

УДК 616.12-008.331.1+
616-056.29+616-008.9+
611.018.74-085

А. В. НЕЛИДОВА
С. С. БУНОВА
В. А. ОСТАПЕНКО
Е. Г. АНУФРИЕВА

Омская государственная
медицинская академия

Городская клиническая
больница № 4, г. Омск

ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА

В исследовании приняли участие пациенты, страдающие гипертонической болезнью I–II стадий, 1–3 групп риска, с повышенной массой тела. Исследование продемонстрировало, что у больных гипертонической болезнью с повышенной массой тела в 68 % случаев обнаруживается увеличение уровня лептина сыворотки крови, и его уровень имеет гендерную зависимость, а также ассоциируется с повышенным уровнем s-ICAM-1 в сыворотке крови, что свидетельствует об отрицательном влиянии лептина на эндотелий. На фоне добавления в схему гипотензивной терапии моксонидина в дозе 0,2 мг в сутки отмечается снижение уровня лептина сыворотки крови с одновременным снижением уровня s-ICAM-1.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, повышенная масса тела, лептин, s-ICAM-1.

В России 40 % населения страдает гипертонической болезнью (ГБ), и с возрастом распространенность данного заболевания увеличивается [1]. ГБ — это мультифакториальное заболевание с полигенным типом наследования. Одним из наиболее значимых факторов риска развития ГБ является повышенная масса тела, причем риск сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, мозгового инсульта) возрастает пропорционально увеличению индекса массы тела (ИМТ) [2]. По данным современных исследований метаболические нарушения выявляются у пациентов даже при наличии незначительно повышенной массы тела, когда ИМТ находится в пределах 25–29,9 кг/м² (ВОЗ) и данные нарушения оказывают отрицательное влияние в первую очередь на сердечно-сосудистую систему [1, 3].

В последнее время большая роль в патогенезе ГБ, ассоциированных с ней клинических состояний и в патогенезе клинических проявлений, связанных с повышенной массой тела, отводится сосудистому эндотелию. Сосудистый эндотелий является мишенью как для повышенного артериального давления, так и для метаболически активных веществ, образующихся при повышенной массе тела, поэтому данные пациенты требуют особого внимания и подбора индивидуальной антигипертензивной терапии [2, 4].

Цель исследования — оценка влияния агониста I₁-имидазолиновых рецепторов моксонидина на уровень лептина сыворотки крови и показатели дисфункции эндотелия у больных гипертонической болезнью с повышенной массой тела.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе МУЗ «Городская клиническая больница № 4» г. Омска и ГУЗОО «Областная клиническая больница» г. Омска. В исследовании принимали участие 97 пациентов среднего возраста ($47,7 \pm 7,4$ года), среди них 65 (67,0 %) женщин и 32 (33,0 %) мужчины. Диагноз «ГБ» был выставлен на предшествующих этапах амбулаторного и стационарного обследования согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [5].

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 30 до 60 лет; пациенты с ГБ I–II стадий, риск 1–3; наличие у пациента ИМТ более 25 кг/м²; постоянный прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) более 6 месяцев; нормальный уровень глюкозы крови натощак и нормальные показатели глюкозотолерантного теста; отсутствие у пациента острых или обострения хронических воспалительных заболеваний на начало исследования; согласие пациента участвовать в исследовании.

Критерии исключения: возраст моложе 30 лет и старше 60 лет; симптоматическая артериальная гипертензия; ГБ III стадии и (или) риск 4; ИМТ менее 25 кг/м²; использование гормональных контрацептивов женщинами; обострение хронических или появление острых воспалительных заболеваний в процессе исследования; нежелание пациента участвовать в исследовании.

Помимо стандартных методов обследования всем пациентам, включенным в исследование, проводился

расчет ИМТ по Кетле, расчет отношения окружности талии к окружности бедер [6], определение уровня лептина, инсулина, уровня молекул межклеточной адгезии (s-ICAM-1, s-VCAM-1) в сыворотке крови и уровня фактора Виллебранда в плазме крови с использованием стандартных коммерческих тест-систем.

