

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ГЕОДИНАМІКИ І АКТИВНОСТІ ЕНДОТЕЛІЮ У ВІДПОВІДЬ НА ВЕЛОЕРГОМЕТРІЮ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

**В.О. Сірик**

Національний медичний університет імені акад. О.О. Богомольця, м. Київ

### РЕЗЮМЕ

Обстежено 104 хворих на артеріальну гіпертензію. Проводили оцінку стану хворого, клінічних критеріїв артеріальної гіпертензії, інтерлейкіну-8, ендотеліну-1, Е-селектину, велоергометрію, ЕКГ. Отримані результати оцінені статичними методами. Встановлено, що посилення ендотеліальної дисфункції у відповідь на велоергометрію пов'язане з розвитком патологічних змін в ендотелії, що настають при прогресуванні АГ. В якості критерію прогнозування подальшого розвитку АГ може бути обране зіставлення типів реакції гемодинаміки на фізичне навантаження з оцінкою активності ендотелію.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, ендотелін-1, дисфункція ендотелію, інтерлейкіни

Проблема ранньої діагностики та адекватної терапевтичної корекції артеріальної гіпертензії (АГ) є однією з провідних проблем сучасної кардіології. Незважаючи на досягнення останніх років у вивченні патогенезу АГ та розробці нових схем лікування, ця патологія залишається однією з найбільш розповсюджених причин захворюваності, інвалідизації та смертності в усьому світі [4].

Велика соціальна значимість і наявність важких ускладнень АГ потребує пошуку нових шляхів своєчасної діагностики та диференційованого застосування антигіпертензивних препаратів для обмеження поширеності і грізних ускладнень цього захворювання [2, 5]. Водночас багато аспектів механізмів виникнення і розвитку АГ до кінця не з'ясовані, особливо зміни імунного статусу, функціональної активності тромбоцитів і ендотелію, що потребує подальшого наукового пошуку [6, 10].

На сучасному етапі значна увага приділяється вивченню функцій ендотелію, тромбоцитів, системи гемостазу та імунного статусу при АГ [7, 12]. В останні часи ендотелію відводять головну роль в регуляції судинного тонуусу та гемостазу [15]. Перспективним у науковому аспекті є вивчення міжклітинних взаємовідносин ендотелія з клітинами крові. Ці співвідношення здійснюються за допомогою різних медіаторів [10, 11].

Порушення ендотелій-залежних реакцій сприяє збільшенню вазоконстрикції [9], зменшує локальний кровообіг і веде до активації тромбоцитів. При есенціальній гіпертензії судини демонструють знижену ендотелій-залежну реакцію на ацетилхолін, а ендотелій-незалежні реакції при цьому не змінюються.

Спершу дисфункцію ендотелію (ЕД) розглядали як один з найважливіших факторів ризику виникнення гострих коронарних син-

дромів й атеросклерозу. На сьогодні стало відомо, що формування АГ поєднане не тільки з втратою адекватного контролю за станом судинного тонуусу, але й асоціюється з порушенням релаксаційних властивостей ендотелію.

В 90-х роках суттєво змінилося уявлення про природу й характер ЕД і її ролі у формуванні багатьох серцево-судинних захворювань [13]. У якості поверхні розподілу середовищ між кров'ю і судинною стінкою, ендотелій відіграє важливу роль у передачі сигналів різних нейрогуморальних систем на субендотеліальні структури. Окрім цього, ендотелій забезпечує динамічну рівновагу між вазодилатуючими і вазоконстрикторними факторами, регулює ріст і проліферацію субендотеліальних кліткових і некліткових структур, а також впливає на судинну проникність [8]. ЕД безпосередньо пов'язана з порушенням рівноваги медіаторів, які забезпечують регуляцію судинного тонуусу [14]: ендогенними факторами судинної релаксації (NO, натрієуретичний пептид типу C) і констрикції (ендотелін-1, простагландин F2a). У якості основних причин формування ЕД розглядають АГ, цукровий діабет, гіперліпідемію, генетичні дефекти й ішемічно-реперфузійні ураження ендотелію.

