цитокинов и дислипидемией в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности обследовано 124 больных артериальной гипертензией (АГ) II-III стадии с сердечной недостаточностью (СН) ФК II-IV (NYHA). Выявлено инсулинорезистентность в 45% случаях с реактивной и спонтанной гиперинсулинемией и увеличением показателя HOMA-IR в 2-5 раз по сравнению с больными без инсулинорезистентности. При инсулинорезистентности отмечено активацию цитокинов с увеличением показателя фактора некроза опухолей-α в 3-4 раза. Аналогичная направленность изменений оказалась характерной для показателей атерогенности крови и тяжести дислипидемии. Увеличение атерогенных показателей липидного профиля в 1,5-2 раза и с тенденцией к снижению липопротеидов высокой плотности во взаимосвязи с инсулинорезистентностью и активацией цитокинов отягощают течение СН у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, дислипидемия, инсулинорезистентность, цитокины.

O.M. Sheremeta

Relationship between Cytokines Activity, Dyslipidemia and Insulin Resistance in Hypertensives with Heart Failure

Summary. The aim was to study relationship between cytokines activity and dyslipidemia depending on insulin resistance presence or absence. 124 hypertensives in class II-IV (NYHA) heart failure (HF) were examined. Insulin resistance revealed in 45% cases with 2h postloading reactive/spontaneous hyperinsulinemia and increase of HOMA-IR index by 2-5 times compared with patients without insulin resistance. Under presence of insulin resistance cytokines activation was observed with increasing of plasma tumor necrosis factor-α levels by 3-4 times. A similar tendency was typical for atherogenic parameters and dyslipidemia severity levels. Increasing of atherogenic lipid profile indexes by 1,5-2 times with tendency to decrease high-density lipoprotein levels in connection with insulin resistance and cytokines activation worsen HF in hypertensives.

Keywords: hypertension, heart failure, dyslipidemia, insulin resistance, cytokines.

Надійшла 13.05.2013 року.

УДК 612.67+616.13-004.6

Юсипчук У.В., Галюк Н.М., Федорченко М.В., Яворський М.І.

Особливості порушення пружно-еластичних властивостей артерій та ліпідного спектру крові у хворих на артеріальну гіпертензію II ступеня

Кафедра внутрішньої медицини №2

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Резюме. Аналіз клініко-функціональних характеристик артеріальної гіпертензії II ступеня був проведений на основі обстеження 125 хворих на АГ, котрі знаходились на лікуванні в Івано-Франківському обласному клінічному кардіологічному диспансері. Вивчали особливості перебігу АГ у хворих із ≤3 - річним анамнезом антигіпертензивної терапії (60 осіб) і у хворих з ≥5-річним анамнезом такого ж лікування (65 осіб). Синдром раннього судинного старіння (Early Vascular Aging - EVA- syndrome) у хворих на гіпертензивну хворобу, незважаючи на лікування сучасними антигіпертензивними препаратами, прогресує. Тривала антигіпертензивна терапія, окрім здатності контролювати гіпертензію, може викликати і негативні ефекти, в основі яких є погіршення пружно-еластичних властивостей артерій та ліпідного спектру крові, що вказує на доцільність застосування терапії потенціювання при призначенні антигіпертензивних засобів у хворих на артеріальну гіпертензію.

Ключові слова: раннє судинне старіння, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, тривала антигіпертензивна терапія.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Артеріальна гіпертензія була і є основним чинником ризику загальної смертності [7,8]. Тому скринінг, виявлення і лікування артеріальної гіпертензії мають першорядне значення для охорони здоров'я не тільки в розвинених країнах, але й в країнах, що розвиваються. Це вимагає, з одного боку, простих інструментальних методів діагностики гіпертензії, налагодження ефективного лікування та попередження ускладнень. З іншого боку, необхідне глибше розуміння механізмів розвитку серцево-судинного ризику гіпертензії [6]. При цьому йдеться не лише про традиційні чинники ризику серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, цукровий діабет, метаболічний синдром тощо), але й про нові чинники глобального серцево–судинного ризику, зокрема про синдром раннього судинного старіння (Early Vascular Aging – syndrome). Пошуки причин виникнення даного синдрому серцево-судинного ризику можуть привести до розробки нових ефективних засобів ангіо- та кардіопротекції. [2].