Для определения степени выраженности дисфункции эндотелия использовалась проба с реактивной гиперемией по методике D. S. Celermayer с соавторами в модификации R. W. Stadler с соавторами [7]. По результатам пробы с реактивной гиперемией оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД), по результатам пробы с нитроглицерином (0,5 мг сублингвально) — эндотелий-независимую вазодилатацию (ЭНВД). Также оценивали индекс вазодилатации (ИВД) — это отношение прироста ЭЗВД к приросту ЭНВД [7].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Statistica 6.0 (русифицированная версия). Значимость результатов выражалась в виде $p=0,...$. Результаты считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

В исследовании участвовали 97 пациентов, страдающих ГБ I-II стадии, 1 — 3 группы риска, с ИМТ ≥ 25 кг/м²; в возрасте от 30 до 60 лет, средний возраст составил $47,7 \pm 7,4$ года, среди них 65 (67,0 %) женщин и 32 (33,0 %) мужчины. Средняя длительность ГБ составила $11,8 \pm 6,2$ года.

В результате проведенной антропометрии было выявлено 33,7 % пациентов с избыточной массой тела ($25 \leq \text{ИМТ} < 30$ кг/м²) и 66,3 % пациента с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30$ кг/м²). У всех пациентов, включенных в исследование, окружность талии (ОТ) превышала нормальные показатели и составила $104,75 \pm 8,7$ см у мужчин и $100,85 \pm 12,5$ см у женщин. Индекс ОТ/ОБ также был выше нормы (муж. $1,03 \pm 0,14$; жен. $0,96 \pm 0,15$).

По результатам пробы с реактивной гиперемией показатели ЭЗВД и ЭНВД у больных ГБ, включенных в исследование, были в пределах нормальных значений: ЭЗВД — Ме 19,5 % (P_{25} 14,0; P_{75} 27,0), ЭНВД — Ме 17,1 % (P_{25} 15,0; P_{75} 30,56), что свидетельствует о сохраненной выработке оксида азота (NO) в сосудистом эндотелии [7, 8]. Однако отмечалось снижение ИВД Ме 1,22 (P_{25} 0,7; P_{75} 1,48), что позволяет сделать вывод о снижении вазодилатационного резерва сосудов и ригидности сосудистой стенки. Полученные данные можно объяснить приемом пациентами препаратов из группы иАПФ, которые способствовали выработке NO эндотелиоцитами и нормализовали показатели ЭЗВД при проведении манжеточной пробы [9, 10]. Сниженные показатели индекса вазодилатации, видимо, связаны с сохраняющимся воспалением и развитием межклеточного фиброза в сосудистой стенке, что привело к увеличению ее жесткости [11 — 14].

Нормальные размеры комплекса «имтима-медиа» сосуда (Ме 0,5 (P_{25} 0,44; P_{75} 0,52) мм) позволяют предположить, что ремоделирование сосудов у исследуемых пациентов идет по эуτροφическому варианту, когда ремоделирование происходит путем сочетания клеточной пролиферации и апоптоза [15 — 17].

В начале исследования у всех пациентов были определены следующие лабораторные показатели: уровень лептина, инсулина и адгезивных молекул в сыворотке крови. При исследовании уровня гормонов в сыворотке крови выявлено, что у 68,04 % паци-

ентов уровень лептина превышал нормальные показатели (13,64 % мужчин и 86,36 % женщин), при ИМТ $33,89 \pm 4,96$ кг/м². Полученные данные свидетельствуют о влиянии гендерного фактора на уровень лептина сыворотки крови, у женщин уровень лептина был достоверно выше (Ме 73,89 (P_{25} 37,8; P_{75} 105,38) нг/мл), чем у мужчин (Ме 8,39 (P_{25} 5,46; P_{75} 12,92) нг/мл), ($z=5,428$; $p=0,000$). Таким образом, женщины более подвержены формированию гиперлептинемии и метаболическим нарушениям, связанным с ней.

Уровень инсулина сыворотки крови у пациентов, включенных в исследование, не превышал норму (Ме 11,94 (P_{25} 8,42; P_{75} 16,05) мМЕ/л). Отсутствие у пациентов, включенных в наше исследование, гиперинсулинемии и наличие у них нормальных показателей гликемического индекса не противоречит литературным данным и позволяет предположить, что инсулинорезистентность не является ведущим патогенетическим механизмом у данной категории пациентов [2].