Виходячи з вищевикладеного, дослідження функцій ендотелію, системи гемостазу та системи тромбоцитів, особливо у хворих на помірну АГ, мають велике значення для розуміння патогенетичних аспектів захворювання, тому що вивчення питань порушення регуляції гемостазу, що включає взаємодії судинної стінки з тромбоцитами та плазменними ферментними системами, дозволить поглибити розуміння цих механізмів [11], а також дає можливість розробити ефективну систему засобів по ранній діагностиці та вторинній профілактиці тромбогенних по-

рушень при АГ, що сприяє зниженню цих ускладнень [1, 3]. Вищенаведені факти обґрунтовано доводять актуальність вивчення механізмів регуляції гемостазу та функцій міжклітинних медіаторів у хворих на АГ.

Визначення функціональних властивостей тромбоцитів і ендотелію, також гемодинамічних показників в динаміці проведення навантажувальних тестів у осіб в період становлення АГ, при транзиторних підвищеннях АТ, дозволять клініцисту об'єктивувати прогноз перебігу захворювання, переходу від пограничних станів до формування саме АГ [12].

Метою дослідження стало вивчення динаміки показників гемодиміки і активності ендотелію у відповідь на ВЕМ у хворих на АГ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були 104 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). Хворих було досліджено амбулаторно на базі поліклініки №1 м. Києва. Серед них 66 чоловіків (63,5%) і 38 жінок (36,5%) у віці від 35 до 68 років. Середній вік обстежених становив  $50,2 \pm 4,8$  років, середня тривалість захворювання становила  $4,3 \pm 2,1$  роки. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб віком від 35 до 54 років. За класифікацією ВООЗ за рівнем АТ хворі були розділені на дві групи. Перша група – пацієнти з помірною АГ (САТ 160-179 мм рт.ст., ДАТ 100-109 мм рт.ст.), в досліджуваній групі було 33 чоловіків та 19 жінок,  $n=52$ , середній вік складав  $48,8 \pm 0,8$ . Друга група – хворі на тяжку АГ (САТ >180 мм рт.ст., ДАТ >110 мм рт.ст.), в досліджуваній групі було 33 чоловіків та 19 жінок,  $n=52$ , середній вік складав  $51,2 \pm 1,1$ .

В дослідження включені хворі, які не отримували лікування гіпотензивними препаратами.

Проводились наступні дослідження. Загальноклінічні: оцінка стану хворого та наявності клінічних критеріїв АГ. Біохімічні: імуноферментні: ІЛ-8, ендотелін-1, Е-селектин. Інструментальні: велоергометрія, ЕКГ.

Застосовані засоби. Набір реактивів Diacron; комп'ютерний велоерготестуючий комплекс «Діалог»; коагулометр; імуноферментний аналізатор Stat Fax 303; термостат; центрифуга 1500 обертів. Пакет статистики Microsoft Excel бази даних Microsoft Excel.

Дослідження проводились в базальних умовах та після дозованого фізичного навантаження на комп'ютерному велоерготестуючому комплексі «Діалог» за методикою Б.П. Преварського (ВЕМ). Хворим та особам контрольної групи проводилась трьохступенева

навантажувальна проба. Потужність навантаження становила 35%, 50%, 75% належного максимального споживання кисню. Під час проведення проби визначали рівень частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), пульсового артеріального тиску (ПАТ) та відсоток приросту цих величин до показників в стані спокою.