Концепція раннього судинного старіння базується на дослідженні пружно - еластичних властивостей артерій, їх жорсткості, швидкості поширення пульсової хвилі, інтенсивності кальцинозу судинної стінки, рівня в ній еластину і колагену [1,3,4]. Таким чином, захист серцево-судинної системи повинен починатися з укріплення стінки артерій, гальмування інгібування її кальцієм, втрат колагену, збільшення еластину [5].

Отже, артеріальна гіпертензія як глобальна проблема практичної медицини повинна вирішуватися на загальнодержавному рівні. При цьому необхідна програма профілактики серцево-судинних захворювань, яка б враховувала EVA - концепцію прогресування серцево–судинних подій у хворих з гіпертензією.

Мета дослідження. Встановлення значення зниження пружно – еластичних властивостей артерій і підвищення критеріїв ендотеліальної дисфункції в розвитку і прогресуванні атеросклерозу артерій.

Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням було 125 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) II ступеня, які рандомізовані в дві групи: групу хворих із ≤3 - річним анамнезом антигіпертензивної терапії (60 осіб) і групу хворих з ≥5-річним анамнезом такого ж лікування (65 осіб). В якості базової антигіпертензивної терапії використані: інгібітор АПФ еналаприл (5-10 мг/добу), тіазидний діуретик (гіпотіазид 6,25-12,5мг/добу), блокатор кальцієвих каналів (амлодипін 5-10 мг/добу), β-адреноблокатор (бісопролол 5-10 мг/добу) та статини (аторвастатин 10-40 мг/добу або розувастатин 10-20 мг/добу).

В обстежених хворих визначали систолічний, діастолічний та пульсовий артеріальний тиск (САТ, ДАТ, ПАТ), індекс жорсткості аорти – ІЖА [за відношенням ПАТ/УО мм.рт.ст./мл (Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко, 2009)]; методом доплерографії судин (загальної сонної артерії) встановлювали товщину інтимо-медійного комплекса – ТІМК, пульсову систолічну швидкість кровоплину – ПСШК; ендотелійзалежну та ендотелійнезалежну вазодилатацію – ЕЗВД (тест з реактивною гіперемією Celermajer – Sorensa (1992) у

Таблиця 1. Динаміка показників пружно-еластичних властивостей судинної стінки та ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ II ступеня, які отримували антигіпертензивну терапію ≤3 та ≥5 років (M±m)

Показники	Здорові (n=20)	Тривалість антигіпертензивної терапії:	
		≤3 років (n=60)	≥5 років (n=65)
Значення пружно-еластичних властивостей артерій			
Індекс жорсткості аорти, мм рт. ст./мл; Δ%, p_1/p_2	0,6±0,03	0,91±0,04 +51,6 <0,001	0,97±0,02 +61,7 <0,05; <0,05
Пульсовий артеріальний тиск, мм рт. ст.; Δ%, p_1/p_2	45,2±2,26	60,69±3,03 +34,3 <0,001	62,77±3,1 +38,8 <0,05; <0,05
Товщина інтимо-медійного комплексу, мм; Δ%, p_1/p_2	0,80±0,02	0,87±0,01 +8,7 <0,05	0,99±0,02 +23,8 <0,05; <0,05
Пікова систолічна швидкість кровоплину в спокої, см/с; Δ%, p_1/p_2	24,4±1,56	25,71±0,59 +12,8 <0,05	26,25±0,63 +15,1 <0,05; <0,05
Значення ендотеліальної дисфункції			
Ендотелін-1, пг/мл; Δ%, p_1/p_2	6,98±1,70	16,71±3,38 +139,4 <0,05	20,40±3,36 +22,1 <0,05; <0,05
Ендотелійзалежна вазодилатація,%; Δ%, p_1/p_2	13,85±0,67	2,70±0,42 -80,5 <0,001	3,5±0,43 -74,7 <0,001; <0,05
Ендотелійнезалежна вазодилатація,%; Δ%, p_1/p_2	22,79±2,13	13,6±0,79 -40,3 <0,001	11,8±0,79 -48,2 <0,001; <0,05

Примітки: p_1– достовірність різниці даних у порівнянні з здоровими людьми; p_2 - вірогідність різниці показників між тривалістю антигіпертензивної терапії ≤3 та ≥5 років; Δ - різниця показника у відсотках у порівнянні з величинами до лікування, %

модифікації О.В. Іванової (1998)); імуноферментним методом досліджували в крові рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1). Досліджували також ліпідний спектр крові (загальний холестерин, бета-ліпопротеїни, ліпопротеїни низької та високої щільності, триацилгліцерини).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням електронних чотирьохклітинних таблиць 2×2, статистичних програм SPSS 13.0. Окрім критерію t-Стюдента та величини «p», обчислювали також відношення шансів (Odds ratio, OR), 95% індекс конфіденційності (CI), редукцію абсолютного ризику (ARR) та число пацієнтів, котрих необхідно лікувати для попередження одного несприятливого наслідку (NNT).