Для выявления воспаления в сосудистой стенке, был определен уровень адгезивных молекул из семейства иммуноглобулинов в сыворотке крови — s-ICAM-1 и s-VCAM-1. Уровень s-ICAM-1 был значительно выше нормальных показателей и составил Ме 316,5 (P_{25} 249,0; P_{75} 398,2) нг/мл, а уровень s-VCAM-1 не превышал верхней границы нормы (Ме 43,05 (P_{25} 0,0; P_{75} 170,9) нг/мл). Так как повышение уровня s-VCAM-1 чаще регистрируется у пациентов, имеющих клинические проявления ишемической болезни сердца [13], то можно предположить, что s-ICAM-1 является более ранним маркером дисфункции эндотелия и воспаления в сосудистой стенке у больных ГБ I-II стадии, риск 1 — 3 с повышенной массой тела [14].

У пациентов, включенных в исследование, содержание фактора Виллебранда в плазме крови было в пределах нормы и составило Ме 0,573 (P_{25} 0,502; P_{75} 0,65) МЕ/мл, что указывает на отсутствие выраженного повреждения эндотелия у данных больных [18 — 19].

При корреляционном анализе взаимосвязей полученных данных выявлены следующие результаты: ИМТ и инсулин ($r_s=0,34$; $p=0,019$), ИМТ и лептин ($r_s=0,34$; $p=0,017$), ИМТ и s-ICAM-1 ($r_s=0,4$; $p=0,005$), лептин и инсулин ($r_s=0,31$; $p=0,035$), что свидетельствует об отрицательном метаболическом влиянии повышенной массы тела и лептина.

В связи с вышеперечисленным нам представляется патогенез дисфункции эндотелия у больных ГБ с повышенной массой тела при отсутствии инсулинорезистентности следующим образом (схема 1).

Для подтверждения выдвинутой гипотезы об отрицательном влиянии лептина на показатели дисфункции эндотелия было проведено простое, открытое, проспективное, сравнительное исследование. Основной задачей данного исследования являлась оценка влияния агониста I₁-имидазолиновых рецепторов моксонидина на уровень лептина сыворотки крови и показатели дисфункции эндотелия у больных ГБ с повышенной массой тела.

Для реализации поставленной задачи больные ГБ с повышенной массой тела и повышенным уровнем лептина сыворотки крови (66 человек) методом «конвертов» были разделены на две равные группы, сопоставимые по возрасту, полу, длительности ГБ и ИМТ ($p>0,05$). Средний возраст пациентов 1-й группы составил $48,1 \pm 5,2$ года, 2-й группы — $47,4 \pm 8,5$ лет, длительность ГБ у пациентов 1-й группы была $11,7 \pm 5,2$ года, 2-й группы — $11,9 \pm 6,4$ года, ИМТ пациентов 1-й группы $33,86 \pm 4,7$ кг/м², 2-й группы $34,1 \pm 4,9$ кг/м².



Схема 1.
Один из путей формирования дисфункции эндотелия
у больных гипертонической болезнью
с повышенной массой тела и гиперлептинемией

В 1-ю группу вошли 4 мужчины и 29 женщин, во 2-ю — 5 мужчин и 28 женщин.

Различия показателей уровня гормонов и уровня адгезивных молекул в группах на момент начала исследования были незначительны ($p > 0,05$) и составили для 1-й группы: лептин Ме 94,2 нг/мл, инсулин Ме 13,28 мМЕ/л, s-ICAM-1 Ме 324,3 нг/мл, для 2-й группы: лептин Ме 92,62 нг/мл, инсулин Ме 13,82 мМЕ/л, s-ICAM-1 Ме 325,82 нг/мл.

В 1-й группе была назначена медикаментозная терапия в виде эналаприла малеата в дозе 10 мг 2 раза в сутки. Во 2-й группе была назначена комбинированная терапия: эналаприла малеата в дозе 10 мг 2 раза в сутки и моксонидин в дозе 0,2 мг/сутки. Исследование длилось 12 недель. Из включенных в исследование больных ГБ с повышенной массой тела и гиперлептинемией через 2 недели выбыло трое больных: один — из-за отсутствия достижения целевого уровня АД, двое — вследствие проявления побочных эффектов (сухость во рту и слабость). Конечными точками исследования являлось изменение уровня лептина и s-ICAM-1 сыворотки крови, уровня офисного АД и ЧСС во время визита к врачу.

