

УДК 577.115:616.12-008.331.1

© Коломиец В.И., Белая И.Е., Одуд А.М., 2011

## ПЛАЗМЕННЫЕ ФАКТОРЫ АТЕРОГЕНЕЗА НА РАННИХ СТАДИЯХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Коломиец В.И., Белая И.Е., Одуд А.М.

ГУ «Луганский государственный медицинский университет».

Патогенетические взаимоотношения артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза (АС) представляют собой одну из сложных и актуальных проблем кардиологии. Об этих заболеваниях известно многое, однако, до настоящего времени, не найдены кардинальные средства, способные решительно изменить их распространённость и рост числа осложнений – главных причин инвалидности и смертности наиболее деятельной части населения [3].

В последние десятилетия достигнуты определённые успехи в исследовании данной патологии. Современные представления о развитии АС у больных с АГ свидетельствуют о том, что заболевание прогрессирует при значительном повышении в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и во многих случаях – липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). В отличие от атерогенных ЛПНП, класс липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) признаётся антиатерогенным [6]. Кроме того, считается, что апопротеины (Апо) являются более чёткими показателями патологических изменений в системе липопротеинов, а отношения Апо-В к Апо-А-1 оценивается как более чувствительный дискриминатор между больными АС и здоровыми лицами [2].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилось изучение роли липидов, липопротеинов и апопротеинов в атерогенезе на ранних стадиях АГ.

**Материал и методы исследования.** В специализированном отделении АГ Государственного учреждения «Институт терапии имени академика Л. Т. Малой АМН Украины» обследовано 320 больных с АГ без клинических признаков АС в возрасте от 20 до 40 лет. У 158 из них выявлен высокий нормальный уровень (ВНУ) артериального давления (АД), у 122 диагностирована гипертоническая болезнь I стадии (ГБ I) и у 40 – ГБ II стадии (ГБ II). Для определения референтной нормы обследовано 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 36 лет.

Диагноз всех больных верифицирован на основании длительного наблюдения на догоспитальном этапе, а также углублённого клинико-лабораторного и инструментального обследования в условиях стационара с использованием критериев, предложенных экспертами Украинской Ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии [1].

Липиды и липопротеины плазмы крови исследовались на автоанализаторе «Согопа» фирмы «ЛКВ» (Швеция). Общие продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови определялись тиобарбитуратовым методом. Уровень Апо-В и Апо-А-1 исследовался с помощью комплекта оборудования иммуноферментного анализа фирмы «Flow» (Великобритания).

**Результаты исследования и их обсуждение.** В

связи с тем, что гемодинамическая структура АГ неоднородна и характер кровообращения тесно связан с метаболическими процессами, обеспечивающими его, проведено исследование состояния липидного обмена у больных с АГ в зависимости от типа кровообращения. Оказалось, что у больных с ВНУ АД нарушения в обмене липидов более выражены при гиперкинетическом (ГТК) и гипокинетическом (ГипоТК) типах кровообращения. При этих типах гемодинамики повышены уровни общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП и коэффициента атерогенности (КА). В тоже время концентрация ХС ЛПВП оставалась нормальной, а содержание ХС ЛПОНП было даже несколько снижено. Эукинетический тип кровообращения (ЭТК) не оказывал столь заметного влияния на липидный спектр плазмы крови. Показатели общего ХС, ХС ЛПОНП и КА при ЭТК находились в пределах контрольных цифр, уровни ТГ и ХС ЛПНП при этом типе кровообращения достоверно повышены. Изменения в составе липидов плазмы крови у больных ГБ I стадии носили более выраженный характер. Все три типа гемодинамики сопровождались увеличением общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и КА. Уровень ХС ЛПОНП существенно не изменялся и только при ГипоТК достоверно снижен. Важно отметить, что первоначальное снижения содержания антиатерогенного ХС ЛПВП появляется уже при ГБ I стадии, протекающей с ГТК и ЭТК. Самые значительные нарушения в обмене липидов выявлены в группе обследованных с ГБ II стадии. Независимо от типа гемодинамики с высокой степенью достоверности у них повышены уровни общего ХС, ХС ЛПНП и КА. Увеличение содержания ХС ЛПОНП у больных ГБ II стадии с ГТК и ГипоТК носит характер тенденции. При ЭТК этот показатель был достоверно повышен. Уровень ХС ЛПВП в плазме крови несколько снижен у больных с ГипоТК. Гиперкинетический и эукинетический типы кровообращения сопровождались существенным и с высокой степенью достоверности ( $p < 0,01-0,001$ ) снижением ХС ЛПВП (табл. 1).

