

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ПРЕДИКТОР ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Беляева И.Г., Смакаева Э.Р., Грицаенко Г.А., Мингазетдинова Л.Н.
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа.

Резюме

Изучены особенности функции эндотелия, факторы метаболизма – такие как инсулинорезистентность, дислипидемия у 67 больных с артериальной гипертонией в сочетании с ожирением. Проведенные исследования показали, что у больных с артериальной гипертонией при наличии метаболических нарушений высоко значимо отмечается снижение эндотелий – зависимой вазодилатации, нарастание микроальбуминурии в суточной моче, фактора Виллебранда, что определяет развитие эндотелиальной дисфункции. Маркерами нарушения функции эндотелия у больных артериальной гипертонией становятся метаболические факторы – инсулинорезистентность и высокий уровень артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертония, инсулинорезистентность, функция эндотелия.

Кардиометаболический синдром объединяет метаболические, почечные, кардиоваскулярные факторы патогенеза и субклинические состояния, включающие инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, эндотелиальную дисфункцию, дислипидемию, артериальную гипертонию, висцеральное ожирение, а также микроальбуминурию, гипертрофию левого желудочка.

Взаимодействие метаболических и сосудистых нарушений увеличивает риск общей смертности, почечной дисфункции и кардиоваскулярных осложнений, как показано в работе Барсукова [1], где получены данные анализа архивного материала более 1000 историй болезни пациентов с артериальной гипертонией (АГ), где индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² имели 45,4%, уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л – 27%, а сочетание этих признаков – 13,1% больных.

Инсулинорезистентность (ИР) играет ключевую роль не только в развитии метаболического синдрома, но становится фактором патогенеза при ожирении, АГ, дислипидемии, сахарном диабете, а взаимосвязь АГ с ИР считается установленной [6,7]. Жировая ткань может быть вовлечена в развитие повышенной метаболической восприимчивости и индуцирует ряд неблагоприятных сердечно-сосудистых реакций, определяя кардиометаболический синдром [8]. Таким образом, инсулинорезистентность, ожирение и АГ тесно взаимосвязаны, а модификация метаболических факторов риска становится основным в лечении пациентов с кардиометаболическим синдромом. Однако, не до конца разрешены вопросы, какие сердечно-сосудистые и метаболические факторы являются более важными, учитывая пандемический характер метаболических нарушений в современной популяции.

Целью настоящей работы явилась оценка роли метаболических факторов в ремоделировании сердца и их влияние на функциональное состояние эндотелия у больных с артериальной гипертонией.

Материал и методы

В исследование были включены 67 пациентов (59 женщин и 8 мужчин) с АГ в сочетании с ожирением. Средний возраст пациентов на момент обследования составил – $50,34 \pm 4,21$ года. Из них была выделена группа больных АГ с ИР – 31 человек (46,3 %). У всех больных был абдоминальный тип ожирения (индекс массы тела ИТР ≥ 30 кг/м²). Длительность заболевания АГ до включения в исследование – $7,68 \pm 1,96$ года.

Группу контроля составили относительно здоровые женщины-доноры – 18 человек (средний возраст – $49,64 \pm 6,18$ года).

Всем больным определяли артериальное давление путем суточного мониторирования (СМАД), концентрацию глюкозы натощак и после 2 часовой нагрузки 75 г глюкозы, иммунореактивный инсулин в сыворотке крови (ИРИ) натощак и после нагрузки (ИРИ – 2) с помощью стандартного набора “INSULIN RIA DS α 1600”, уровень липидов крови. Состояние эндотелия сосудов оценивали с помощью определения величины эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗДВ) плечевой артерии на ультразвуковом сканере “Vingmed CPM 800” линейным датчиком 5,5-7,5 МГц по методике D.Celermaajer в соавт. (1998), где за норму принималось увеличение диаметра плечевой артерии $> 10\%$. Кроме того, функция эндотелия изучалась путем определения микроальбуминурии (МА) в суточной моче (30-300 мг/сутки), фактора Виллебранда (ФВ).