На фоне медикаментозной терапии в обеих группах был достигнут целевой уровень АД и ЧСС.

В конце периода наблюдения уровень лептина в 1-й группе составил Ме 93,62 (P_{25} 53,28; P_{75} 105,64) нг/мл, во 2-й группе — Ме 54,9 (P_{25} 37,3; P_{75} 74,8) нг/мл. Различия в группах статистически значимы ($z = 2,93$; $p = 0,003$). Значимость различий во второй группе (до и после лечения) проверена критерием Вилкоксона ($Z = 6,03$; $p = 0,000$). Полученные результаты во 2-й группе наглядно представлены на рис. 1. Также по окончании 12 недель в обеих группах был определен уровень s-ICAM-1 в сыворотке крови. В 1-й группе данный показатель составил Ме 312,6 (P_{25} 263,058; P_{75} 369,35) нг/мл, во 2-й группе — Ме 284,2 (P_{25} 215,7; P_{75} 325,8) нг/мл. Различия в группах статистически значимы ($z = 2,93$;

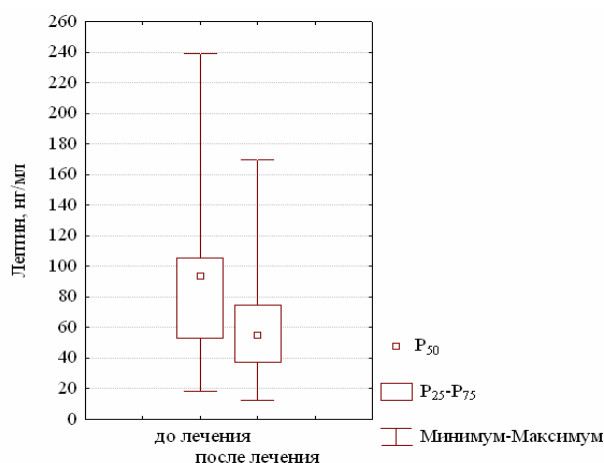


Рис. 1. Динамика показателей уровня лептина сыворотки крови у пациентов второй группы до и после трех месяцев лечения с добавлением моксонидина (0,2 мг/сутки)

$p = 0,003$). Значимость различий во второй группе (до и после лечения) проверена критерием Вилкоксона ($Z = 5,83$; $p = 0,000$). Графически данные представлены на рис. 2.

Таким образом, у больных ГБ с повышенной массой тела и гиперлептинемией антигипертензивная терапия с добавлением в схему моксонидина в дозе 0,2 мг/сутки привела к достоверному снижению уровня лептина и ICAM-1 сыворотки крови.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о комплексном положительном влиянии моксонидина на течение ГБ в целом, уменьшении негативного влияния гиперлептинемии и воспаления в сосудистом эндотелии. Применение препарата характеризуется незначительной частотой побочных эф-

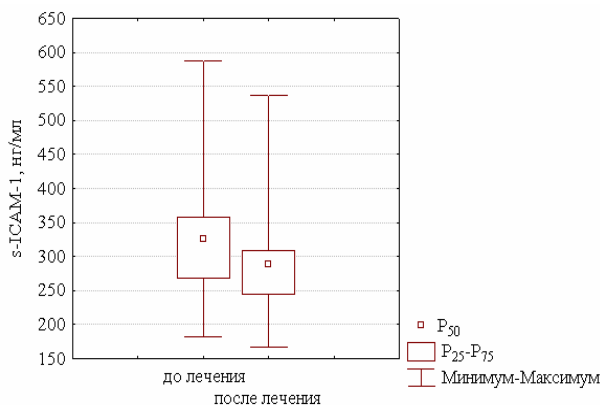


Рис. 2. Динамика показателей уровня s-ICAM-1 сыворотки крови у пациентов второй группы до и после трех месяцев лечения с добавлением моксонидина (0,2 мг/сутки)

фектов. Таким образом, применение моксонидина в комплексном лечении ГБ может быть рекомендовано для индивидуальной и дифференцированной терапии в лечении больных ГБ I—II стадии, риск 1—3 с повышенной массой тела и гиперлептинемией.

