

Conclusions. The use of antihypertensive drugs that do not meet international guidelines leads to a significant increase in the cost of treatment of hypertension.

Key words: hypertension, adherence.

Відомості про автора:

Негода Тетяна Степанівна – к. фарм. н., доцент кафедри аптечної та промислової технології ліків НМУ імені О.О.Богомольця. Адреса: Київ, вул. Пушкінська, 22, тел.: (044) 235-90-66.

УДК 616.2-008.331.1

© В.О.СОБОЛЬ, 2014

В.О.Соболь

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНИХ ТА НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

**Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця**

Вступ. Однією з найважливіших медичних та соціально-економічних проблем у кардіології є артеріальна гіпертензія. Це обумовлено її значною поширеністю та високим ризиком ускладнень: ішемічної хвороби серця, мозкових інсультів, серцевої та ниркової недостатності. Не менш важливою проблемою сьогодення являється ожиріння. Останні експериментальні моделі показали, що порушення в синтезі дофаміну (ДА) та функціонуванні дофамінових рецепторів (ДР) призводять до дисрегуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка є безперечним чинником розвитку АГ.

Мета. Вивчення патогенетичних механізмів АГ і ожиріння.

Матеріали і методи. Обстежено 111 хворих на ГХ I-II стадій та 1-3 ступенів з супутнім ожирінням віком від 47 до 73 років (в середньому $55,41 \pm 7,35$). Всім хворим проводили клінічні методи обстеження, інструментальні, біохімічні.

Результати. Рівень ДА в групі контролю перевищував показник у досліджуваних пацієнтів у 2,3 рази ($p < 0,01$). У нашому дослідженні виявлено, що рівень АПІІ та АЛД у хворих на ГХ з супутнім ожирінням вірогідно вищий, ніж у контрольній групі в 3,1 рази ($p < 0,01$) та 1,8 рази ($p < 0,01$) відповідно, на фоні збільшення кількості дисфункції ендотелію (61,3% випадків) та наявності вазоконстрикторних реакцій (12,6% випадків), що свідчить про розвиток процесів судинного ремодилування, що супроводжувалося порушенням стану ліпідного обміну в бік збільшення проатерогенних фракцій.

Висновок. У хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням відмічається пригнічення дофамінергічної системи, на фоні гіперактивації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, дофамін, альдостерон, ангіотензинІІ.
ВСТУП

Однією з найважливіших медичних та соціально-економічних проблем у кардіології є артеріальна гіпертензія (АГ). За даними центру медичної статистики, в Україні зареєстровано 11 млн. хворих із АГ. За підрахунками вчених, до 2025 року у світі буде 1,5 млрд. осіб із гіпертензією, а ризик АГ матимуть 90% населення розвинених країн[4]. Високий артеріальний тиск (АТ) є чинником ризику щодо багатьох патологічних станів: гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярних хвороб [3]. Не менш важливою проблемою сьогодення являється ожиріння. Ожиріння і пов'язані з ним захворювання створюють глобальну проблему для здоров'я людства[8].

З'являється все більше доказів того, що внутрішньонирково-дофамінергічна система відіграє важливу роль у регуляції АТ, а порушення рецепторного апарату дофамінового механізму бере участь в розвитку ГХ. Останні експериментальні моделі показали, що порушення в синтезі дофаміну (ДА) та функціонуванні дофамінових рецепторів (ДР) призводять до дисрегуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), яка є безперечним чинником розвитку АГ [10]. Крім того ДА відіграє важливу роль в патогенезі ГХ шляхом регулювання епітеліального транспорту Na та взаємодії з вазоактивними гормонами/ гуморальними факторами, такими як, альдостерон (АЛД), ангіотензин (АТ ІІ), катехоламіни, ендотелін, окситоцин, пролактин, активні форми кисню, ренін та вазопресин, які мають безсумнівний вплив на регуляцію АТ [11]. Центральна дофамінергічна активність знижується з віком, з підвищенням індексу маси тіла (ІМТ) та ожирінням, яке в першу чергу пов'язане з дисфункцією DR2 ДР. Крім того встановлений зв'язок між функціональною активністю DR2 ДР структур мозку та нейроендокринними гормонами такими як інсулін, лептин та ацилгрелін, що має значення при ожирінні [5,6,7]. Також ДА, впливаючи на енергетичний баланс, шляхом збільшення витрат енергії, має місце в боротьбі з ожирінням [5]. Відомо про те, що ДА стимулює утворення оксиду азоту (NO) ендотелієм судин та збільшує чутливість тканин до інсуліну, що приводить до зниження АТ. Також ДА сприяє вивільненню оксиду азоту і в нирках, що веде до збільшення їх просвіту та підвищення діурезу [2, 9].

