УДК 616.12-008.331.1-092-085: 611-018.74:616-056.52

О.В. Мисниченко

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

РІВНІ АНГІОПОЕТИНУ-2 І ВАСКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ В КРОВІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З АБДОМІНАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ В ДИНАМІЦІ 12-ТИЖНЕВОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ І ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Вивчали рівні в крові ангіопоетину-2 і васкулоендотеліального фактора росту у 70 хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням в динаміці 12-тижневої комбінованої антигіпертензивної (олмесартан і лерканідипін з додаванням у разі недосягнення цільових рівнів артеріального тиску небівололу) та гіполіпідемічної (аторвастатин) терапії. Встановлено, що зміни рівнів у крові ангіопоетину-2 залежали від ефективності антигіпертензивної терапії. Достовірне їх зниження в крові було виявлено тільки у тих хворих, у яких були досягнуті цільові рівні артеріального тиску через 12 тижнів терапії. Достовірного зниження підвищених вихідних рівнів васкулоендотеліального фактора росту в крові у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням за даний термін лікування не встановлено.

Ключові слова: *гіпертонічна хвороба, абдомінальне ожиріння, ангіопоетин-2, васкулоендотеліальний фактор росту, ліпідний та вуглеводний обмін, 12-тижнева антигіпертензивна та гіполіпідемічна терапія .*

Поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) з ожирінням, перш за все абдомінальним ожирінням (АО), – це один з найбільш поширених варіантів «коморбідності» серед серцево-судинних і ендокринних захворювань [1, 2]. Крім дуже високої поширеності, поєднаний перебіг ГХ і АО в декілька разів підвищує ризик розвитку у таких хворих життєво небезпечних серцево-судинних ускладнень [1, 3, 4].

В останні роки серед найбільш важливих ланок патогенезу вказаних захворювань велику увагу привертає система ангіогенезу [5–8]. В ряді досліджень були отримані дані про активацію утворення проангіогенних факторів і при ГХ, і при АО. Найбільш вагомою причиною такої активації проангіогенних факторів вважається гіпоксія тканин, яка є системною й найбільш вираженою при ГХ. Однак і при АО виявляються ознаки значної і дифузної гіпоксії жирової тканини, перш за все внаслідок збільшення кількості адипоцитів [5, 9–12]. Одними з ключових проангіогенних факторів є васкулоендотеліальний фактор росту (ВЕФР) і ангіопоетин-2 (Анг-2) [5, 9, 13, 14]. На сьогодні в літературі переважають свідчення про підвищення продукції цих факторів при ГХ і АО, а також про те, що вказане підвищення має негативне патогенетичне значення і сприяє активації запалення, атерогенезу та ураження серцево-судинної системи [6, 11, 13, 14]. Великий інтерес дослідників також викликає проблема терапевтичної корекції проангіогенної активації при ГХ і АО. Однак в літературі існують лише поодинокі й суперечливі дані про вплив деяких антигіпертензивних (блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і гіполіпідемічних препаратів (статини) на рівні ВЕФР і Анг-2 у хворих на ГХ [7, 15, 16].

У зв'язку з викладеним метою дослідження було вивчення рівнів Анг -2 та ВЕФР в крові хворих на ГХ з АО в динаміці 12-тижневої комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії.

Матеріал і методи. Було обстежено 70 хворих на ГХ 2-го–3-го ступеня з АО I–II ступеня віком від 36 до 69 років на базі відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім Л.Т. Малої НАМН України».

У 58 (83%) хворих була діагностована дисліпідемія, у 21 (30 %) хворого – гіперглі-

© *О.В. Мисниченко, 2016*

кемія натще та/або порушення толерантності до глюкози, у 47 хворих (67 %) – інсулінорезистентність, індекс HOMA – 2,77 і більше [3]. У 18 хворих (26 %) виявлена стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС), у 37 (53 %) хворих – серцева недостатність (СН) I стадії зі збереженою фракцією викиду.

