуглеводного обмінів.

Так, встановлено вірогідно вищі рівні ВЕФР у хворих на АГ з АО з ГУЕ і без неї, у яких спостерігалося підвищення рівнів у крові ЗХС більше 6,0 ммоль/л, порівняно з пацієнтами, у яких рівні в крові ЗХС були менше 5,0 ммоль/л або рівні ЗХС крові перебували в межах: ≥ 5 ммоль/л, але ≤ 6,0 ммоль/л (табл. 3).

Під час порівняння груп хворих на АГ з АО і з ГУЕ та без ГУЕ з підвищеним та нормальним вмістом у крові ХС ЛПНЩ та ТГ достовірної різниці в рівнях ВЕФР не виявлено.

У хворих на АГ без АО і без ГУЕ достовірних різниць у рівнях ВЕФР у крові залежно від вираженості порушень ліпідного обміну не виявлено.

Аналіз взаємозв'язків між рівнями ВЕФР у хворих на АГ в поєднанні з АО і ГУЕ та без них і параметрами вуглеводного обміну показав, що в пацієнтів з АГ в поєднанні з АО (з ГУЕ та без неї) і високою гіперглікемією натще (> 6,0 ммоль/л) наявні достовірно вищі рівні в крові ВЕФР порівняно з хворими з рівнем глікемії натще в межах: ≥ 5,0 ммоль/л та ≤ 6,0 ммоль/л (табл. 4). При цьому достовірної залежності змін рівнів ВЕФР у хворих на АГ з АО (з ГУЕ та без неї) від наявності ІР і порушення толерантності до глюкози (ПТГ) не встановлено.

Під час аналізу особливостей змін рівнів ВЕФР у хворих на АГ без АО і ГУЕ залежно від наявності або відсутності ІР, гіперглікемії натще та ПТГ достовірних відмінностей не встановлено.

Аналіз характеру змін рівнів ВЕФР у хворих на АГ залежно від наявності або відсутності уражень серця показав, що у хворих на АГ, як з АО і ГУЕ, так і без них, наявність або відсутність ГЛШ, її тип, збільшення ТІМ або атеросклеротичної бляшки сонної артерії та наявність СН не впливає на рівні ВЕФР у крові. Не виявлено також достовірної різниці рівнів ВЕФР у крові

Таблиця 2. Рівні ВЕФР у крові хворих на АГ залежно від наявності чи відсутності АО і ГУЕ

Група хворих	Рівні ВЕФР (пг/мл) Me (25 %; 75 %)
З АГ без АО і без ГУЕ (n = 45)	198,23 (129,66; 330,03) $p_2 < 0,001$
З АГ, з АО і без ГУЕ (n = 3 7)	197,38 (165,76; 265,41) $p_2 < 0,001$; $p > 0,05$
З АГ, з АО і з ГУЕ (n = 56)	203,39 (160,53; 304,58) $p > 0,05$; $p_1 > 0,05$; $p_2 < 0,001$
Практично здорові особи контрольної групи (n = 12)	65,56 (46,09; 90,90)

Примітка. p — достовірність різниці показників порівняно з хворими на АГ без АО; p_1 — достовірність різниці показників порівняно з хворими на АГ з АО і без ГУЕ; p_2 — достовірність різниці показників порівняно з практично здоровими особами.

Таблиця 3. Рівні ВЕФР у крові хворих на АГ з АО і з ГУЕ або без ГУЕ залежно від вмісту ЗХС у крові

Група хворих	Рівні ВЕФР (пг/мл) Me (25 %; 75 %)
Із вмістом ЗХС у крові < 5,0 ммоль/л (n = 39)	163,53 (141,61; 256,11) $p_2 < 0,001$
Із вмістом ЗХС у крові ≥ 5,0 ммоль/л, але ≤ 6,0 ммоль/л (n = 68)	202,12 (157,33; 296,00) $p > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Із вмістом ЗХС у крові > 6,0 ммоль/л (n = 31)	294,31 (190,11; 349,77) $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
Практично здорові особи контрольної групи (n = 12)	65,56 (46,09; 90,90)

Примітка. p — достовірність різниці порівняно з хворими з рівнем ЗХС у крові < 5,0 ммоль/л; p_1 — достовірність різниці показників порівняно з хворими з рівнем ЗХС у крові ≥ 5,0 ммоль/л та ≤ 6,0 ммоль/л; p_2 — достовірність різниці показників порівняно із практично здоровими особами.