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1. представлені показники синдрому судинного старіння у хворих, котрі отримували антигіпертензивну терапію ≤3 (n=60) і ≥5 років (n=65).

З табл. 1. і рис. 1. видно, що в обстежених хворих значення ІЖА і ТІМК у порівнянні із показниками здорових людей суттєво збільшуються. У хворих з 3-річним стажем антигіпертензивної терапії ІЖА збільшився на 51,6% (p<0,001), а у хворих з 5-річним стажем – на 61,7% (p<0,05). ПАТ збільшився, відповідно, на 34,3% (p<0,001) і 38,8% (p<0,05), а ТІМК – на 8,7% (p<0,05) та 23,8% (p<0,05).

ПСШК у обстежених хворих виявилась, відповідно, на 12,8% (p<0,05) і 15,1% (p<0,05) вищою, ніж у здорових людей.

Із плином тривалості антигіпертензивної терапії зменшувалась ЕЗВД. На 80,5% нижче норми вона виявилась у хворих із 3-річним анамнезом антигіпертензивної терапії і майже на 74,7% - у хворих із 5-річним анамнезом антигіпертензивної терапії (p<0,001). ЕНВД виявилася на 40,3% (p<0,001) нижче норми за 3-річної тривалості антигіпертензивної терапії і на 48,2% (p<0,001) – за 5 -річного лікування гіпертензії (табл.3.3).

В обстежених хворих суттєво відрізнявся рівень ендотелінемії (рис. 2): при нормі 6,98±1,70 пг/мл він склав 16,71±3,38 пг/мл (p<0,05) в осіб із 3 - річною тривалістю антигіпертензивної терапії і 20,40±3,36 пг/мл (p<0,05) – в

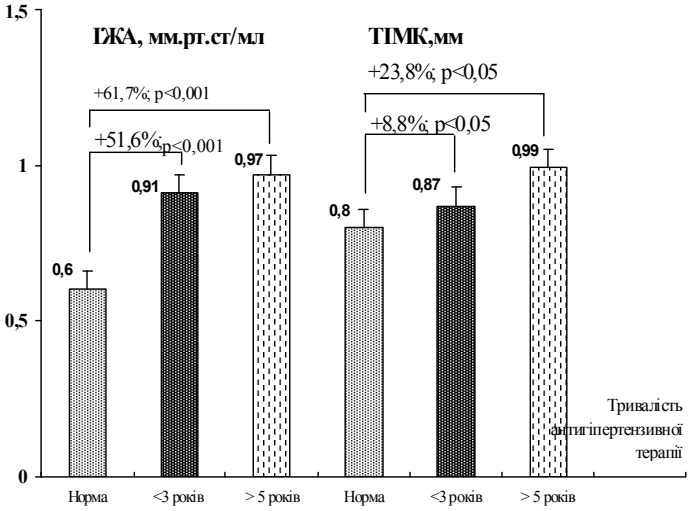

Рис. 1. Показники індексу жорсткості аорти (ІЖА) та товщини інтимо-медійного комплексу (ТІМК) залежно від тривалості антигіпертензивної терапії

осіб з 5 - річним анамнезом такого лікування (p<0,05).

Таким чином, динаміка ЕЗВД, ЕНВД і рівня ендотелінемії наочно демонструє, що зі збільшенням тривалості лікування посилюється ендотеліальна дисфункція як важлива складова синдрому судинного старіння. Очевидно, така динаміка є результатом зменшення утворення ендотелієм судин ендотелій - релаксуючого фактора (NO), яка з плином часу, незважаючи на застосування антигіпертензивних засобів, прогресує.

На рис.3 представлена динаміка відношення шансів (OR) за показниками синдрому судинного старіння залежно від тривалості антигіпертензивної терапії. Проаналізовано 5 показників, які найбільш повно характеризують синдром судинного старіння. Із рис. 3 видно, що OR для всіх показників > 1. Це означає, що шанс несприятливого впливу зі збільшенням тривалості антигіпертензивної терапії достовірно зростає.