Критеріями виключення з дослідження були наявність у хворих симптоматичної АГ, цукрового діабету, гострих і хронічних запальних процесів, клінічно вираженої хвороби нирок і печінки, захворювань ендокринних органів і крові, гострих серцево-судинних захворювань, ІХС і СН високих градацій.

Всім хворим проведено загально-клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Рівні ліпідів і глюкози крові визначали ферментативним методом за допомогою аналізатора «Humareazer» (Німеччина). Оцінку вуглеводного обміну проводили за рівнем глюкози крові та інсуліну натще і в умовах перорального глюкозотолерантного тесту. Рівні інсуліну в крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів фірми DRG (Німеччина). Інсулінорезистентність розраховували за допомогою алгоритму HOMA (Homeostatic Model Assessment). Рівні Анг-2 і ВЕФР в крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних планшетів ELISA фірм R&D Systems і Invitrogen (США). Також вивчали вплив комбінованої антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії на рівні в крові Анг -2 та ВЕФР у хворих на ГХ з АО. В якості антигіпертензивних препаратів були застосовані БРА II олмесартан, антагоніст кальцію (АК) III покоління дигідропіридинового ряду пролонгованої дії лерканідипін та високоселективний бета-адреноблокатор (БАБ) з вазодилатуючою дією небіволол. Препарати застосовували поетапно: спочатку комбінацію олмесартану в добовій дозі 20–40 мг і лерканідипіну в добовій дозі 10–20 мг. В разі недосягнення цільових рівнів артеріального тиску (АТ) через 4 тижні додавали третій препарат – небіволол в добовій дозі 5 мг. Усім хворим призначали гіполіпідемічний препарат з групи статинів – аторвастатин у добовій дозі 20 мг, також надавали рекомендації щодо гіпокалорійної дієти та обмеження вживання вуглеводів, які легко засвоюються, насичених жирів та пуринів. Терапія і спостереження проводилось протягом 12 тижнів.

Отримані результати статистично обробили з використанням U-критерію Манна–Уїтні, кореляційного аналізу (r Спірмена), методу логістичної регресії. Перевірка на нормальність проводилась за критерієм згоди Колмогорова–Смирнова. 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 і інтерквартильного інтервалу (Me [25%; 75%]). Величина довірчого інтервалу, який був прийнятий за статистично достовірний, становила 95 % (рівень значущості p = 0,05).

Результати та їх обговорення. Було встановлено, що через 4 тижні лікування двокомпонентною комбінацією антигіпертензивних препаратів – олмесартаном і лерканідипіном (1-ша група), цільові рівні АТ були досягнуті у 40 (57 %) хворих. Цим хворим була продовжена вказана двокомпонентна терапія. Тим хворим, у яких через чотири тижні терапії рівні АТ залишались вищими за цільові [30 (43 %) хворих], був доданий третій антигіпертензивний препарат – небіволол (2-га група). При обстеженні через 12 тижнів була виявлена висока ефективність антигіпертензивної терапії в обох групах: при двокомпонентній терапії цільові рівні АТ були досягнуті у 35 (88 %) хворих, при трикомпонентній – у 25 (83 %).

Вивчення рівнів Анг-2 в крові обстежених хворих в динаміці терапії виявило наступне. Під впливом обох варіантів антигіпертензивної терапії на тлі статинотерапії та рекомендацій щодо дієти встановлено достовірне зниження рівнів Анг-2 в крові після 12-тижневого лікування. Однак при розподіленні хворих на групи, які отримували дво- і трикомпонентну антигіпертензивну терапію, виявилось, що достовірне зниження рівнів Анг-2 в крові реєструється тільки в групі з трикомпонентною терапією [(з 2604,25(1968,650; 2754,30) пг/мл до 1615,25(1380,45; 1751,50) пг/мл, p <0,01].

Таким чином, достовірне зниження рівнів Анг-2 в крові, яке спостерігалось у хворих на ГХ з АО, було обумовлене перш за все внеском трикомпонентної антигіпертензивної терапії.

