

Materials and methods. The study involved 85 at average age of $30,9 \pm 9,0$, who were operated on. The patients with CHD were divided into six groups depending on anatomical defects. All the patients were scheduled for pulmonary function and Doppler echocardiography.

Results. The respiratory function violations were found in 47.7% patients in the remote period after radical surgical correction. In all groups of patients there were reduced lung function capacity parameters. Echocardiographic signs of pulmonary hypertension occurred in one of five patients, and the highest parameters were observed in the group with septal defects.

Conclusions. The highest percentage of violations of respiratory function, mainly of mixed type was discovered in groups of patients with tetralogy of Fallot and coarctation of the aorta, the signs of pulmonary hypertension were revealed in patients with atrial septal defect and ventricular septal defect.

Key words: congenital heart defects, respiratory function.

© В.О. СОБОЛЬ, 2013

В.О. Собољ

МЕДИКАМЕНТОЗНА КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ДОФАМІНОВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

Вступ. Інтегральною проблемою медицини на сучасному етапі є артеріальна гіпертензія (АГ) та ожиріння. Зміни в дофамінергічній системі є важливими в патогенезі АГ. Необхідним є поглиблене вивчення взаємозв'язку між дофамінергічною системою та ренін-ангіотензин-альдостероновою системою (РААС), дія яких спрямована на регуляцію артеріального тиску (АТ) та формування і прогресування ожиріння.

Мета. Подальше вивчення патогенетичних тригерів АГ.

Матеріали і методи. Обстежено 30 хворих на АГ з супутнім ожирінням віком від 41 до 73 років (в середньому $54,6 \pm 1,2$). Всім хворим проводили клінічні методи обстеження, інструментальні, біохімічні. Хворі на АГ з супутнім ожирінням в комплексному лікуванні отримували агоніст дофамінових рецепторів бромкриптин та антагоніст альдостерону (АЛД) - спіронолактон.

Результати. Під впливом гіпотензивної терапії спостерігали нормалізацію АТ, а саме зниження САТ (сердоба) на 12,05% ($p < 0,01$), ДАТ (сердоба) на 9,9% ($p < 0,01$). Під впливом комбінованого лікування спостерігається позитивізація показників досліджуваних систем: підвищення вмісту ДА в сечі в 1,2 рази ($p < 0,05$), зниження рівня АЛД в 1,9 разів ($p < 0,001$) і ангіотензину II (АТII) в 1,5 разів ($p < 0,001$), що поліпшує інші показники добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) та функції ендотелію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, дофамін, альдостерон, ангіотензин II, бромкриптин, верошпірон.

ВСТУП

Інтегральною проблемою медицини на сучасному етапі є артеріальна гіпертензія (АГ). Статистика невтішна: в Україні від цієї недуги страждає близько 40% дорослого населення. Серед причин загальної смертності населення на частку хвороб системи кровообігу

припадає більше половини всіх випадків смерті (53,5%). Основним фактором розвитку цих хвороб є саме АГ. Безперечно, що профілактика і лікування АГ – найважливіші фактори зниження смертності від серцево-судинних захворювань, враховуючи поширеність і значення цього захворювання у виникненні тяжких ускладнень [3]. Не менш важливою проблемою сьогодення є ожиріння. За даними ВООЗ більше 1,7 млрд. людей відносяться до категорії осіб з надлишковою масою або ожирінням, які, в свою чергу, призводять до розвитку ЦД 2-ого типу у 80% випадків, у 35% випадків – до ішемічної хвороби серця і у 55% – до АГ [1]. Поєднаний перебіг захворювань спричиняє смерть 1 млн. людей щороку [2,4,5].

Тому метою нашого дослідження стало подальше вивчення патогенетичних тригерів АГ, а саме встановлення ролі дофамінового обміну, судинної реактивності, стану РААС у прогресуванні АГ у хворих із супутнім ожирінням; особливостей показників артеріального тиску (АТ) на підставі добового моніторингу АТ (ДМАТ); оптимізація лікувальних заходів у даній когорти пацієнтів шляхом застосування агоністів дофамінових рецепторів та антагоністів альдостерону (АЛД) .