З рис. 3 також видно, що більшість показників синдрому судинного старіння (ІЖА, ПАТ, ПСШК, ЕТ-1) відхиляються від 1, що вказує на прогресування прогностичної негативної тенденції, незважаючи на лікування. Така динаміка підтверджує ідею необхідності потенціювання тривалої антигіпертензивної терапії, що застосовується сьогодні згідно з реко-

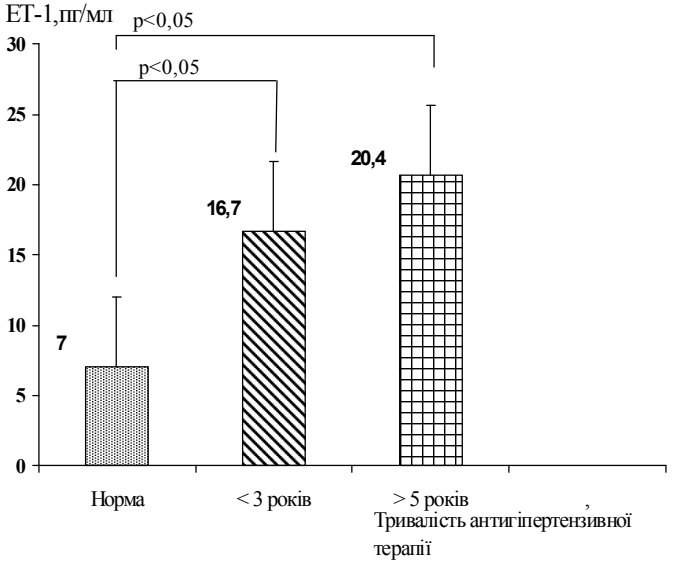

Рис. 2. Показники рівня ендотелінемії залежно від тривалості антигіпертензивної терапії

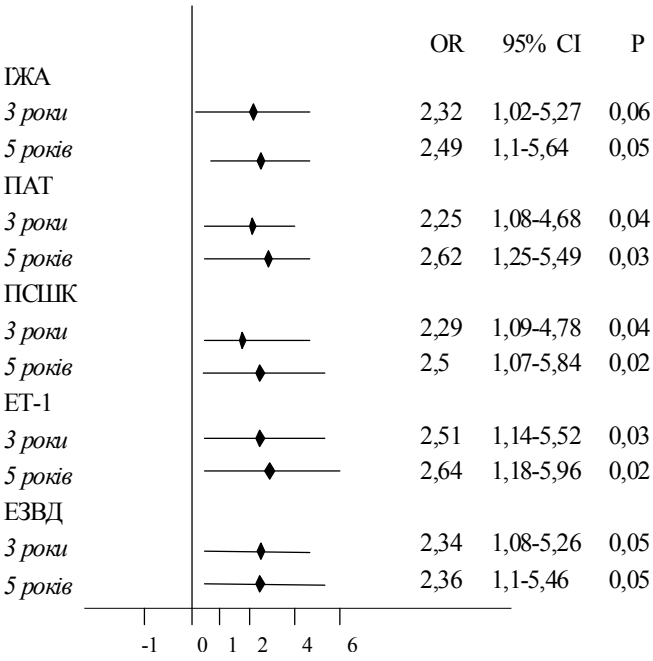

Рис.3. Динаміка відношення шансів за показниками синдрому судинного старіння залежно від тривалості антигіпертензивної терапії

Примітка: ІЖА – індекс жорсткості аорти (мм.рт.ст/мл); ПАТ – пульсовий артеріальний тиск (мм.рт.ст); (см/с) ЕТ-1 – ендотелін–1 (пг/мл); ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація (Δ%). ПСШК– пікова систолічна швидкість кровоплину в спокої (см/с)

мендаціями XII та XIII Конгресу кардіологів України (2011, 2012) та рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів (2012).

Із наведених даних на рис.1-3 і табл. 1 випливає, що в умовах навіть ефективної тривалої антигіпертензивної терапії пружно - еластичні властивості артерій та ендотеліальна дисфункція погіршуються, внаслідок чого й розвивається синдром судинного старіння.