Подальший аналіз дозволив встановити, що характер змін рівнів Анг-2 в крові хворих залежав від ефективності антигіпертензивної терапії. Так, у хворих на АГ з АО,

у яких через 12 тижнів лікування двома та трьома антигіпертензивними препаратами були досягнуті цільові рівні АТ, встановлено достовірне ($p < 0,001$) зниження рівнів Анг-2 в крові в динаміці лікування з 2112,15 (1950,00; 2498,05) пг/мл до 1633,80 (1547,20; 1726,70) пг/мл. В той же час у хворих, у яких після даного терміну лікування цільові рівні АТ не були досягнуті, достовірної зміни рівнів Анг-2 в крові не виявлено ($p>0,05$).

Вивчення рівнів ВЕФР у крові обстежених хворих в динаміці 12-тижневої терапії не виявило достовірних змін: рівень ВЕФР в крові до початку лікування – 158,64 (101,75; 218,19) пг/мл, після 12-тижневого лікування – 161,09 (117,04: 251,79) пг/мл, $p > 0,05$.

Висока ефективність дво- та трикомпонентної антигіпертензивної терапії на тлі статинотерапії в обох групах хворих асоціювалася з позитивними змінами метаболічних показників. Встановлено достовірне зниження рівнів загального холестерину (ЗХС) з 5,31(4,92; 5,59) ммоль/л до 4,88 (4,27; 5,07) ммоль/л ($p < 0,001$) та ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з 3,37(2,90; 3,65 ммоль/л до 2,47 (2,30; 3,26) ммоль/л ($p < 0,001$) у обстежених хворих на ГХ з АО через 12 тижнів лікування. Крім того, вказана терапія не погіршувала показники вуглеводного обміну і не підвищувала інсулінорезистентність.

Проведення кореляційного аналізу між рівнями Анг-2 і ВЕФР в крові та іншими показниками, що вивчалися, дозволило встановити позитивні достовірні кореляції між ступенем зниження в динаміці 12-тижневої терапії рівнів Анг-2 в крові і ступенем зниження рівнів САТ ($r=+0,51$; $p<0,001$) і ДАТ ($r=+0,55$; $p<0,001$).

Результати вивчення змін рівнів Анг-2 в крові під впливом даних варіантів терапії свідчать про достовірне зниження в крові Анг-2 у хворих на ГХ з АО, але тільки у тих, у яких через 12 тижнів терапії були досягнуті цільові рівні АТ.

Аналізуючи результати дослідження, треба вказати, що раніше нами було встановлено достовірне підвищення рівнів в крові Анг-2 у хворих на ГХ в порівнянні з практично здоровими особами. Особливо виражене підвищення рівнів в крові цього фактора було виявлено у хворих на ГХ в поєднанні з АО [15]. З урахуванням існуючих в літературі уявлень про ключову роль Анг-2 в дестабілізації ендотелію та ініціації запальних процесів [8, 13, 14] отримані нами дані про активацію продукції цього фактора при ГХ і особливо при її поєднанні з АО можуть розглядатися в якості патогенетично несприятливих змін, які ведуть до прогресування патологічної перебудови судин у цих хворих.

Виявлене нами зниження в крові потужного проангіогенного і прозапального фактора Анг-2 у хворих на ГХ з АО, у яких був досягнутий повний антигіпертензивний ефект після вказаної комбінованої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії, має важливе значення для гальмування ураження судин у цієї категорії хворих.

Щодо ВЕФР, то нами раніше було виявлено достовірне підвищення рівнів цього фактора в крові хворих на ГХ, у тому числі і з АО, особливо при наявності стабільної стенокардії I–II функціональних класів, ГХС та гіперглікемії натще [17]. Тобто при ГХ з АО відбувається також значна активація продукції та іншого потужного проангіогенного й прозапального фактора – ВЕФР [5, 6, 11], однак проведена 12-тижнева комбінована антигіпертензивна і гіполіпідемічна терапія у обстеженого нами контингенту хворих не знизила рівнів цього фактора в крові. Можливо, це обумовлене коротким терміном терапії і потрібно більш тривале спостереження.