Следовательно, результаты исследования свидетельствуют о том, что при АГ выявлены атерогенные нарушения в липидном и липопротеиновом составе плазмы крови, характеризующиеся возрастанием общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и КА. Степень выраженности этих нарушений зависит от стадии заболевания и типа кровообращения. Начальные изменения проатерогенного характера появляются у лиц с ВНУ АД, нарастают у больных с ГБ I стадии и достигают максимума у больных с ГБ II стадии. При ГБ I и II стадий, протекающих с ГТК и ЭТК, наряду с увеличением содержания в плазме крови атерогенных липидов и липопротеинов, отмечается уменьшение антиатерогенных ЛПВП. ГипоТК не сопровождается изменениями в содержании ХС ЛПВП.

Таблица 1. Показатели липидного спектра крови больных с артериальной гипертензией

Типы кровообращения	Группы обследованных	Статистические показатели	Липиды, ммоль/л		ХС, ммоль/л			КА
			ХС	ТГ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП	
Гиперкинетический	Контроль (1) n=10	M	5,00	0,73	0,34	3,26	1,40	2,49
		m	0,15	0,05	0,02	0,13	0,06	0,16
	ВНУ АД (2) n=53	M	5,49	1,39	0,28	3,86	1,34	3,09
		m	0,09	0,05	0,01	0,09	0,02	0,09
	ГБ I (3) n=35	M	6,00	1,78	0,36	4,36	1,28	3,70
		m	0,14	0,09	0,02	0,13	0,02	0,10
	ГБ II (4) n=6	M	6,92	2,18	0,43	5,37	1,12	5,27
		m	0,16	0,26	0,05	0,18	0,05	0,32
	Достоверность	P <sub>1-2</sub>	0,01	0,001	0,05	0,001	н.д.	0,01
		P <sub>1-3</sub>	0,001	0,001	н.д.	0,001	0,05	0,001
P <sub>1-4</sub>		0,001	0,001	н.д.	0,001	0,001	0,001	
P <sub>2-3</sub>		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,001	
P <sub>2-4</sub>		0,001	0,01	0,001	0,001	0,001	0,001	
P <sub>3-4</sub>		0,001	н.д.	н.д.	0,001	0,01	0,001	
Эукинетический	Контроль (1) n=28	M	4,27	0,60	0,28	2,43	1,31	2,30
		m	0,14	0,04	0,02	0,12	0,05	0,12
	ВНУ АД (2) n=62	M	4,49	1,21	0,24	2,92	1,33	2,43
		m	0,07	0,03	0,01	0,06	0,02	0,07
	ГБ I (3) n=48	M	4,71	1,37	0,27	3,25	1,18	3,06
		m	0,06	0,07	0,01	0,08	0,02	0,10
	ГБ II (4) n=13	M	6,42	1,68	0,34	4,98	1,12	4,77
		m	0,07	0,02	0,01	0,08	0,03	0,17
	Достоверность	P <sub>1-2</sub>	н.д.	0,001	н.д.	0,01	н.д.	н.д.
		P <sub>1-3</sub>	0,01	0,001	н.д.	0,001	0,05	0,001
P <sub>1-4</sub>		0,001	0,001	0,001	0,001	0,01	0,001	
P <sub>2-3</sub>		0,05	0,05	0,05	0,05	0,01	0,001	
P <sub>2-4</sub>		0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
P <sub>3-4</sub>		0,001	0,001	0,001	0,001	н.д.	0,001	
Гипокинетический	Контроль (1) n=12	M	3,55	0,71	0,33	1,92	1,31	4,74
		m	0,12	0,06	0,03	0,13	0,04	0,13
	ВНУ АД (2) n=26	M	4,33	1,19	0,24	2,73	1,31	2,28
		m	0,13	0,03	0,01	0,09	0,04	0,07
	ГБ I (3) n=18	M	4,42	1,15	0,22	3,04	1,23	2,65
		m	0,16	0,07	0,01	0,13	0,04	0,11
	ГБ II (4) n=17	M	5,34	1,39	0,28	3,78	1,29	3,17
		m	0,08	0,06	0,01	0,08	0,03	0,10
	Достоверность	P <sub>1-2</sub>	0,001	0,001	0,001	0,001	н.д.	0,001
		P <sub>1-3</sub>	0,001	0,001	0,001	0,001	н.д.	0,001
P <sub>1-4</sub>		0,001	0,001	н.д.	0,001	н.д.	0,001	
P <sub>2-3</sub>		н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	0,01	
P <sub>2-4</sub>		0,001	0,01	0,05	0,001	н.д.	0,001	
P <sub>3-4</sub>		0,001	0,05	0,05	0,001	н.д.	0,01	

Несмотря на важность оценки атерогенных нарушений по концентрации в плазме крови липидов, а также по количеству ХС, входящего в состав липопротеинов различных классов, в последние годы внимание исследователей привлекают Апо, которые во многом ответственны за состав и функции липопротеинов. В связи с этим у больных с АГ проведены исследования Апо-А-1 и Апо-В.