Із метою з'ясування наявності / відсутності зв'язку між ІЖА та іншими показниками синдрому судинного старіння проведено кореляційний аналіз за Pearson, згідно з яким у хворих із трьохрічним анамнезом базової антигіпертензивної терапії існує прямий сильний кореляційний зв'язок між ІЖА та ЕТ-1 (r_{xy}=0,91±0,07; p<0,001), прямий середньої сили між ІЖА і ПАТ (r_{xy}=0,65±0,25; p<0,01) і зворотний сильний між ІЖА і ЕЗВД (r_{xy}=-0,71±0,25; p<0,01). У хворих з ≥п'ятирічним анамнезом антигіпертензивної терапії цей зв'язок утримується, а за деякими параметрами навіть посилюється. Так, наприклад, у хворих з п'ятирічним анамнезом базової антигіпертензивної терапії коефіцієнт r_{xy} між ІЖА і ПАТ збільшився до 0,80±0,21 проти 0,71±0,25 (p<0,01) у хворих з трьохрічним анамнезом антигіпертензивної терапії, що підтверджує висновок про прогресуюче зниження пружно – еластичних властивостей артерій, незважаючи на тривале ефективне антигіпертензивне лікування хворих на АГ з точки зору контролю цільового рівня АТ.

Таблиця 2. Показники ліпідного спектру крові у обстежених хворих на артеріальну гіпертензію з різною тривалістю антигіпертензивної терапії (M±m)

Показник, Од. виміру	Здорові (n=20)	Хворі на АГ з тривалістю антигіпертензивної терапії:	
		≤3 років (n=60)	≥5 років (n=65)
ЗХС, ммоль/л; Δ%; p	4,2±0,15	5,3±0,18 <0,05	5,41±0,16 +2,1 <0,05
ТГ, ммоль/л; Δ%; p	0,88±0,12	1,36±0,14 <0,05	1,40±0,12 +2,9 <0,05
ХСЛПВЩ, ммоль/л; Δ%	1,15±0,04	0,99±0,06 <0,001	0,98±0,04 -1,0 <0,05
ХСЛПНЩ, ммоль/л; Δ%; p	2,5±0,22	3,40±0,23 <0,001	3,60±0,19 +5,9 <0,001

Примітки: p- достовірність різниці даних у порівнянні зі здоровими; Δ - різниця показника у відсотках у порівнянні з величинами до лікування %

Аналіз показників ліпідного спектру крові у хворих на АГ (табл. 2) дав можливість з'ясувати, що у хворих обох груп значно підвищеними, порівняно зі здоровими особами виявились рівні ЗХС і ТГ, вміст яких у сироватці крові у хворих на АГ із тривалістю антигіпертензивної терапії до трьох років складав відповідно 5,30±0,18 ммоль/л і 1,36±0,14 ммоль/л p<0,05; p<0,05), у групі хворих на АГ з тривалістю антигіпертензивної терапії довше п'яти років вони ще більше підвищувалися і склали, відповідно 5,41±0,16 ммоль/л і 1,40±0,12 ммоль/л (p<0,05; p<0,05).

Вірогідно підвищеним був також рівень атерогенної фракції ХС ЛПНЩ – до 3,40±0,23 ммоль/л у групі хворих із тривалістю антигіпертензивної терапії до трьох років і до 3,60±0,19 ммоль/л - у хворих із АГ з тривалістю антигіпертензивною терапією довше п'яти років при 2,5±0,22 ммоль/л у здорових (p<0,05).

Водночас у хворих на АГ з тривалістю антигіпертензивної терапії довше п'яти років констатовано значне зниження вмісту ХС ЛПВЩ: концентрація його в сироватці крові була рівною 0,98±0,04 ммоль/л, у здорових людей – 2,9±0,04 ммоль/л (p<0,05).

Таким чином, динаміка показників ліпідного обміну (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ) погіршується паралельно з подовженням тривалості антигіпертензивної терапії.

Встановлений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом ЕТ-1 і ЗХС (r_{xy}=+0,51±0,07; p<0,05), ХС ЛПНЩ (r_{xy}=+0,48±0,07; p<0,05) та між ІЖА і ЗХС (r_{xy}=+0,59±0,06; p<0,05) вказує на супутній розвиток атеросклерозу при синдромі раннього старіння.