Выводы

1. У больных гипертонической болезнью I—II стадии, риск 1—3, постоянно принимающих ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, наиболее чувствительным методом диагностики дисфункции эндотелия является определение уровня s-ICAM-1.
2. Гиперлептинемия при отсутствии гиперинсулинемии и инсулинорезистентности оказывает отрицательное влияние на сосудистый эндотелий у больных гипертонической болезнью с повышенной массой тела.
3. Добавление к стандартной терапии агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов оправданно преимущественно у больных гипертонической болезнью I—II стадии, риск 1—3 с повышенной массой тела и исходной гиперлептинемией, что приводит не только к достоверному снижению уровня лептина в сыворотке крови, ассоциирующегося со снижением активности воспалительного процесса в сосудистом эндотелии, но и к снижению артериального давления.

Библиографический список

1. Распространенность артериальной гипертонии среди населения России / С. А. Шальнов [и др.] // Укрепление здоровья и профилактика заболеваний. — 2001. — № 2. — С. 3—7.
2. Чазова, И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. — М.: Медиа Медика, 2004. — 163 с.
3. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the normal weight range / W. C. Willett [et al.] // J. Am. Med. Assoc. — 1995. — Vol. 273. — P. 461—465.
4. Карпов, Р. С. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение / Р. С. Карпов, В. А. Дудко. — Томск: SST, 1998. — 656 с.
5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии: Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — М., 2004. — 18 с. — (Прил. к журналу).

6. Методическое пособие по методике антропометрических исследований / НИИ антропологии. — М., 1999. — 44 с.

7. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer [et al.] // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111—1115.

8. Impairment of flow-mediated vasodilatation in the brachial artery is related to angiographically documented artery disease / T. Neunteufl [et al.] // E. Heart J. — 1995. — Vol. 16, Abstr. Suppl (8). — P. 451—456.

9. Comparative study of ACE inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study) / T. J. Anderson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 35. — P. 60—66.

10. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента Квадроприла на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца с различными генотипами гена ангиотензин-превращающего фермента / О. А. Беркович [и др.] // Международный медицинский журнал. — 2003. — Т. 6, № 2. — С. 12—16.

11. Mombouli, J. V. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy / J. V. Mombouli, P. M. Vanhoutte // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1999. — Vol. 31. — P. 61—74.

12. Pasceri, V. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells / V. Pasceri, J. T. Willerson, E. T. H. Yeh // Circulation. — 2000. — Vol. 102, № 18. — P. 2165—2168.

13. Plasma soluble adhesion molecule and the progression of coronary atherosclerosis / H. Yamamoto [et al.] // Eur. Heart J. — 1997. — Vol. 18. — P. 48.

14. Ridker, P. M. Interleukin-6 and the risk of developing atherosclerotic disease / P. M. Ridker // Eur. Heart J. — 1998. — Vol. 19, № 8. — P. 1119—1121.

15. Apoptosis in vascular endothelial cells caused by serum deprivation, oxidative stress and transforming growth factor-beta / N. Hogg [et al.] // Endothelium. — 1999. — Vol. 7. — P. 35—49.

16. Molecular mechanisms of aortic wall remodeling in response to hypertension / C. Xu [et al.] // J. Vasc. Surg. — 2001. — Vol. 33. — P. 570—578.

17. Regulated overexpression of the Fas-associated Death Domain (FADD) protein in seeded vascular smooth muscle cells causes apoptosis followed by recruitment of macrophages / F. Schaub [et al.] // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 591—597.

18. Contribution of novel biomarkers to incident stable angina and acute coronary syndrome: the PRIME Study / J. P. Empena [et al.] // European Heart Journal. — 2008. — Vol. 29. — P. 1966—1974.

19. Mannucci, P. M. Von Willebrand factor. A marker of endothelial damage? / P. M. Mannucci // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1998. — Vol. 18. — P. 1359—1362.

НЕЛИДОВА Анастасия Владимировна, ассистент кафедры факультетской терапии Омской государственной медицинской академии.

БУНОВА Светлана Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Омской государственной медицинской академии.

ОСТАПЕНКО Владимир Артемьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Омской государственной медицинской академии.

АНУФРИЕВА Екатерина Геннадьевна, заведующая отделением функциональной диагностики Городской клинической больницы № 4.

Адрес для переписки: e-mail: 1976andrew@mail.ru

Статья поступила в редакцию 18.08.2010 г.

© А. В. Нелидова, С. С. Бунова, В. А. Остапенко, Е. Г. Ануфриева