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 30 хворих на АГ з супутнім ожирінням віком від 41 до 73 років (в середньому $54,6 \pm 1,2$). Всім хворим проводили клінічні методи обстеження. Для контролю зміни маси тіла використовували показник індексу маси тіла (ІМТ). Середній ІМТ в когорті досліджуваних пацієнтів становив $38,53 \pm 1,07$ кг/м², що відповідає ожирінню II ступеня. В дослідження не включали хворих з патологією нирок та ендокринними порушеннями.

Хворим виконували ДМАТ на приладі ТМ-2430 (AND Japan). Тривалість моніторингу АТ – 24 год. Рівень дофаміну (ДА) в сечі визначали за допомогою флюорометричного методу за Є.Ш. Матліною, З.М. Кисельовою на спектрофлюометрі СНІТАСНІ МПФ-4 з використанням спеціальних світлофільтрів. Концентрацію АЛД визначали імуноферментним методом в сироватці крові за допомогою набору Aldosterone EIA виробництва Peninsula laboratories; концентрацію АПІ визначали імуноферментним методом в плазмі крові, використовуючи набір Angiotensin II EIA виробництва Peninsula laboratories, після попередньої екстракції та ліофілізації зразків; для визначення судинорухової функції ендотелію застосовувався метод запропонований Целермаєром-Соренсенном.

Хворі на АГ з супутнім ожирінням в комплексному лікуванні отримували агоніст дофамінових рецепторів (бромкриптин в дозі 0,08 мг/кг тричі на день) та антагоніст альдостерону спіронолактон (верошпірон в дозі 25мг на добу). Тривалість лікування складала 2 місяці. Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб відповідного віку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У всіх хворих діагностовано АГ I-II ступеня, 2 стадії. Під впливом гіпотензивної терапії спостерігали нормалізацію артеріального тиску, а саме зниження САТ (сер(доба) на 12,05% ($p < 0,01$), ДАТ сер(доба) на 9,9% ($p < 0,01$) (табл.1).

Аналізуючи отримані показники ДМАТ, встановили зменшення навантаження часом ДАТ (на 22,9%) та САТ (на 18,6%) і, особливо, варіабельності САТ та ДАТ впродовж доби (відповідно на 22,2% та 23,4%), адже саме вони є загрозливими чинниками розвитку судинно-мозкових ускладнень у пацієнтів з АГ.

Динаміка показників ДМАТ у хворих на АГ з супутнім ожирінням під впливом лікування

Показники	До лікування (n=30)	Після лікування (n=30)
САТсер(доба), мм.рт.ст.	157,6±4,95**	138,6±4,2 (-12,05%)
ДАТсер(доба), мм.рт.ст.	89,0±2,6**	80,2±2,05 (-9,9%)
САТд, мм.рт.ст.	158,3±4,45**	138,8±4 (-12,3%)
ДАТд, мм.рт.ст.	90,3±2,35**	81,1±2,07 (-10,2%)
САТн, мм.рт.ст.	149,9±6,3	137,6±5,67(-8,2%)
ДАТн, мм.рт.ст.	81,9±3,2	77,0±2,87 (-5,9%)
Навантаження часом САТ, %	77,4±5,78	63,0±7,88(-18,6%)
Навантаження часом ДАТ, %	64,1±6,52	49,4±6,85(-22,9%)
Варіабельність САТ, мм.рт.ст.	24,3±2,0*	18,9±1,18(-22,2%)
Варіабельність ДАТ, мм.рт.ст.	18,4±1,72*	14,1±0,83(-23,4%)
Варіабельність САТд, мм.рт.ст.	21,7±1,55	19,8±1,35(-8,8%)
Варіабельність ДАТд, мм.рт.ст.	17,0±0,98	14,8±1,0(-12,9%)
Варіабельність САТн, мм.рт.ст.	17,4±1,65	13,5±1,25(-22,4%)
Варіабельність ДАТн, мм.рт.ст.	12,2±1,0	10,3±0,87(-15,6%)

Примітка: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 – в порівнянні з даними після лікування.