Ремоделирование сердца изучали путем эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) на ультразвуковом аппарате “Aloka-SSD 630” по стандартной методике в М- и В- режиме. Исследовали показатели центральной гемодинамики, толщину задней стенки, вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекс (ИММЛЖ), трансмитральный кровоток: максимальную скорость в период раннего наполнения (V_e), в фазу позднего наполнения (V_a),

Таблица 1

Показатели уровня артериального давления и гемодинамики у больных артериальной гипертензией с ожирением

Показатели	Контроль n=18	Артериальная гипертензия	
		1 группа n=36	2 группа n=31
САД ср., мм рт.ст.	119,8 ± 1,43	165,6 ± 3,81	173,7 ± 3,85
ДАД ср., мм рт.ст.	76,2 ± 0,42	92,8 ± 1,30	98,3 ± 2,8
СНС + САД %	16,4 ± 0,77	10,08 ± 1,04*	7,18 ± 3,2*
СНС + ДАД, %	10,16 ± 3,4	7,28 ± 1,04*	6,89 ± 1,38*
ВАД с САД ср.мм рт.ст.	10,12 ± 0,71	19,08 ± 0,22*	20,10 ± 0,35*
ВАД ДАД ср., мм рт.ст.	8,63 ± 0,82	11,47 ± 1,42*	14,82 ± 1,63*
ИВ САД ср., %	15,11 ± 1,69	43,62 ± 7,46*	48,41 ± 7,81*
ИВ ДАД ср., %	18,10 ± 5,38	46,18 ± 3,86*	49,18 ± 4,12*
ИММ ЛЖ, г/м ²	75,68 ± 1,38	76,98 ± 1,27	77,16 ± 0,98
ТЗСЛЖ, см	1,08 ± 0,02	1,15 ± 0,01	1,20 ± 0,04
ФВ, %	63,17 ± 0,28	58,0 ± 0,94	56,1 ± 0,67
% ds	29,84 ± 0,26	27,15 ± 0,41	26,18 ± 0,32*
ОПСС, дин., с	2226,78 ± 32,96	2408,66 ± 32,16	2496,30 ± 32,64*

Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой.

их соотношение, время изоволюмического расслабления (IVRT) левого желудочка.

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютера с использованием прикладных программ "Statistica version 6.0".

Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок и парных измерений; анализ корреляционных связей между показателями выполняли по методу Спирмана и Пирсона.

Результаты и обсуждение

Средние значения уровня артериального давления составили у больных только с АГ с ожирением (1 группа) – 165,6 ± 3,81 мм рт.ст. для систолического (САД) и 92,8 ± 1,30 мм рт.ст. для диастолического давления (ДАД), но были выше у больных АГ с ИР – 173,7 ± 3,85 и 98,3 ± 2,0 мм рт.ст. Такие же различия были получены по уровню давления в дневное и ночное время.

Выявлены определенные различия по степени снижения ночного давления (СНС) и оценке отклонения артериального давления (ИВ) (табл.1).

Установлено, что у больных с ожирением значительно увеличивается ВАД САД и ВАД ДАД, доля повышения САД за сутки (ИВ) при среднем давлении возросла в 1 группе для САД в 2,6 раза, во 2 группе – в 3,2 раза от контрольных величин (p<0,01). Абдоминальное ожирение повышает значимо вариабельность САД и ДАД, при этом снижая степень ночного давления (СНС). Фракция выброса (ФВ) хотя и не выходила за пределы нормальных величин, но у больных АГ с ИР была снижена на 12,5%, а общее периферическое сопротивление (ОПСС) повысилось на 12,2% по сравнению с контрольными значениями. Отмечена тенденция к снижению диастолической функции левого желудочка, значимым была скорость позднего наполнения (50,28 ± 2,31 м/с и 81,10 ± 7,84 м/с соответственно групп при контроле -38,89 ± 8,43 м/с, p <

0,05).

Структурно-геометрический показатель (КДО/ММЛЖ) значимо увеличивался также у больных АГ с ИР (0,62 ± 0,03 при контроле 0,53 ± 0,02; p < 0,05), хотя тенденция отмечена и в 1 группе. Эти изменения указывают на формирование концентрического типа гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у больных АГ с ожирением при сохраненной систолической функции.

Корреляционный анализ выявил зависимость между ММЛЖ и сердечным выбросом (r = 0,479, p = 0,048), отмечена связь между САД и ударным объемом (r = 0,431; p = 0,05) и скоростью изгнания (r = 0,452; p = 0,01), что свидетельствует об отрицательном влиянии повышения САД на сократимость левого желудочка у больных АГ с ожирением. Отмечено нарушение уровня липидов, а высоко значимо повышались уровни триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) при АГ в сочетании с ИР (2,42 ± 0,19 ммоль/л и 4,03 ± 0,19 ммоль/л, при контроле -1,34 ± 0,04 ммоль/л и 2,36 ± 0,09 ммоль/л; p < 0,01).