Таблиця 4. Рівні ВЕФР у крові хворих на АГ з АО і з ГУЕ та без неї залежно від вмісту глюкози крові натще

Група хворих	Рівні ВЕФР (пг/мл) Me (25 %; 75 %)
Із вмістом глюкози крові натще < 5,0 ммоль/л (n = 35)	197,93 (156,82; 301,25) $p_2 < 0,001$
Із вмістом глюкози крові натще ≥ 5,0 ммоль/л, але ≤ 6,0 ммоль/л (n = 82)	168,58 (128,38; 259,69) $p > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Із вмістом глюкози крові натще > 6,0 ммоль/л (n = 18)	229,71 (156,31; 307,14) $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
Практично здорові особи контрольної групи (n = 12)	65,56 (46,09; 90,90)

Примітка. p — достовірність різниці показників порівняно з хворими із вмістом глюкози крові натще < 5,0 ммоль/л; p_1 — достовірність різниці показників порівняно з хворими із вмістом глюкози крові натще ≥ 5,0 ммоль/л, але ≤ 6,0 ммоль/л; p_2 — достовірність різниці показників порівняно з практично здоровими особами.

Таблиця 5. Рівні ВЕФР у крові хворих на АГ з АО і ГУЕ та без них залежно від наявності чи відсутності СС

Група хворих	Рівні ВЕФР (пг/мл) Me (25 %; 75 %)
З АГ без АО, без ГУЕ і без СС (n = 44)	176,11 (129,02; 257,72) $p_3 < 0,001$
З АГ без АО і без ГУЕ в поєднанні зі СС (n = 8)	408,60 (351,02; 437,80) $p < 0,001$; $p_3 < 0,001$
З АГ, з АО, з ГУЕ або без ГУЕ та без СС (n = 78)	192,20 (160,90; 263,58) $p > 0,05$; $p_1 < 0,001$; $p_3 < 0,001$
З АГ, з АО, з ГУЕ або без ГУЕ в поєднанні зі СС (n = 12)	285,38 (254,94; 356,32) $p < 0,001$; $p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,001$
Практично здорові особи контрольної групи (n = 12)	65,56 (46,09; 90,90)

Примітка. p — достовірність різниці показників порівняно з хворими на АГ без АО, без ГУЕ і без СС; p_1 — достовірність різниці показників порівняно з хворими на АГ без АО, без ГУЕ в поєднанні зі СС; p_2 — достовірність різниці показників порівняно з хворими на АГ з АО, з ГУЕ або без неї та без СС; p_3 — достовірність різниці показників порівняно з практично здоровими особами.

обстежених хворих залежно від вираженості ГЛШ та СН.

У результаті аналізу виявлено суттєві закономірності у змінах рівнів ВЕФР у хворих на АГ з АО і ГУЕ та без АО і ГУЕ залежно від наявності чи відсутності ІХС у вигляді СС I—II ФК.

Так, встановлено, що рівні в крові ВЕФР у хворих на АГ, як з АО, так і без нього, але в поєднанні зі СС були достовірно вищими за такі у хворих на АГ без стенокардії (табл. 5). Водночас приєднання СС до АГ у хворих з АО призводило до достовірно менш значного підвищення рівнів ВЕФР, ніж у хворих на АГ без АО (табл. 5).

Незалежно від наявності чи відсутності стенокардії у хворих на АГ і з АО, і без АО (та з ГУЕ і без неї) рівні ВЕФР у крові залишалися достовірно вищими за такі у практично здорових осіб, а рівні цього фактора за наявності АО і ГУЕ чи за їх відсутності достовірно не відрізнялися.