У хворих на АГ з супутнім ожирінням (табл.2) вихідний рівень ДА в сечі знаходився в межах 805,1±81,7 ммоль/л, рівень АЛД в сироватці крові становив 223,1±17,8 пг/мл, рівень АТІІ в плазмі крові - 37,6±2,5 пг/мл. Отримані результати вказують на пригнічення дофамінергічної системи та гіперактивацію РААС у хворих на АГ з супутнім ожирінням. Під впливом комбінованого лікування спостерігалось покращення показників досліджуваних систем (табл.2): підвищення вмісту ДА в сечі в 1,2 рази (p<0,05) та зниження рівня АЛД в 1,9 разів (p<0,001) і АТІІ в 1,5 разів (p<0,001).

Таблиця 2

Зміни показників дофамінового обміну та РААС у хворих на арте-ріальну гіпертензію з супутнім ожирінням під впливом лікування

Показники	Група контролю (n=15)	АГ з супутнім ожирінням до лікування (n=30)	АГ з супутнім ожирінням після лікування (n=30)	P ₁₋₂	P ₂₋₃
ДА ммоль/л	1608,6±78,3	805,1±81,7	1014±55,3	<0,001	<0,05
АЛД пг/мл	119,8±9,04	223,1±17,8	117,6±10,2	<0,001	<0,001
АТІІ пг/мл	15,2±1,3	37,6±2,5	25,6±1,2	<0,001	<0,001

Примітка: P₁₋₂ – достовірність змін по відношенню до групи контролю, P₂₋₃ – достовірність змін між групами в ході лікування.

В досліджуваній когорти відмічалось порушення ендотеліальної функції порівняно з контрольною групою, що проявляється у зменшенні ендотелій залежної вазодилатації (ЕЗВД) ($4,83 \pm 0,76\%$ проти $12,3 \pm 3,5\%$ у групі контролю $p < 0,05$) та зменшенням ендотелій незалежної вазодилатації (ЕНВД) на 28%. Під впливом гіпотензивної терапії спостерігали покращення функції ендотелію, а саме позитивізацію ЕЗВД ($4,83 \pm 0,76\%$ проти $7,69 \pm 1,2\%$ після лікування $p < 0,05$) та ЕНВД на 10%.

Все більше даних свідчить про те, що підвищення функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і симпатичного відділу автономної нервової системи відіграють суттєву роль в патогенезі АГ. Велику роль в цих взаємовідносинах відіграє дофамінергічна система. Дія ДА на серце і судини в основному опосередковується як адренергічними, так і дофамінергічними рецепторами (D). Кожен із підтипів рецепторів ДА бере участь в регулюванні АТ механізмами, притаманними для підтипу. Деякі рецептори (D_2 і D_3) впливають на ЦНС та ПНС, інші впливають на епітеліальний транспорт і регулюють секрецію та рецептори деяких гуморальних агентів, наприклад D_1, D_3, D_4 , рецептори взаємодіють з системою АПІІ, АЛД і реніну [6]. Нещодавні дослідження показали, що існує важливий взаємозв'язок і між ожирінням та функціонуванням дофамінової системи, а саме між ожирінням і зниженою експресією D_2 рецепторів мозку у хворих з ожирінням [7]. Роль ендотелію в підтримці внутрісудинного гомеостазу на сьогоднішній день визначена і не підлягає сумніву [4]. Найбільш значимим існує взаємозв'язок між оксидом азоту (NO) і ДА в нирках. Раптове пригнічення в синтезі NO зменшує вивільнення і екскрецію дофаміну, що свідчить про позитивні взаємозв'язки між цими двома системами.

ВИСНОВКИ

- Наявність у хворих АГ та супутнього ожиріння супроводжується порушенням функції дофамінергічної та РААС в поєднанні з ендотеліальною дисфункцією.
- Комбінована терапія хворих на АГ з супутнім ожирінням впродовж 2-ох місяців з використанням бромкриптину та верошпірону зумовила позитивну корекцію вмісту ДА в сечі, що сприяло покращенню показників ДМАТ та РААС, супроводжувалося позитивізацією параметрів вазодилатаційної функції ендотелію.
- У хворих на АГ та супутнім ожирінням рекомендовано визначати рівень добової екскреції дофаміну із сечею та при зниженому його вмісті до антигіпертензивної терапії додавати верошпірон та агоніст дофамінових рецепторів – бромкриптин, що дозволить вплинути на якомога більшу кількість патогенетичних механізмів формування АГ.