Висновки

1. Синдром раннього судинного старіння розвивається і прогресує паралельно з дисліпідемією.
2. Існує кореляційний зв'язок між показниками EVA – синдрому (індекс жорсткості аорти, швидкість поширення пульсової хвилі, ендотелін-1, ендотелійзалежна вазодилатація) та атерогенними ліпідами.
3. Тривала антигіпертензивна терапія (≥5 років) може посилювати прогресування EVA – синдрому.

Перспектива подальших досліджень

Дослідження інтенсивності кальцинозу судинної стінки за допомогою визначення кальцієвого комплексу.

Література

1. Нильсон П. Синдром раннего сосудистого старения – как его правильно определить? / П. Нильсон // Артериальная гипертензия. - 2010. - №4(12). - С.68-71.
2. Сіренко Ю.М. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (Результати 5-річного ретроспективного спостереження) / Ю.М.Сіренко, Г.Д.Радченко, С.М.Кушнір // Артеріальна гіпертензія. – 2009. - №2(4). - С.25-58.
3. Nilson P.M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome (review) / P.M. Nilson , L. Lurbe, S. Laurent // J.Hypertension. - 2008. - V.26. - P.1049-1057.
4. Nilson P.M. Intrudiction to Mini-symposium on developmental origins of adult disease / P.M. Nilson, A. Holmdng // J. Internal. Med. – 2007.- V.261.- P.410-411.
5. Ehret G.B. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies / G.B. Ehret, P.B. Munroe, K.M. Rice // Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and

cardiovascular disease risk. – *Nature.* - 2011. – V.478. – P.103-109.

6. Schmieder R.E. ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension / R.E. Schmieder, J. Redon, G. Grassi // *J Hypertens.* - 2012. – V.30. – P. 837-841.

7. Van Bortel L. M. Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L.M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie // *J Hypertens.* – 2012. - V. 30. – P. 445-448.

8. Tarnoki A.D. Heritability of central blood pressure and arterial stiffness: a twin study / A.D. Tarnoki, D.L. Tarnoki, M.A. Stazi, E. Medda // *J Hypertens*. – 2012. – V.30. – P. 1564-1571.

Юсыпчук У.В., Галюк Н.М., Федорченко М.В., Яворський М.И.

Особенности нарушения упруго-эластичных свойств артерий и липидного спектра крови у больных АГ II степени

Резюме:. Анализ клинико-функциональных характеристик АГ II степени был проведен на основе обследования 125 больных АГ, которые находились на лечении в Ивано-Франковском областном клиническом кардиологическом диспансере. Изучали особенности течения АГ у больных с ≤3 - летним анамнезом антигипертензивной терапии (60 человек) и у больных с ≥5-летним анамнезом такого же лечения (65 человек). Синдром раннего сосудистого старения (Early Vascular Aging - EVA-syndrome) у больных с гипертензивной болезнью, несмотря на лечение современными антигипертензивными препаратами, прогрессирует. Длительная антигипертензивная терапия, кроме способности контролировать гипертензию, может вызвать и негативные эффекты, в основе которых является ухудшение упруго-эластичных свойств артерий и липидного спектра крови, что указывает на целесообразность применения терапии потенцирования при назначении антигипертензивных средств у больных АГ.

Ключевые слова: раннее сосудистое старение, атеросклероз, артериальная гипертензия, длительная антигипертензивная терапия.

U.V. Yusypchuk, N.M. Galyuk, M.V. Fedorchenko, M.I. Yavorskiy

Peculiarities of Abnormalities of Elastic-Elastic Properties of Arteries and Blood Lipid Spectrum in Patients with Second Degree Hypertension

Summary. Analysis of clinical and functional characteristics of hypertension of second degree was determined on the basis of 125 examined patients with hypertension who were treated in the Ivano-Frankivsk regional clinical cardiology clinic. We studied the peculiarities of hypertension in patients with ≤3 - year history of antihypertensive therapy (60) and in patients with ≥5-year history of the same treatment (65 people). Syndrome of early vascular aging (Early Vascular Aging - EVA-syndrome) in patients with hypertensive disease, despite medical treatment with antihypertensive drugs, continue to progresses. Long-term antihypertensive therapy can cause negative effects, which are based is worsening elastic-elastic properties of arteries and blood lipid spectrum, indicating the feasibility of potentiation therapy when prescribing antihypertensive drugs in hypertensive patients.

Keywords: early vascular aging, atherosclerosis, hypertension, prolonged antihypertensive therapy.

Надійшла 18.02.2013 року.