З метою отримання більш повної характеристики взаємозв'язків між рівнями ВЕФР і досліджуваними чинниками серцево-судинного ризику було здійснено кореляційний аналіз, який виконували в різних підгрупах хворих: у пацієнтів з АГ без АО і з АО, у хворих на АГ без АО і без ГУЕ та з АО і з ГУЕ, у пацієнтів з АГ як з АО, так і без нього, у яких була або не була СС I—II ФК.

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на АГ з АО і з ГУЕ або без неї виявляються кореляційні зв'язки рівнів ВЕФР із розміром лівого передсердя (ЛП) (+0,32; $p < 0,0001$). Якщо виокремити серед хворих на АГ з АО пацієнтів без ГУЕ, виявляються нові статистично значущі позитивні кореляційні зв'язки між вмістом ВЕФР і діаметром аорти (+0,41; $p < 0,05$), ММЛШ (+0,38; $p < 0,05$), вмістом СК (+0,47; $p < 0,01$), ЗХС (+0,38; $p < 0,05$), коефіцієнтом атерогенності (+0,49; $p < 0,01$) та негативний зв'язок із фракцією викиду (ФВ) (—0,34; $p < 0,05$).

У хворих на АГ без АО виявляються кореляційні зв'язки рівнів ВЕФР з ІМТ (+0,49; $p < 0,0001$), розміром ЛП (+0,40; $p < 0,01$) та швидкість клуб очкової фільтрації (+0,60; $p < 0,05$).

Деякі особливості кореляційних взаємозв'язків виявляються в підгрупі хворих на АГ в поєднанні з АО і СС I—II ФК, зокрема позитивні кореляційні зв'язки між рівнем ВЕФР і вмістом ЗХС у крові (+0,68; $p < 0,05$), рівнем ХС ЛПНЩ (+0,63; $p < 0,05$) та вмістом глюкози крові через 2 год після перорального ГТТ (—0,77; $p < 0,05$).

Таким чином, у дослідженні встановлено достовірне підвищення у крові рівня ключового фактора ангіогенезу — ВЕФР у хворих на АГ, як у поєднанні з АО і ГУЕ, так і без цих патологічних станів.

Також виявлено, що у хворих на АГ з АО і з ГУЕ та без цих патологічних станів низка чинників серцево-судинного ризику достовірно впливають на рівень ВЕФР у крові. Важливим є встановлення достовірного підвищення рівня ВЕФР у хворих на АГ з АО (з ГУЕ та без неї) за наявності гіперхолестеринемії і навіть такого початкового порушення вуглеводного обміну, як гіперглікемія натще.

Вплив порушення ліпідного обміну на рівень ВЕФР підтверджується і даними кореляційного аналізу, які свідчать про наявність достовірних позитивних кореляцій між рівнем ВЕФР і вмістом ЗХС у крові, коефіцієнтом атерогенності у хворих на АГ з АО без ГУЕ та з рівнем ЗХС і ХС ЛПНЩ у хворих на АГ з АО, з ГУЕ і без неї та із СС.

Неоднорідними виявилися дані, які стосуються зв'язку між вмістом у крові ВЕФР і СК. Хворі з АГ і ГУЕ, як з АО, так і без нього, не відрізнялися за рівнем ВЕФР від хворих без ГУЕ. Водночас у групі хворих на АГ в поєднанні з АО, але без ГУЕ виявлявся позитивний достовірний кореляційний зв'язок між вмістом у крові ВЕФР і СК.

Викликають інтерес виявлені у хворих на АГ без АО і у хворих на АГ з АО, але без ГУЕ позитивні кореляційні зв'язки між рівнем ВЕФР і структурними параметрами серця: розміром ЛП, ММЛШ, діаметром аорти та негативний кореляційний зв'язок з ФВ. При цьому рівні в крові ВЕФР у хворих на АГ з АО і без не відрізнялись в залежності від наявності і відсутності ГЛШ та СН.

Особливу зацікавленість викликають отримані дані про достовірне і значне підвищення рівнів ВЕФР в крові при виявленні СС I—II ФК у

хворих на АГ, як з наявністю, так і відсутністю АО та ГУЕ.