У лиц с ВНУ АД выявлены достоверные нарушения в обмене Апо-В. Содержание Апо-В и отношение его концентрации в плазме крови к концентрации Апо-А-1 повышены при ГТК. Другие типы кровообращения при ВНУ АД не сопровождались заметными нарушениями обмена Апо. При ГБ I стадии изменения в составе Апо носили более выраженный характер, и особенно касались ГТК. При этом типе гемодинамики достоверно увеличены уровни Апо-В и апопротеинового соотношения. Иной представлялась направленность изменений Апо у больных ГБ II стадии. При всех типах гемодинамики концентрации Апо-В повышена, а Апо-А-1 снижена. В результате этих изменений апопротеиновый индекс при ГБ II стадии значительно увеличен (табл. 2).

Полученные результаты указывают на то, что

обмен Апо у больных ГБ нарушен. Причём содержание Апо в плазме крови изменено в зависимости от стадии заболевания и типа кровообращения, а динамика нарушений Апо-А-1 и Апо-В отражает динамику тех липопротеинов, в состав которых эти Апо входят.

Исследования липидограмм больных с начальными стадиями ГБ в зависимости от влияния различных факторов риска развития АС показало, что наиболее отчётливые атерогенные сдвиги в липидных показателях ассоциируются с возрастом, полом, избыточной массой тела, длительностью заболевания и курением. Весьма важную роль в нарушениях обмена липидов при развитии АС играют процессы ПОЛ [5]. У лиц с ВНУ АД уровень ПОЛ отличался от показателей контрольной группы (13,3±1,4 нмоль/мг белка) только при ГТК (16,8±0,4 нмоль/мг белка; p<0,05). У больных ГБ I стадии обнаружено повышение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови при всех типах гемодинамики, но различия достоверны только в группе с ГТК (18,1±1,0 нмоль/мг белка; p<0,01). Сравнительный анализ содержания продуктов ПОЛ в плазме крови в зависимости от стадии АГ свидетельствует о том, что при ГБ I стадии, и в большей степени при ГБ II ста-

дии уровень перекисей липидов значительно выше, чем при ВНУ АД. Эти изменения в содержании продуктов ПОЛ выявлены при всех типах кровообращения, сопутствующих АГ.

**Таблица 2.** Содержание апопротеинов в плазме крови больных с артериальной гипертензией

Типы кровообращения	Группы обследованных	Статистические показатели	Апопротеины, мг/дл		Апо-В/ Апо-А-I
			Апо-В	Апо-А-I	
Гиперкинетический	Контроль (1) n=6	M	89,1	126,8	0,7
		m	0,2	1,2	0,01
	ВНУ АД (2) n=14	M	99,3	128,9	0,78
		m	1,4	2,6	0,02
	ГБ I (3) n=14	M	109,0	127,9	0,85
		m	1,7	1,9	0,02
	ГБ II (4) n=5	M	105,6	118,4	0,89
		m	4,2	4,2	0,01
	Достоверность	P <sub>1-2</sub>	0,001	н.д.	0,001
		P <sub>1-3</sub>	0,001	н.д.	0,001
P <sub>1-4</sub>		0,001	н.д.	0,001	
P <sub>2-3</sub>		0,001	н.д.	0,05	
P <sub>2-4</sub>		н.д.	0,05	0,001	
P <sub>3-4</sub>		н.д.	0,05	н.д.	
Эукинетический	Контроль (1) n=8	M	83,7	128,1	0,66
		m	1,1	1,0	0,01
	ВНУ АД (2) n=16	M	88,4	128,0	0,69
		m	2,2	2,1	0,02
	ГБ I (3) n=18	M	99,3	125,5	0,81
		m	1,1	2,3	0,02
	ГБ II (4) n=6	M	106,3	122,3	0,87
		m	3,1	2,6	0,02
	Достоверность	P <sub>1-2</sub>	н.д.	н.д.	н.д.
		P <sub>1-3</sub>	0,001	н.д.	0,001
P <sub>1-4</sub>		0,001	0,05	0,001	
P <sub>2-3</sub>		0,001	н.д.	0,001	
P <sub>2-4</sub>		0,001	н.д.	0,001	
P <sub>3-4</sub>		0,05	н.д.	0,05	
Гипокинетический	Контроль (1) n=6	M	80,5	127,7	0,61
		m	1,5	1,3	0,02
	ВНУ АД (2) n=11	M	79,7	123,7	0,65
		m	2,0	2,7	0,02
	ГБ I (3) n=11	M	93,1	125,4	0,75
		m	0,8	4,0	0,03
	ГБ II (4) n=6	M	97,8	118,4	0,82
		m	1,6	1,6	0,01
	Достоверность	P <sub>1-2</sub>	н.д.	н.д.	н.д.
		P <sub>1-3</sub>	0,001	н.д.	0,001
P <sub>1-4</sub>		0,001	0,001	0,001	
P <sub>2-3</sub>		0,001	н.д.	0,01	
P <sub>2-4</sub>		0,001	н.д.	0,001	
P <sub>3-4</sub>		0,01	н.д.	0,05	