Среднее значение ЭЗВД плечевой артерии у больных АГ было достоверно ниже, чем аналогичный показатель здоровых женщин. Прирост диаметра плечевой артерии в 1 группе составил 8,34 ± 0,25 %, во 2 группе – 6,95 ± 0,17 % (контроль 14,3 ± 0,24 %, p = 0,028), что отражает современные представления о патогенетической роли дисфункции эндотелия сосудов в развитии АГ (табл.2).

У больных с ожирением суточная экскреция белка (> 25 г/л) выявлена у 34,2 %, а при наличии ИР количество больных увеличилось до 42,8 %, т. е. почти у половины обследованных пациентов (p < 0,01), параллельно нарастало и количество выделенного альбумина (61,23 ± 15,5 г/л и 83,2 ± 19,6 г/л соответственно). Наряду с микроальбуминурией у пациентов с метаболическими нарушениями отмечались опре-

Таблица 2

Эндотелиальная дилатация плечевой артерии, фактор Виллебранда и микроальбуминурия у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями

Показатели	Контроль n = 18	1 группа n = 34	2 группа n = 30
ЭЗВД, %	14,3 ± 0,24	8,34 ± 0,25 *	6,95 ± 0,17 *
ФВ, %	85,80 ± 1,68	119,38 ± 4,57 *	127,54 ± 6,89 *
суточная экскреция белка, г/л	24,84 ± 18,3	61,23 ± 15,5 *	83,2 ± 19,6 *
% больных МА	10,0	34,2 *	42,8 *
Фактор Виллебранда	85,80 ± 1,68	119,38 ± 4,57	127,54 ± 6,89

деленные нарушения функции почек. Отмечена тенденция к нарастанию креатинина (КК) до 132,3 - 127,7 ммоль/л, а количество больных с повышенным креатинином во 2 группе возросло до 27,3 %. Выросло число больных, где скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была < 60 мл/мин (21,4 %). Повышенный уровень КК, снижение функционального состояния клубочкового аппарата определили более глубокие изменения функционального состояния почек при наличии ИР у больных АГ.

Для уточнения влияния уровня артериального давления на функциональное состояние почек были изучены некоторые параметры в зависимости от уровня артериального давления (табл.3).

Повышение уровня КК при III степени АГ отмечено у 27,8%, при II степени АД – у 24,3 %. Среди пациентов с III степенью АГ так же чаще обнаружено снижение СКФ по сравнению с больными АГ I степени (23,6%, p < 0,05). Во всех группах больных определена суточная экскреция альбумина, однако у больных 3 группы она превышала показатели нормальных величин в 3 раза и в 2 раза 1 группы больных (p < 0,05). Самый большой процент больных с МА обнаружен в 3 группе (III степень АГ) – 48,6 % против 2 группы – 21,3 %.

Персистирующая микроальбуминурия является одним из ранних признаков эндотелиальной дисфункции, где МА становится маркером поражения почек и независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждается корреляционной связью с ГЛЖ (r = 0.468, p = 0,036).

В целом, у больных АГ с метаболическими факторами выявлены умеренные нарушения азотвыделительной функции почек и микроальбуминурия в суточной моче. Высокие уровни артериального давления, ожирение с ИР одинаково часто приводят к ухудшению функционального состояния почек, где МА становится показателем нарушения функции эндотелия и предиктором прогрессирования заболевания с неблагоприятным прогнозом. У больных АГ с метаболическими нарушениями как инсулинорезистентность МА сочетается с ремоделированием сердца независимо от уровня артериального давления, что требует оптимизации лечения такой категории больных. Это подтверждает гипотезу, что МА становятся ранним маркером повреждения сосудов и отражает наличие общего сосудистого поражения.

В группе больных АГ с ожирением фактор Виллебранда (ФВ) был значимо выше и составил 119,38 ± 4,57 % (при контроле 85,80 ± 1,68 %, p < 0,05), увеличился на 40 %. С развитием ИР этот показатель достиг 127,54 ± 6,89 %, т. е. повысился на 49,4 % (p < 0,01) по сравнению с группой контроля и на 10,6% по сравнению с больными 1 группы.

Увеличенная функциональная активность ФВ представляет высокую готовность больных АГ в обеспечении адгезии тромбоцитов и свидетельствует о высоком уровне тромбогенного риска.