Частина виявлених взаємозв'язків ВЕФР дістає підтвердження в інших дослідженнях. Так, отримані дані щодо зв'язків рівнів ВЕФР з показниками ліпідного обміну у хворих на АГ підтверджуються результатами роботи J. Trape та співавт. (2006), які виявили підвищення вмісту цього фактора при гіперхолестеринемії [18]. Вірогідна кореляція рівнів ВЕФР з показниками ліпідного метаболізму також знаходить підтвердження в літературі [16]. У низці досліджень виявлено зв'язок між вмістом у крові ВЕФР і показниками ІМТ у здорових осіб.

Дуже важливі отримані нами дані про взаємозв'язок між рівнем ВЕФР і гіперглікемією натще [17]. Ці дані не лише підтверджуються в літературі — їм відводиться важливе значення в розвитку порушень вуглеводного обміну. Так, показано, що гіперглікемія або інсулінова недостатність у дітей з уперше виявленим цукровим діабетом пов'язана з підвищенням вмісту ВЕФР у плазмі, навіть на самому початку хвороби, і знижується після інсулінотерапії [8]. За даними H. Kakizawa та співавт. (2004), поганий контроль глікемії при цукровому діабеті призводить до збільшення рівня ВЕФР у плазмі, який знижується після нормалізації глікемічних показників під впливом адекватної терапії інсуліном або пероральними цукрознижувальними препаратами [15]. Крім того, висловлюються припущення, що пов'язане з ожирінням підвищення вмісту ВЕФР може відігравати значущу роль у розвитку цукрового діабету 2 типу.

Дуже вагомим із патогенетичного погляду може бути виявлене в дослідженні достовірне підвищення рівнів ВЕФР у крові хворих на АГ, як з АО і ГУЕ, так і без цих патологічних станів, у разі її поєднання зі СС.

Залежність вмісту ВЕФР від наявності й вираженості ІХС була показана і в низці інших робіт. При цьому саме порушенню продукції ВЕФР відводять одне з визначальних місць у розвитку ішемічних уражень у різних судинних басейнах [2].

Обговорюючи результати проведеного дослідження, варто вказати, що виявлене підвищення рівнів у крові ВЕФР при АГ та її поєднанні з АО (з наявністю ГУЕ і без неї) порівняно з практично здоровими особами та подальше підвищення рівня цього фактора в разі розвитку вираженої гіперхолестеринемії, гіперглікемії і особливо СС може відігравати значну роль у патогенезі як АГ, так і АО, а також у патогенезі ІХС та стенокардії.

Виходячи з даних про ключове значення ВЕФР у процесах ангіогенезу, можна припустити, що активація його продукції в умовах зазначених патологічних станів відіграє перш за все захисну роль. Але з урахуванням також даних про наявність у ВЕФР прозапальної активності варто визнати, що така активація його продукції може бути одночасно і маркером прогресування ушкодження серця й судин на етапах розвитку АГ і ІХС.

Виявлена кореляція між рівнями у крові ВЕФР і СК, а також ІМТ на тих початкових стадіях, на яких іще не сформувались АО і клінічно вагома ГУЕ, може вказувати на чутливість продукції ВЕФР навіть щодо незначної активації порушень жирового й пуринового обмінів.

Отже, продукція ВЕФР у хворих на АГ в поєднанні з АО і з ГУЕ та без них значною мірою зумовлена цілою низкою факторів, до яких належить порушення ліпідного й вуглеводного обмінів, субклінічне незначне підвищення рівня СК в крові і особливо наявність і вираженість уражень серцево-судинної системи, зокрема ІХС і СС. Без сумніву, ВЕФР слугує одним із найвагоміших чинників розвитку і прогресування АГ, АО і серцево-судинних уражень, які асоціюються з цим захворюванням.

Висновки

1. Встановлено достовірне підвищення у крові рівнів визначального проангіогенного чинника — васкулоендотеліального фактора росту у хворих на артеріальну гіпертензію, як у поєднанні з абдомінальним ожирінням і гіперурикемією, так і без цих патологічних станів.