Развитие АГ от начальных стадий к более выраженным сопровождается не только нарушением липидных, липопротеиновых и апопротеиновых показателей, но и увеличением продуктов ПОЛ. Это обусловлено тем, что при гиперхолестеринемии, сопровождающей АГ, аутоокисление ХС приводит к появлению в липидной фазе клеточных мембран ряда полярных стеариновых продуктов окисления, которые изменяют физическую структуру мембран с последующим выходом и накоплением в крови продуктов перекисления [4].

Таким образом, анализ результатов проведенного исследования свидетельствует о том, что на ранних стадиях АГ у лиц молодого возраста имеют место атерогенные сдвиги в липидном, липопротеиновом и апопротеиновом составе плазмы крови, которые сопровождаются накоплением в ней продуктов ПОЛ. Эти сдвиги усугубляются стадией заболевания и ГТК, курением и избыточной массой тела, возрастом больных и длительностью течения заболевания. Выявленные изменения опосредованы нарушением структурной организации липидной части мембран, выражающейся в увели-

чении их вязкости, что приводит не только к накоплению внутриклеточного кальция как основного проявления мембранного дефекта при первичной АГ, но и нарушению обмена липидов, Апо и липопротеинов.

**Выводы:**

1. У больных молодого возраста на ранних стадиях АГ имеются нарушения липидного состава плазмы крови, характеризующиеся увеличением общего ХС, продуктов ПОЛ, ХС ЛПНП и ЛПОНП, Апо-В, отношения Апо-В/ Апо-А-I и КА при одновременном снижении ХС ЛПВП и Апо-А-I. Эти нарушения прямо коррелируют со стадией заболевания, типом дислипидемии и типом гемодинамики, а также являются отражением одного из механизмов, определяющих наличие и/или прогрессирование атеросклероза. Начальные сдвиги атерогенной направленности появляются при высоком нормальном уровне АД, возрастают у больных ГБ I стадии и достигают большей степени выраженности при ГБ II стадии.

2. При высоком нормальном уровне АД повышение концентрации общего ХС, ХС ЛПНП и

Апо-В в плазме крови компенсаторно не сопровождается нарушением содержания ХС ЛПВП и Апо-А-1, обладающих антиатерогенными свойствами. У больных ГБ I стадии сочетание сниженного уровня ХС ЛПВП и Апо-А-1 с повышенной концентрацией ХС ЛПНП и продуктов ПОЛ в плазме крови представляет собой более существ-

венный фактор атерогенности, чем изменение каждого из этих показателей в отдельности. Наиболее атерогенная дислипидемия, проявляющаяся повышением уровня ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, Апо-В, отношения Апо-В/Апо-А-1, продуктов ПОЛ и понижением содержания в крови ХС ЛПВП и Апо-А-1 выявлена у больных ГБ II стадии.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.- К.: ПП ВМБ, 2008.- 80 с.
2. **Визир В.А.** Аполипопротеины как маркеры кардиоваскулярного риска / В.А.Визир, А.Е.Березин // Укр. мед. часопис.- 2008, XI-XII.- № 6 (68).- С. 53-61.
3. **Мостовой Ю.М.** Оценка эффективности и безопасности Вабандина у больных с ИБС в сочетании с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью [Электронный ресурс] / Ю.М.Мостовой, О.Н.Моцюк // Новости медицины и фармации.- 2010.- № 10 (326).- Режим доступа к газете: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-12687/article-12795/print.html>
4. **Ткаченко О.В.** Свободнорадикальные процессы при гипертонической болезни: роль в структурно-функциональном изменении сердца и сосудов / О.В.Ткаченко // Укр. кардиол. журн.- 2005.- № 4.- С. 91-94.
5. **Хлебодаров Ф.Е.** Сравнительная оценка эффективности мексикора и триметазидина у больных гипертонической болезнью на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ф.Е.Хлебодаров, В.П.Михин // Человек и его здоровье.- 2010.- № 1.- С. 100-105.
6. **Яблучанский Н.И.** Аторвастатин: отчет о достижениях [Электронный ресурс] / Н.И.Яблучанский // Новости медицины и фармации.- 2008.- № 241 (Кардиология).- Режим доступа к газете: <http://novosti.mif-ua.com/archive/issue-4984/article-5015/print.html>.