Оскільки причини розвитку та патогенез ГХ досить гетерогенні та включають поєднання різних генетичних, біохімічних і фізіологічних факторів, які до цього часу не повністю вивчені. Не дивлячись на багато досліджень, які направлені на вирішення питання патогенезу та ефективного лікування АГ, проблема підвищеного АТ залишається актуальною.

Мета дослідження: вивчення патогенетичних механізмів АГ, а саме визначити роль дофамінергічної системи та її взаємозв'язок з РААС та ліпідним обміном, вазодилататійною функцією ендотелію.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для здійснення поставленої мети та завдань в основу роботи покладено клінічне спостереження 111 хворих на ГХ I-II стадій та 1-3 ступенів з супутнім ожирінням. Вік пацієнтів становив від 48 до 73 років в середньому $55,41 \pm 7,35$ роки. Контрольну групу склали 24 практично здорових осіб репрезентативних за віком, який в середньому складав $53,5 \pm 7,7$ роки. Всім хворим проводили клінічні методи обстеження. Антропометричні обстеження включали вимірювання маси тіла з подальшим обчисленням індексу маси тіла (ІМТ), зросту, окружність талії та окружність стегон. В дослідження не включали хворих з патологією нирок та ендокринними порушеннями.

Аналізуючи антропометричні дані виявлено, що маса тіла, ІМТ, ОТ, ОС вірогідно перевищують відповідні показники в групі контролю. Так, маса тіла у досліджуваної когорти пацієнтів перевищувала масу тіла в групі контролю на 31,8% ($p < 0,01$), ІМТ на 32,8% ($p < 0,01$), ОТ 28,2% ($p < 0,01$), ОС на 14,4% ($p < 0,01$). Хворі характеризувалися переважно центральним (абдомінальним) типом ожиріння, про що свідчить також співвідношення ОТ/ОС, що в середньому складає 0,93, що на 16,3% є вищим порівняно з групою контролю (0,78 в групі контролю). Щодо ІМТ то в середньому він складав $36,81 \pm 5,82$ кг/м² із них 53 (47,74%) особи мали ІМТ $32,3$ кг/м², що відповідає I ст. ожиріння; 28 (25,22%) осіб мали ІМТ $37,4$ кг/м², що відповідає II ст. ожиріння та 30 (27,04%) мали ІМТ більше 40 кг/м², що свідчило про III ст. ожиріння.

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 Peninsulalaboratories; концентрацію АПІІ визначали імуноферментним методом в плазмі крові, використовуючи набір Angiotensin II EIA виробництва Peninsulalaboratories, після попередньої екстракції та ліофілізації зразків; концентрацію ліпідів визначали за допомогою набору COLESTEROLLiquicolorHumanGmbH (Germany); для визначення судинорухової функції ендотелію застосовувався метод запропонований Целермаєром-Соренсенем.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі даних добової екскреції ДА у досліджуваної когорти нами встановлено, що рівень ДА в групі контролю перевищував показник у досліджуваних пацієнтів у 2,3 рази ($p < 0,01$), що вказує на пригнічення дофамінергічної системи при ГХ та ожирінні. Показники ренін-ангіотензин-альдостеронової та дофамінергічної систем у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням подані в таблиці 1.