2. У хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням і з гіперурикемією та без абдомінального ожиріння і гіперурикемії такі чинники серцево-судинного ризику, як гіперхолестеринемія та гіперглікемія, достовірно впливають на продукцію васкулоендотеліального фактора росту. Виявлено підвищення рівня васкулоендотеліального фактора росту в крові у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням (як з гіперурикемією, так і без неї) при гіперхолестеринемії та гіперглікемії.

3. У хворих на артеріальну гіпертензію встановлено серію позитивних кореляційних зв'язків між рівнями в крові васкулоендотеліального фактора росту і гемодинамічними, структурно-функціональними та метаболічними показниками, які мали певні особливості залежно від наявності або відсутності абдомінального ожиріння й гіперурикемії, а також стабільної стенокардії: у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням і з гіперурикемією та без гіперурикемії — з розміром лівого передсердя; у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням, з гіперурикемією та без неї в поєднанні зі стабіль-

ною стенокардією — з рівнями в крові загального холестерину, холестерину ліопротеїнів низької щільності та глюкози крові через 2 год після перорального тесту толерантності до глюкози; у хворих на артеріальну гіпертензію з абдомінальним ожирінням без гіперурикемії — з діаметром аорти, масою міокарда лівого шлуночка, рівнем у крові сечової кислоти, загального холестерину; у хворих на артеріальну гіпертензію без абдомінального ожиріння — з індексом маси тіла, розміром лівого передсердя та швидкістю клуб очкової фільтрації.

4. Виявлено достовірне і значне підвищення рівнів васкулоендотеліального фактора росту в крові хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні зі стабільною стенокардією I—II функціонального класу порівняно з хворими без стабільної стенокардії. Ця закономірність виявлялася незалежно від наявності або відсутності абдомінального ожиріння й гіперурикемії.

5. Васкулоендотеліальний фактор росту — один із найвагоміших чинників розвитку і прогресування артеріальної гіпертензії, зокрема в разі її поєднання з абдомінальним ожирінням та гіперурикемією. Активація продукції цього ключового проангіогенного чинника в умовах зазначених патологічних станів може відігравати перш за все захисну роль. Але з урахуванням даних про наявність у васкулоендотеліального фактора росту прозапальних властивостей надмірна активація його продукції може сприяти прогресуванню ушкодження судин у таких хворих.

Список літератури

1. 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.— № 4.— С. 87—95.
2. Гончар И.А., Степанова Ю.И. Васкулоэндотелиальный фактор роста в острейшем периоде ишемического инсульта // Дальневосточный мед. журн.— 2012.— № 3.— С. 57—60.
3. Ильина А.Е., Варфоломеева Е.И., Волков А.В. и др. Взаимосвязь между толщиной комплекса интима—медиа, факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем С-реактивного белка у пациентов с подагрой // Тер. арх.— 2009.— № 10.— С. 45—49.
4. Коваль С.М., Рєзнік Л.А., Божко В.В., Замазій А.Е. Взаємозв'язок гіперурикемії з клінічними, гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу // Артериальная гипертензия.— 2009.— № 6 (8).— С. 25—29.
5. Кочуева М.Н., Сухонос В.А., Линская А.В. Механизмы поражения органов-мишеней у больных гипертонической болезнью с ожирением // Укр. кардіол. журн.— 2013.— Додаток 4.— С. 50.
6. Національна стратегія профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / За ред. Р.В. Богатирьової та В.М. Коваленка.— К.: МОРІОН, 2012.— 120 с.
7. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая.— К.: МОРІОН, 2011.— 400 с.
8. Ashraf A., Mick G., Meleth S. et al. Effect of insulin on plasma vascular endothelial growth factor in children with new-onset diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2005.— Vol. 90 (8).— P. 4920—4923.
9. Curb J.D., Abbott R.D., Rodriguez B.L. et al. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men // Circulation.— 2003.— Vol. 107.— P. 2016—2020.
10. 2013 ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension // J. of Hypertension.— 2013.— N 31.— P. 1281—1357.
11. Ferrara N. Molecular and biological properties of VEGF // J. Mol. Med.— 1999.— Vol. 77.— P. 527—543.
12. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // Endocrin. Rev.— 2004.— Vol. 25.— P. 581—611.
13. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2009.— N 29.— P. 789—791.
14. Freedman D.S., Williamson D.F., Gunter E.W., Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study // Am. J. Epidemiol.— 1995.— Vol. 141.— P. 637—644.
15. Kakizawa H., Itoh M., Itoh Y. et al. The relationship between glycemic control and plasma vascular endothelial growth factor and endothelin-1 concentration in diabetic patients // Metabolism.— 2004.— Vol. 53 (5).— P. 550—555.
16. Kimura K., Hashiguchi T., Deguchi T. et al. Serum VEGF-as a prognostic factor of atherosclerosis // Atherosclerosis.— 2007.— Vol. 194 (1).— P. 182—188.
17. Loebig M., Klement J., Schmoller A. Evidence for a relationship between VEGF and BMI independent of insulin sensitivity by glucose clamp procedure in a homogenous group healthy young men // PLoS One.— 2010.— Vol. 5 (9).
18. Trape J.C., Morales R., Molina X. et al. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients // Scand. J. Clin. Lab. Invest.— 2006.— N 663.— P. 261—267.
19. Wada H., Satoh N., Kitaoka S. et al. Soluble VEGF receptor-2 is increased in sera of subjects with metabolic syndrome in association with insulin resistance // Atherosclerosis.— 2010.— N 208 (2).— P. 512—517.
20. Willcox B.J., Abbott R.D., Yano K. et al. C-reactive protein as a novel risk factor for cardiovascular disease: is it ready for prime time? // Cardiovasc. Rev. Rep.— 2004.— Vol. 25.— P. 66—69.