**Коломиец В.И., Белая И.Е., Одуд А.М.** Плазменные факторы атерогенеза на ранних стадиях артериальной гипертензии // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 69-72.

У 320 больных с ранними стадиями артериальной гипертензии выявлены нарушения липидного состава плазмы крови проатерогенной направленности. При высоком нормальном уровне артериального давления умеренное повышение концентрации ХС ЛПНП и Апо-В компенсаторно не сопровождалось патологическим изменением содержания ХС ЛПВП и Апо-А-1, обладающих антиатерогенными свойствами. У больных гипертонической болезнью I стадии сочетание сниженного уровня ХС ЛПВП и Апо-А-1 с повышенной концентрацией ХС ЛПНП и продуктов ПОЛ в плазме крови представляет собой более существенный фактор атерогенности, чем изменения каждого из этих показателей в отдельности. Наиболее атерогенная дислипидемия, проявляющаяся повышением уровня ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, Апо-В, отношения Апо-В/Апо-А-1, продуктов ПОЛ и понижением содержания в крови ХС ЛПВП и Апо-А-1, выявлена у больных гипертонической болезнью II стадии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, липидный спектр плазмы крови, перекисное окисление липидов

**Коломієць В.І., Белая І.Є., Одуд О.М.** Плазмові фактори атерогенезу на ранніх стадіях артеріальної гіпертензії // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 69-72.

У 320 хворих з ранніми стадіями артеріальної гіпертензії виявлені порушення ліпідного складу плазми крові проатерогенної спрямованості. При високому нормальному рівні артеріального тиску помірно підвищення концентрації ХС ЛПНП і Апо-В компенсаторно не супроводжувалося патологічною зміною вмісту ХС ЛПВП і Апо-А-1, що володіють антиатерогенними властивостями. У хворих ГХ I стадії поєднання зниженого рівня ХС ЛПВП і Апо-А-1 з підвищеною концентрацією ХС ЛПНП і продуктів ПОЛ в плазмі крові є більш істотним фактором атерогенності, ніж зміни кожного з цих показників окремо. Найбільш атерогенна дисліпідемія, що виявляється підвищенням рівня ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, Апо-В, відношення Апо-В/Апо-А-1, продуктів ПОЛ і зниженням вмісту в крові ХС ЛПВП і Апо-А-1, виявлена у хворих ГБ II стадії.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ліпідний спектр плазми крові, перекисне окислення ліпідів

**Kolomiets V.I., Belaya I.Ye., Odud A.M.** Plasmic factors of atherogenesis in the early stages of arterial hypertension // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 69-72.

In 320 patients with early stages of arterial hypertension abnormalities in plasma lipids proatherogenic orientation was revealed. At a high normal level of arterial pressure moderate increase in the concentration of low-density lipoproteins cholesterol and apolipoproteins B was not accompanied by compensatory pathological changes in the content of high-density lipoproteins cholesterol and apolipoproteins A-I, which have anti-atherogenic properties. In patients with hypertension stage I, combination of reduced levels of high-density lipoproteins cholesterol and apolipoproteins A-I with high concentrations of low-density lipoproteins cholesterol and lipid peroxidation products in blood plasma is a more important factor in atherogenic than the changes in each of these indicators alone. Most atherogenic dislipoproteinemia, manifest an increase in low-density lipoproteins cholesterol, very-low-density lipoproteins cholesterol, apolipoproteins B, relation apolipoproteins B to apolipoproteins A-I, lipid peroxidation products and a decrease in blood high-density lipoproteins and apolipoproteins A-I in patients with hypertension stage II was revealed.

**Key words:** hypertension, blood lipids, lipid peroxidation

Надійшла 02.07.2011 р.  
Рецензент: проф. Ю.М.Колчін