Література

1. Братусь В.В., Талаева Т.В., Шумаков В.А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты. К.: Четверта хвиля. 2009.
2. Петров А.В. Влияние ожирения на качество жизни женщин больных сахарным диабетом 2-го типа. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2009, 2 (20): 28-32.
3. Сиренко Ю.Н. Гипертоническая болезнь и артериальные гипертензии. Донецк: Издатель Заславский А.Ю. 2011.
4. Ganne S., Winner N. Эластичность сосудов при кардиометаболическом синдроме. Практична ангіологія. 2009, 2: 48-51.
5. Hainer V. Патолофізіологічні передумови виникнення ожиріння. Внутрішня медицина. 2009, 4 (16): 34-39.
6. Li Z., Yu C., Han Y., Ren H., Shi W., Fu C., Huang L. Inhibitory effects of D_1 -like and D_3 dopamine receptors on norepinephrine-induced proliferation in vascular smooth muscle cells. Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2008, 294 (6): 2761-2768.

7. Yatabe J., Sanada H., Midorikava S., Hashimoto S. Effects of decreased renal cortical expression of G protein-coupled receptor kinase 4 and angiotensin type 1 receptors in rats. Hypertension Res. 2008, 31: 1455-1466.

В.О. Соболев

Медикаментозная коррекция нарушений дофаминового обмена у больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

Введение. Интегральной проблемой медицины на современном этапе является артериальная гипертензия (АГ) и ожирение. Изменения в дофаминергической системе являются важными в патогенезе АГ. Необходимым является углубленное изучение взаимосвязи между дофаминергической системой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), действие которых направлено на регуляцию артериального давления (АД), формирования и прогрессирования ожирения.

Цель. Дальнейшее изучение патогенетических триггеров АГ.

Материалы и методы. Было обследовано 30 больных АГ с сопутствующим ожирением в возрасте от 41 до 73 лет (в среднем $54,6 \pm 1,2$). Всем больным проводили клинические методы обследования, инструментальные, биохимические. Больные АГ с сопутствующим ожирением в комплексном лечении получали агонист дофаминовых рецепторов бромкриптин и антагонист альдостерона спиронолактон.

Результаты. Под влиянием гипотензивной терапии наблюдали нормализацию АД, а именно снижение САД ср(сутки) на 12,05% ($p < 0,01$), ДАТ ср(сутки) на 9,9% ($p < 0,01$). Под влиянием комбинированного лечения наблюдается позитивизация показателей исследуемых систем: повышение содержимого ДА в моче в 1,2 раза ($p < 0,05$) и снижение уровня АД в 1,9 раза ($p < 0,001$) и ангиотензин II (АТII) в 1,5 раза ($p < 0,001$), что улучшает другие показатели суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и функции эндотелия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дофамин, альдостерон, ангиотензин II, бромкриптин, верошпирон.

V. O. Sobol

Medicamental correction of disorders of dopamine metabolism in patients with arterial hypertension and concomitant obesity

Bogomolets National Medical University

Introduction. Currently the integral problem of medicine is arterial hypertension (AH) and obesity. The alterations of the dopaminergic system may contribute to the development of hypertension.. It is necessary to advance studying relationship between the dopaminergic system and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which are aimed at the regulation of blood pressure (BP) and obesity formation and progression.

Aim. To continue studying AH pathogenetic triggers.

Materials and methods. There were examined 30 patients with hypertension and concomitant obesity aged from 41 to 73 years (average $54,6 \pm 1,2$). There were used clinical, instrumental and biochemical methods in all cases. The patients with hypertension and concomitant obesity underwent complex treatment with bromocriptine as dopamine (DA) receptor antagonist and spironolactone as aldosterone (ALD) antagonist.

Results. In result of antihypertensive therapy there was observed BP normalization, that is decreasing SATm(day) to 12.05% ($p < 0.01$), DATm (day) by 9.9% ($p < 0.01$). In result of combined treatment there was observed the positive performance of the systems: increasing DA in the urine in 1.2 times ($p < 0.05$), decreasing angiotensin II (ATII) in 1.5 times ($p < 0.001$) and decreasing ALD in blood in 1,9 times ($p < 0,001$) that improves other indicators of daily monitoring arterial pressure (DMBP) and endothelial function.

Key words: arterial hypertension, dopamine, aldosterone, angiotensin II, bromocriptine, veroshpiron.