Отримані результати досліджень заносились в базу Microsoft Excel, обробка даних була виконана пакетом статистики Microsoft Excel. Розраховувалось середнє значення (М). Вірогідність результатів оцінювали за t критерієм Стьюдента. При вивченні взаємозв'язку показників застосовували кореляційний аналіз. Відмінності між показниками, що порівнювалися, визначались достовірними, якщо значення імовірності було більше або дорівнювало 95% ( $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного дослідження встановлено, що при становленні АГ відзначається збільшення прогресування ендотеліальної дисфункції в мірі прогресування патологічних змін від помірної до тяжкої АГ, пусковим механізмом якого є активація процесів адгезії й агрегації тромбоцитів. Стимуляція ендотеліальних клітин інтерлейкіном-8 веде до синтезу сироваткових та тканинних прокоагуляційних і антикоагуляційних факторів, які підвищують функціональну активність тромбоцитів та адгезію клітин до субендотелію у місцях ушкодження. Реакція гемодинамічних показників характеризується поступовим і рівномірним збільшенням частоти серцевих скорочень (ЧСС), систолічного артеріального тиску (САТ), пульсового артеріального тиску (ПАТ), зниженням діастолічного артеріального тиску (ДАТ) на висоті субмаксимального навантаження. ЧСС до навантаження складала  $83,0 \pm 2,06$  уд/хв., на другому ступені –  $151,0 \pm 5,26$  уд/хв., на третьому ступені –  $204,7 \pm 4,88$  уд/хв. Високі показники приросту ПАТ обумовлені неоднаковою пресорною відповіддю САТ і ДАТ на фізичне навантаження: при значному рості САТ рівень ДАТ практично не змінювався (на субмаксимальному рівні приріст САТ склав  $105,6 \pm 7,42\%$  і приріст ДАТ –  $19,5 \pm 2,8\%$ ). Необхідно підкреслити, що гемодинамічний вплив підвищеного АТ є одним із механізмів ушкодження ендотелію судинної стінки, при якому посилюються процеси агрегації й адгезії до колагенових структур. Так, при дослідженні хворих на помірну АГ у відповідь на ВЕМ рівень ендотеліну-1 збільшився в 5 разів (до навантаження  $0,34 \pm 0,035$  ммоль/мл, після наванта-

ження  $1,72 \pm 0,05$  ммоль/мл), у хворих на тяжку АГ – в 7 разів (до навантаження  $0,9 \pm 0,045$  ммоль/мл, після навантаження  $6,34 \pm 0,03$  ммоль/мл). Рівень Е-селектину також був збільшеним. У хворих на помірну АГ у відповідь на ВЕМ рівень Е-селектину збіль-

шився в 3 рази (до навантаження  $63,5 \pm 5,26$  нг/мл, після навантаження  $187,4 \pm 4,38$  нг/мл), у хворих на тяжку АГ – в 4,5 рази (до навантаження  $94,5 \pm 3,27$  нг/мл, після навантаження  $425 \pm 5,15$  нг/мл) (табл.).

Таблиця  
Динаміка показників гемодинаміки і активності ендотелію у відповідь на ВЕМ у хворих на АГ (M±m)

Показник	Здорові, n=30	Помірна АГ, n=52		Тяжка АГ, n=52	
		до	після	до	Після
ЧСС	64,3±3,5	83,0±2,06	151,0±5,26	78,6±3,2	204,7±4,88
САТ	119,8±4,8	168,3±4,5	273,9±11,92	190,3±2,95	295,9±10,37
ДАТ	72,4±3,6	102,5±3,6	122,1±6,4	115,2±4,3	134,7±7,1
ПАТ	47,4±1,2	65,8±0,9	151,8±5,52	74,91±1,35	161,2±3,27
Ендотелін-1 N 0,3±0,07	0,02±0,008	0,34±0,035	1,72±0,05	0,9±0,045	6,34±0,03
Селектин Е N 22-126	46,3±4,7	63,5±5,26	187,4±4,38	94,5±3,27	425±5,15

Примітка: для всіх груп порівняння  $p < 0,05$ .

## ВИСНОВКИ

1. Посилення ендотеліальної дисфункції у відповідь на ВЕМ більш виражене по мірі прогресування патологічних змін в ендотелії, що розвиваються в процесі прогресування АГ.
2. В якості критерію прогнозування подальшого розвитку АГ може бути обране зіставлення типів реакції гемодинаміки

на фізичне навантаження з оцінкою активності ендотелію, що дозволить індивідуалізувати лікування цих хворих.