Таблиця 1
Показники РААС та дофамінергічної систем у хворих на ГХ з супутнім ожирінням

Показники	Група дослідження	Група контролю	Оцінка вірогідні, р
Дофамін ммоль/л	731,45±384,68	1705,67±233,86	p<0,01
Альдостерон пг/мл	220,17±108,8	119,78±31,65	p<0,01
Ангіотензин II пг/мл	47,45±18,88	15,28±2,96	p<0,01

АТІІ є центральною ланкою в складному каскаді активації РАС, що здійснює негативний вплив на структурні і функціональні характеристики ССС. У нашому дослідженні виявлено, що рівень АТІІ у хворих на АГ з супутнім ожирінням вірогідно вищий, ніж у контрольній групі у 3,1 рази (p<0,01), що вказує на гіперактивацію ренін-ангіотензинового механізму. Але поряд з АТІІ – головним пептидом системи не менш важливе значення має альдостероновий механізм. При аналізі даних рівня АЛД в сироватці крові у хворих на ГХ з супутнім ожирінням встановлене вірогідне підвищення в 1,8 рази (p<0,01) порівняно з показниками в групі контролю. Отримані нами дані вказують на те, що при ГХ з супутнім ожирінням відмічається гіперактивація РААС, що супроводжується пригніченням активності дофамінергічної системи.

Показники ліпідного обміну обстежуваних пацієнтів представлені в таблиці 2.

Таблиця 2
Показники ліпідного обміну у хворих на ГХ з супутнім ожирінням

Показники	Група дослідження	Група контролю	Оцінка вірогідна, р
Холестерин	5,94±1,13	4,56±0,46	p<0,01
Тригліцериди	2,93±1,54	1,35±0,21	p<0,01
Ліпопротеїди низької густини	3,43±1,25	2,53±0,46	p<0,01
Ліпопротеїди високої густини	1,17±0,44	1,41±0,17	p<0,01

Для хворих на ГХ з супутнім ожирінням притаманні значні та достовірні зміни, порівняно з показниками в групі контролю, показників ліпідного обміну характеризувалися вірогідним підвищенням рівня ЗХС в 1,3 рази

(на 23,24%, $p < 0,01$); ТГ в 2,2 рази (на 53,9% , $p < 0,01$); ЛПНЩ в 1,4 рази (на 26,2%, $p < 0,01$). Рівень ЛПВЩ навпаки був вірогідно нижчим, порівняно з показником в групі контролю і становив 1,17 ммоль/л, що на 17,1% ($p < 0,01$) відрізнявся від даних, отриманих у групі контролю. Таким чином, наші дослідження підтвердили дані про те, що атерогенний ліпідний профіль спостерігається при ожирінні, при яких надходження вищих жирних кислот до печінки призводить до синтезу ТГ та ЛПДНЩ. В результаті даних процесів виникає характерна картина ліпідного профілю, яка пов'язана з вісцеральним ожирінням, що переважає у нашій когорті досліджуваних: підвищення рівня ТГ та ЛПНЩ на фоні зменшення рівня ЛПВЩ [1].

У хворих на ГХ з супутнім ожирінням, порівняно з практично здоровими особами, відмічаються зміни деяких показників вазодилататорної функції ендотелію, а саме діаметру плечової артерії після проби з реактивною гіперемією, відсотку ендотеліязалежної (ЕЗВД) та ендотелій незалежної вазодилататції (ЕНВД). Результати визначення судинорухової функції ендотелію наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники судинорухової функції ендотелію у хворих на гіпертонічну хворобу з супутнім ожирінням

Показники	Група дослідження	Група контролю	Оцінка вірогідна, р
ЕЗВД	8,54±3,89	12,91±3,25	$p < 0,01$
ЕНВД	17,15±5,73	23,29±1,56	$p < 0,01$
Вихідний діаметр плечової артерії (d1)	4,84±0,7	4,4±0,35	$p < 0,01$
Діаметр плечової артерії після реакції (d2)	5,1±0,71	4,97±0,4	$p > 0,05$