Таким чином, антигіпертензивна терапія олмесартаном і лерканідипіном з подальшим додаванням небівололу в разі необхідності на тлі гіполіпідемічної терапії аторвастатином дозволяє досягти високої антигіпертензивної ефективності у хворих на ГХ 2-го–3-го ступеня з АО I–II ступеня вже через 12 тижнів лікування, покращує показники ліпідного обміну і не погіршує чутливість тканин до інсуліну. При цьому у хворих, у яких вказана терапія приводила до досягнення цільових рівнів АТ, спостерігалось достовірне зниження в крові одного з потужних проангіогенних і прозапальних факторів Анг-2, що має важливе значення для гальмування ГХ.

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу 2-го–3-го ступеня з абдомінальним ожирінням I–II ступеня двокомпонентна антигіпертензивна терапія олмесартаном і лерканідипіном дозволяє досягти цільових рівнів АТ у 57 % випадків через чотири тижні. Додаткове застосування небівололу у хворих з недосягнутими

цільовими рівнями АТ підвищує ефективність терапії до 83 % через 12 тижнів. В групі хворих, у яких терапія олмесартаном і лерканідипіном через чотири тижні приводила до досягнення цільових рівнів АТ, при її продовженні до 12 тижнів частота досягнення антигіпертензивного ефекту підвищувалась до 88 %.

2. Проведення 12-тижневої дво- і трикомпонентної антигіпертензивної терапії на тлі гіполіпідемічної терапії аторвастатином і дієтичних рекомендацій приводило до достовірного зниження рівнів в крові загального холестерину та ХС ЛПНЩ і не підвищувало інсулінорезистентність.

3. Виявлено, що характер змін рівнів Анг-2 в крові хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням залежав від ефективності антигіпертензивної терапії: у хворих, у яких після 12 тижнів дво- і трикомпонентної антигіпертензивної терапії досягались цільові рівні АТ, виявлялось і достовірне зниження рівнів Анг-2 в крові. В підгрупі хворих, у яких цільові рівні АТ не досягались, достовірних змін рівнів у крові Анг-2 не відмічалось.

4. Достовірних змін рівнів ВЕФР в крові у обстежених хворих після 12-тижневої антигіпертензивної і гіполіпідемічної терапії не виявлялось.

Література

1. Гипертоническая болезнь и ожирение: монография / А.Н. Беловол, В.В. Школьник, Г.Д. Фадеенко, А.Б. Тверетинов. – Тернополь: ТГМУ, 2013. – 344 с.

2. Поширеність артеріальної гіпертензії у міській популяції України залежно від ступеня ожиріння / О.І. Мітченко, М.Н. Мамедов, Т.В. Колесник та ін. // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2015. – № 3. – С. 13–19.

3. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / за ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. – К.: МОРІОН, 2011. – 400 с.

4. 2013 ESH/ESC Guidelines for management of arterial hypertension// J. Hypertension. – 2013. – № 31. – P. 1281–1357.

5. *Гавриленко Т.И.* Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение / Т.И. Гавриленко, Н.А. Рыжкова, А.Н. Пархоменко // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 87–95.

6. *Коненков В.И.* Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений / В.И. Коненков, В.В. Климонтов // Diabetes mellitus. – 2012. – № 4. – P. 17–27.

7. *Лишневская В.Ю.* Возрастные особенности коррекции эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью / В.Ю. Лишневская, Е.И. Парасюк // Сімейна медицина. – 2011. – № 2. – С. 50–52.

8. Circulating angiopoietin-2 and soluble Tie-2 in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study / S. Rasul, M.H. Reiter, A. Ilhan, et al. // Cardiovascular Diabetology. – 2011. – Vol. 186. – P. 1475–1479.

9. *Колеснікова Р.В.* Артеріальна гіпертензія та ожиріння в жінок у перименопаузі: вирішені та невирішені питання / Р.В. Колеснікова, М.В. Яресько // Український терапевтичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 86–90.

10. The relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF) and microalbuminuria in patients with essential hypertension / Ebinc F. Ayerden, E. Haksun, D.B. Ulver // Intern Med. – 2008. – Vol. 47 (17). – P. 1511–1516.

11. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function // W. Lieb, R. Safa, E.J. Benjamin, et al. // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 1121–1127.

12. *Ye J.* Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance / J. Ye // International J. Obesity. – 2009. – Vol. 33. – P. 54–66.

13. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation / U. Fiedler, Y. Reiss, M. Scharpfenecker, et al. // Trend. Immunol. – 2006. – Vol. 27. – P. 552–558.

14. Angioprotein-1 mediates inhibition of hypertension – induced release of angiopoietin-2 from endothelial cells / T. Korff, E. Ernst, R. Nobiling, et al. // Cardiovascular Reserch. – 2012. – Vol. 94. – P. 510–518.

15. Ангіопоетин-2 у хворих на гіпертонічну хворобу з абдомінальним ожирінням / О.В. Мисниченко, І.О. Снігурська, М.Ю. Пенькова и др. // Український терапевтичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 32–38.

16. Circulating angiopoietin-2 in essential hypertension: relation to atherosclerosis, vascular inflammation, and treatment with olmesartan/pravastatin / S. David, P. Kümpers, A. Lukasz, et al. // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27 (№ 8). – P. 1641–1647.

17. Взаємоз'язки васкулоендотеліального фактора росту з клінічними, гемодинамічними та метаболічними показниками у хворих на гіпертонічну хворобу / С.М. Коваль, І.О. Снігурська, О.В. Мисниченко и др. // Український терапевтичний журнал. – 2013. – № 3. – С. 46–51.

9. Влияние различных доз статинов на коронарный ангиогенез у больных ИБС / И.В. Сергиенко, А.Е. Семенова, В.В. Масенко и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 5. – С. 22–28.

О.В.Мысниченко

УРОВНИ АНГИОПОЭТИНА-2 И ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ В ДИНАМИКЕ 12-НЕДЕЛЬНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Изучались уровни в крови ангиопоэтина-2 и васкулоэндотелиального фактора роста у 70 больных гипертонической болезнью с абдоминальным ожирением в динамике 12-недельной комбинированной антигипертензивной (ольмесартан и лерканидипин с добавлением в случае недостижения целевых уровней артериального давления небиволола) и гиполипидемической (аторвастатин) терапии. Установлено, что изменения уровней в крови ангиопоэтина-2 зависели от эффективности антигипертензивной терапии. Достоверное их снижение в крови было выявлено только у тех больных, у которых были достигнуты целевые уровни артериального давления через 12 недель терапии. Достоверного снижения исходно повышенных уровней васкулоэндотелиального фактора роста в крови у больных гипертонической болезнью с абдоминальным ожирением за данный период лечения не установлено.

Ключевые слова: *гипертоническая болезнь, абдоминальное ожирение, ангиопоэтин-2, васкулоэндотелиальный фактор роста, липидный и углеводный обмен, 12-недельная антигипертензивная и гиполипидемическая терапия.*

O.V. Mysnychenko

LEVELS OF ANGIOPOIETIN-2 AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND ABDOMINAL OBESITY AFTER 12 WEEKS OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE AND LIPID-LOWERING TREATMENT

Blood levels of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor in 70 hypertensive patients with abdominal obesity were studied in the dynamics of 12-week combined antihypertensive treatment (olmesartan and lercanidipine, with nebivolol added in case of failure to achieve the target values of blood pressure) and lipid-lowering (atorvastatin) therapy. Changes of angiopoietin-2 blood levels appeared to depend on the effectiveness of antihypertensive therapy. A significant reduction in angiopoietin-2 blood levels was found only in patients who reached their target BP values after 12 weeks of treatment. For patients with essential hypertension and abdominal obesity, no significant decrease in the initially elevated levels of vascular endothelial growth factor was established over the period of treatment.

Key words: essential hypertension, abdominal obesity, angiopoietin-2, vascular endothelial growth factor, lipid and glucose exchange, 12 weeks antihypertensive and lipid-lowering treatment.

Поступила 26.02.16