Винайдений зв'язок клінічних проявів, патологічних змін в ендотелії, що розвиваються в процесі прогресування АГ, є основою для подальшого вивчення та оптимізації індивідуального підходу до призначення гіпотензивного лікування з метою попередження можливих ускладнень.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Багрий А.Э., Маньковский Б.Н. // Здоров'я України. - 2005. - № 10(119). - С. 20-22.
2. Яковлева О.О., Савченко Н.П., Стопінчук О.В. // Медицина світу. - 2004. - № 5. - С. 2-4.
3. Визир В.А., Березин А.Е. // Медичний часопис. - 2000. - № 7/8. - С. 23-29.
4. Сиренко Ю. // Ліки України. - 2004. - № 12. - С. 7-13.
5. Крючкова О.М., Клярницька І.Л., Кальченко А.В. // Український терапевтичний журнал. - 2004. - № 2. - С. 56-57.
6. Гомазков О.А. // Кардиология. - 2001. - № 2. - С. 50-56.
7. Клиническая иммунология и аллергология. / Под ред. А.В. Караулова. - М.: Медицинское информационное агентство. - 2002. - 651 с.
8. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. // Тер. арх. - 2002. - № 4. - С. 85-87.
9. Визир В.А., Березин А.Е. // Медичний часопис. - 2003. - № 5/6. - С. 5-12.
10. Волков В.И., Серик С.А. // Кардиология. - 2002. - № 9. - С. 12-16.
11. Тепляков А.И., Кручинский Н.Г., Прищепова Е.В., и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2003. - Т. 5. - № 3. - С. 11-15.
12. Микушкина Л.О. // Кардіологія. - 2000. - Т. 40. - № 3. - С. 68-76
13. Курбанов Р.Д. // Кардиология. - 2003. - Т. 43. - № 7. - С. 61-64.
14. Швец Н.И. // Медичний часопис. - 2001. - № 4. - С. 15-16.
15. Кабалава Ж.Д., Мильто А.С. // Кардиология. - 2000. - № 7. - С. 78-81.

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕОДИНАМИКИ И АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ В ОТВЕТ НА ВЕЛОЭРГОМЕТРИЮ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**В.О. Сирик**

Национальный медицинский университет имени акад. А.А. Богомольца, г. Киев

### РЕЗЮМЕ

Обследовано 104 больных артериальной гипертензией. Проводили оценку состояния больного, клинических критериев артериальной гипертензии, интерлейкина-8, эндотелина-1, Е-селектина, велоэргометрию, ЭКГ. Полученные результаты оценивали статистическими методами. Установлено, что усиление эндотелиальной дисфункции в ответ на велоэргометрию связано с развитием патологических

изменений в эндотелии, которые наступают при прогрессировании артериальной гипертензии. В качестве критерия прогнозирования дальнейшего развития артериальной гипертензии может быть выбрано сопоставление типов реакции гемодинамики на физическую нагрузку с оценкой активности эндотелия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, эндотелин-1, дисфункция эндотелия, интерлейкины

## **HEMODYNAMIC INDEXES DYNAMICS IN ACTIVITY OF ENDOTHELIUM IN REPLY TO VELOERGOMETRY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

*V.O. Sirik*

National medical university named by acad. A.A. Bogomolets, Kiev

---

### **SUMMARY**

104 patients with arterial hypertension were inspected. Estimation of patients well-being, clinical criteria of arterial hypertension, interleukin-8, E-selectin, veloergometry, EKG was conducted. The obtained results were estimated by statistical methods. It is determined, that strengthening of endothelial dysfunction in reply to veloergometry is related to development of pathological changes in endothelium which come at progression of arterial hypertension. As a criterion of prognostication of further development of arterial hypertension comparison of types of reaction of hemodynamics on the exercise stress with estimation of endothelium activity can be chosen.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, endothelial dysfunction, interleukins