Ці явища у хворих на ГХ з супутнім ожирінням супроводжуються збільшенням кількості дисфункції ендотелію (61,3% випадків) та наявністю вазоконстрикторних реакцій (12,6% випадків), що свідчить про розвиток процесів судинного ремоделювання. Порівняльний аналіз показників судинорухової функції ендотелію показав зменшений відсоток ендотеліязалежної вазодилататції у досліджуваній когорті на 33,8% ($p < 0,01$) порівняно з групою контролю; також відмічається менший порівняно з практично здоровими особами при-

ріст діаметру плечової артерії (0,26 проти 0,57мм) після проведення проби з гіперемією. Таким чином, перебіг ГХ супроводжується порушенням нормального функціонування ендотелію судин порівняно з аналогічною в групі практично здорових осіб.

В ході проведення кореляційного аналізу між клінічними, антропометричними даними, показниками дофамінергічної РАА систем, ліпідного обміну виявлено негативний корелятивний зв'язок помірної та слабкої щільності між екскрецією ДА з сечею та ІМТ ($r=-0,49$; $p<0,05$), концентрацію АЛД в сироватці крові ($r=-0,31$; $p<0,05$) та АТ II в плазмі крові ($r=-0,41$; $p<0,05$), рівнем ХС ($r=-0,36$; $p<0,05$), концентрацією ТГ ($r=-0,34$; $p<0,05$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між ЛПВЩ та екскрецією ДА з сечею, але даний зв'язок слабкий ($r=0,29$).

ВИСНОВКИ

- у деяких хворих з АГ та супутнім ожирінням відмічається пригнічення дофамінергічної системи;

- для таких хворих характерним є ожиріння, переважно абдомінальний тип, гіперактивація РААС з підвищенням концентрації в сироватці крові рівня АЛД та в плазмі крові АТII, що поєднується з порушеннями ліпідного обміну та ендотеліальною дисфункцією.

Література

1. Ковалева О.Н. Роль инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома / О.Н. Ковалева, Н.А. Кравченко, С.В.Виноградова // Кровообіг та гемостаз. -2008. - №1. - С.60–66.
2. Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О.В.Коркушко, В.Ю.Лишнева // Кровообіг та гемостаз. - 2003. - №2. - С.4 – 15.
3. Кристиан Рамп Л. Эффективность и переносимость фиксированного сочетания лерканидипина и аналаприла в терапии первичной артериальной гипертензии / Л.Кристиан Рамп // Лікарю – практику. - 2012. - №4. - С.1-8.
4. Радченко О.М. Стратегія і тактика гіпотензивної терапії у подоланні низької прихильності до лікування / О.М.Радченко // Рациональная фармако-терапия. - 2010. - № 3(16). - С. 5-9.
5. Beeler J.A. Putting desireonabudget: dopamine and energy expenditure, reconcilin greward and resources / J.A. Beeler, C.R. Frazier, X. Zhuang // Frontlntegr Neurosci. - 2012. - Vol. 6. - P.49.
6. Central dofamin ergicactivity influences metabolic parameters in health hymen / L.Brunerova, J.Potockova, J.Horacek, J.Suchy, M.Andey // Neuroendocrinology. - 2013. - Vol. 97, №2. - P.132–138.
7. Relationship of dopamine type 2 receptor bind ingpotential with fasting neuroendocrine hormones and insulin sensitivity in human obesity / J.P. Dunn, R.M. Kessler, I.D. Feurer [et al.] // Diabetes Care. - 2012. - Vol. 35, №5. - P.1105–1111.
8. Assotiation study of candidate gene polymorphisms and obesity in young Mexican-American population from South Texas / J.Duran- Gonzalez, I.Ortis, E.Gonzalez [et al.] // Arch. Med. Res.- 2011. - Vol.42, №6.-P.523–531

9. Hall J.E. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system / J.E.Hall, D.A.Hildebrandt, J.Kuo // Am. J. Hypertens. - 2001. - Vol. 14, №6 (Pt.2). - P.103–115.