Обнаружена значимая корреляционная связь ФВ с ИРИ (r = 0,48; p = 0,038). Кроме того ФВ возрастал у больных АГ с повышением уровня триглицеридов. Так, у больных с ТГ < 1,7 ммоль/л ФВ составил

Таблица 3

Показатели функции почек у больных артериальной гипертензией в зависимости от уровня артериального давления

Показатели степень	Повышения АД	КК	СКФ	МА
		n = 6	108,0 ± 3,5	97,2 ± 8,25
n = 37	II степень (2)	121,7 ± 6,08	81,0 ± 9,12	71,20 ± 21,6
n = 20	III степень (3)	134,6 ± 5,87	74,6 ± 8,16	106,84 ± 38,03
p ₁ – 2		0,468	0,326	0,146
p ₁ – 3		0,156	0,046	0,028

для 1 группы $113,60 \pm 6,34 \%$, для 2 – $118,64 \pm 5,86 \%$, при повышении уровня ТГ $> 1,7$ ммоль/л эти показатели увеличились до $119,51 \pm 4,98 \%$ и $132,6 \pm 7,12 \%$ соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, полученные нами увеличение уровня фактора Виллебранда у больных АГ может расцениваться как показатель эндотелиальной дисфункции, возрастающий при развитии ожирения, ИР и гипертриглицеридемии. Реакция артерий на фоне реактивной гиперемии обратно коррелировала с ИР ($r = -0,39$; $p = 0,007$). Связь между основными показателями липидов крови и наличием нарушений в эндотелии зависимой релаксации артерии оказалась средней силы ($p = 0,048$).

В целом, АГ в сочетании с ожирением и ИР приводит к развитию эндотелиальной дисфункции с преобладанием вазоконстрикторных реакций в виде повышения сосудистого тонуса. Повреждение эндотелия сосудов запускает реакцию агрегации с увеличением ФВ и МА,

что, вероятно, связано с истощением компенсаторной способности эндотелия к дилатации. Полученные данные подчеркивают самостоятельную роль гиперинсулинемии в развитии сосудистых изменений.

Выводы

1. Сравнительный анализ сосудистых изменений с параметрами вазодилатирующей функции эндотелия на этапах взаимосвязи метаболических нарушений у больных артериальной гипертензией позволяет предполагать избирательность поражения органов-мишеней, где основную роль играют инсулинорезистентность, дислипидемия, повышение АГ.

2. Наличие микроальбуминурии свидетельствует о ранних поражениях функции эндотелия у больных артериальной гипертензией, появляются в доклинической стадии, которые зависят от наличия метаболических нарушений 4 степени повышения артериального давления.

Литература

1. Барсуков А.В. Кардиометаболический синдром: насколько важна в реальной практике активная PPAR α рецепторов? // Артериальная гипертензия. - 2008; 14(2): 116-124.
2. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // РМЖ-2001; 9(2): 67-72.
3. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.И. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности // Русск.мед.журнал – 2002; 2: 69-72.
4. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Т.Н. и др. Состояние эндотелий – зависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемой с помощью ультразвука высокого разрежения Кардиометаболический риск и современные подходы к его коррекции // Кардиология. – 2008; 16(II): 1576 – 1579.
5. Ferranini E., Natoli A. Essential hypertension, metabolic disorders and insulin resistance // Amer. Heart J. – 1997; 121 (4): 1274 – 1282.
6. Sowers I.R., Frolich E.D. Insulin resistance and hypertension // Am.I.Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004; 286 (1): 597-1602.
7. Whaley – Connell A., Pavey B.S., Claudhary K. et. al. Penin – angiotensinaldosterone system intervention in the cardiometabolic syndrome and cardio-renal protection // Iher.Adv.Cardiovascular. Dis, – 2007; 1(1): 27-35.

Abstract

The features of endothelial function and metabolic factors, such as insulin resistance and dyslipidaemia, were studied in 67 patients with arterial hypertension (AH) and obesity. It has been shown previously that in AH patients with metabolic disturbances, decreased endothelium-dependent vasodilatation, increased microalbuminuria, and elevated von Willebrand factor levels could facilitate the development and progression of endothelial dysfunction. Metabolic factors, such as insulin resistance and high blood pressure, become the markers of endothelial dysfunction in AH patients.

Key words: Arterial hypertension, insulin resistance, endothelial function.

Поступила 18/01 – 2011