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

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

Влияние факторов сердечно-сосудистого риска на уровни васкулоэндотелиального фактора роста у больных с артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением и гиперурикемией

Цель работы — изучить взаимосвязи между васкулоэндотелиальным фактором роста (ВЭФР) и метаболическими факторами у больных с артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с абдоминальным ожирением (АО) и гиперурикемией (ГУЕ).

Материалы и методы. Обследованы 270 больных АГ в возрасте от 21 до 70 лет (средний возраст (49,4 ± 3,5) года).

Результаты и обсуждение. Показано достоверное повышение уровней в крови ВЭФР у больных с АГ с АО и ГУЕ. Обнаружено повышение уровня ВЕФР в крови больных с АГ с АО при гиперхолестеринемии и гипергликемии. Установлено достоверное повышение уровней ВЕФР в крови больных с АГ в сочетании с ССН I—II функционального класса по сравнению с больными без ССН.

Выводы. Найдены множественные взаимосвязи между ВЭФР и метаболическими факторами у больных с АГ в сочетании с АО и ГУЕ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, гиперурикемия, васкулоэндотелиальный фактор роста.

S.M. Koval, I.O. Snigurska, M.Yu. Penkova, O.V. Mysnichenko, V.V. Bozhko, D.K. Miloslavsky
SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The influence of factors of cardiovascular risk on the vascular endothelial growth factor levels in patients with hypertension and abdominal obesity, and hyperuricemia

Objective. To study the relationships between vascular endothelial growth factor (VEFR) and metabolic factors in patients with arterial hypertension in combination with abdominal obesity (AO) and hyperuricemia (GUE).

Materials and methods. The investigation involved patients with arterial hypertension, aged 21 to 70 years (mean age (49.4 ± 3.5) years).

Results and discussion. The significant elevation of blood VEFR levels has been established in patients with arterial hypertension with AO and GUE. The elevation of blood VEFR levels has been shown in patients with, AO, hypercholesterolemia and hyperglycaemia. The was a significant increase of VEFR blood levels in patients with arterial hypertension and stable angina pectoris I-II functional class compared with patients without stable angina pectoris.

Conclusions. The multiple relationships between VEFR and metabolic factors in patients with arterial hypertension in combination with AO and GUE have been established.

Key words: arterial hypertension, abdominal obesity, hyperuricemia, vascular endothelial growth factor.