10. Harris R.C. Dopamine, the kidney, and hypertension/ R.C. Harris, M.Z. Zhang // Curr. Hypertens Rep. - 2012. - Vol.14, №2. - P.138–143.

11. Dysregulation of dopamine- dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice /C.Zeng, J.Armando, Y.Luo [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2008. - Vol. 294, №2. - P.551 – 569.

В.О.Соболь

Особенности клинико-гемодинамических и нейрогуморальных показателей у больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением

Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца

Введение. Одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем в кардиологии является артериальная гипертензия (АГ). Это обусловлено ее значительной распространенностью и высоким риском осложнений: ишемической болезни сердца, мозговых инсультов, сердечной и почечной недостаточности. Не менее важной проблемой современности является ожирение. Последние экспериментальные модели окончательно показали, что нарушения в синтезе дофамина (ДА) и функционировании дофаминовых рецепторов (ДР) приводят к дисрегуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая является бесспорным фактором развития АГ.

Цель. Изучение патогенетических механизмов АГ и ожирения.

Материалы и методы. Обследовано 111 больных ГБ I-II стадий и 1-3 степени с сопутствующим ожирением в возрасте от 47 до 73 лет (в среднем $55,41 \pm 7,35$). Всем больным проводили клинические методы обследования, инструментальные, биохимические.

Результаты. Уровень ДА в группе контроля превышал показатели в исследуемых пациентов в 2,3 раза ($p < 0,01$). В нашем исследовании выявлено, что уровень АП II и АЛД у больных ГБ с сопутствующим ожирением достоверно выше, чем в контрольной группе в 3,1 раза ($p < 0,01$) и 1,8 раза ($p < 0,01$) соответственно, на фоне увеличения количества дисфункции эндотелия (61,3% случаев) и наличия вазоконстрикторных реакций (12,6% случаев), что свидетельствует о развитии процессов сосудистого ремоделирования и сопровождалось нарушением состояния липидного обмена в сторону увеличения про атерогенных фракций.

Выводы. У больных АГ с сопутствующим ожирением отмечается угнетение дофаминергической системы, на фоне гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дофамин, альдостерон, ангиотензин III.

V. O. Sobol

Features of clinical and hemodynamic, neurohumoral indicators in patients suffering from arterial hypertension with concomitant obesity

Bogomolets National Medical University

Introduction. One of the most important medical, social and economic problems in cardiology is arterial hypertension (AH). It conditioned by its high prevalence and a high risk of such complications as: coronary heart disease, cerebral stroke, cardiac and renal failure. Obesity is equally important today. The recent experimental models have demonstrated the deranged synthesis of dopamine (DA) and the dysfunction of dopamine receptors (DR) to cause the dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which is the obvious factor of the development of AH.

Therefore **the aim** of our study is the further study of pathogenetic mechanisms of AH and obesity.

Materials and methods. There were examined 111 patients suffering from hypertension with concomitant obesity, aged 47 - 73 (on the average $55,4 \pm 7,35$). All the patients were performed clinical examination, instrumental and biochemical methods.

Results. The level of DA in the control group was higher 2,3 times ($p < 0.01$) than that in the examined patients. We detected the level of AT II and ALD in patients with AH and concomitant obesity to be significantly higher than that in the control group (3.1 times ($p < 0.01$) and 1.8 times ($p < 0.01$), accordingly) against the background of the increased endothelial dysfunction (61,3%) and the availability of vasoconstrictor reactions (12,6%), which indicated the development of the processes of vascular remodeling, that was accompanied by the deranged lipid metabolism as for the increase in proatherogenic fractions.

Conclusions. The patients suffering from AH with concomitant obesity are observed to have inhibited dopaminergic system against the background of the hyperactivation of the renin-angiotensin-aldosterone system.

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

Відомості про автора:

Соболь Вікторія Олегівна – ст. лаборант кафедри внутрішньої медицини №4 НМУ імені О.О.Богомольця. Адреса: Київ, бульвар Т. Шевченка, 13.