

Особливості судинного ремоделювання у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і ожирінням в умовах наявності та відсутності інсулінорезистентності

М.М. Кочуєва¹, В.Г. Псарьова², Н.М. Кириченко², Л.А. Рубан³, А.С. Шалімова⁴

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²Сумський державний університет

³Харківська державна академія фізичної культури

⁴ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Мета дослідження: встановлення особливостей судинного ремоделювання у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) і ожирінням при наявності та відсутності інсулінорезистентності. **Матеріали та методи.** Було обстежено 174 пацієнти з ГХ віком 45–55 років. До 1-ї групи увійшли 40 пацієнтів з нормальною масою тіла, до 2-ї групи – 45 пацієнтів з надмірною масою тіла, до 3-ї групи – 47 пацієнтів з ожирінням I ступеня, до 4-ї групи – 42 пацієнти з ожирінням II ступеня. У контрольну групу увійшли 25 практично здорових осіб з нормальною масою тіла, зіставних за віком і статтю з пацієнтами основної групи.

Результати. У результаті проведеного дослідження встановлено, що у гіпертензивних пацієнтів, починаючи з ожиріння I ступеня, збільшення індексу маси тіла супроводжується зростанням швидкості пульсової хвилі у сонній артерії і зниженням ступеня ендотеліязалежної вазодилатації, а при ожирінні II ступеня – також додатковим зростанням товщини комплексу інтима–медіа і швидкості пульсової хвилі у черевній аорті.

Заключення. При наявності інсулінорезистентності пацієнти з гіпертонічною хворобою мають достовірно нижчий ступінь ендотеліязалежної вазодилатації, ніж гіпертензивні пацієнти без інсулінорезистентності.

Ключові слова: судинне ремоделювання, гіпертонічна хвороба, ожиріння, інсулінорезистентність.

В останні роки вважається, що інсулінорезистентність (ІР) є незалежним фактором ризику розвитку дисліпідемії, системного запалення, оксидантного стресу [1–3]. За даними дослідників, гіперінсулінемія, що обумовлена ІР, корелює з іншими факторами ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи (індексом маси тіла (ІМТ), ожирінням, артеріальною гіпертензією (АГ), збільшенням вмісту тригліцеридів) [4–6].

При інсулінорезистентних станах, у тому числі ожирінні і цукровому діабеті 2-го типу, спостерігається зниження синтезу глікогену, яке на етапі ожиріння з нормальною або порушеною толерантністю до глюкози частково компенсується за рахунок гіперглікемії. При подальшому прогресуванні порушеної толерантності до глюкози і ожирінні у цукровий діабет (ЦД) компенсаторних механізмів гіперглікемії вже недостатньо, відбувається порушення утилізації глюкози тканинами, зниження активності піруватдегідрогенази у м'язах і адипоцитах [7].

Опубліковані останнім часом результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать про те, що ІР викликає порушення фізіологічних механізмів вазодилатації [7, 8]. Дія інсуліну на ендотелій опосередковується його власними рецепторами і реалізується через багатоступеневу систему проведення сигналу, пов'язану з підвищенням синтезу оксиду азоту (NO). У пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) в умовах ІР значно знижується індукована NO ендотеліязалежна вазодилатація (ЕЗВД) [1].

За даними багатьох авторів, сполучною ланкою між ІР і кардіоваскулярними захворюваннями, є ендотеліальна дисфункція (ЕД) [9–11]. Незважаючи на те що ІР та ЕД є тісно асоційованими станами [12–14], чітко простежити їхні причинно-наслідкові зв'язки поки не вдається. Прихильники однієї з гіпотез вважають, що ЕД вторинна щодо наявної ІР, тобто є лише наслідком порушень вуглеводного обміну, дисліпідемії, АГ та інших факторів, що характеризують стан ІР [13–14]. Прихильники іншої гіпотези вважають, що ЕД є первинною, тобто причиною розвитку ІР та пов'язаних з нею метаболічних і гемодинамічних порушень, а резистентність тканин до інсуліну вторинна щодо ЕД [15].

Отже, наявність суперечливих гіпотез взаємовідносин ІР та ЕД обумовлює подальше ретельне дослідження цих патологічних станів.

Мета дослідження: встановлення особливостей судинного ремоделювання у пацієнтів з ГХ і ожирінням при наявності та відсутності ІР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 174 пацієнти з ГХ, які дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні і відповідали критеріям включення.

До 1-ї групи увійшли 40 пацієнтів з нормальною масою тіла, до 2-ї групи – 45 пацієнтів з надмірною масою тіла, до 3-ї групи – 47 пацієнтів з ожирінням I ступеня, до 4-ї групи – 42 пацієнти з ожирінням II ступеня.

Пацієнти усіх груп були зіставні за віком, статтю, стадією ГХ, ступенем АГ, функціональним класом (ФК) хронічної серцевої недостатності (ХСН).

Критерії включення у дослідження:

- ГХ II стадії 2-го ступеня;
- нормальна маса тіла (індекс маси тіла (ІМТ) – 18–24,9), надмірна маса тіла (ІМТ – 25–29,9), ожиріння I ступеня (ІМТ – 30–34,9), ожиріння II ступеня (ІМТ – 35–39,9), абдомінальне ожиріння (за критеріями IDF, 2005): обвід талії >94 см для чоловіків і >80 см для жінок;
- ХСН I–II ФК;
- збережена фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ);
- нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), нормокреатинінемія, відсутність протеїнурії (допускається лише мікроальбумінурія);
- вік пацієнтів 45–55 років.

Критерії виключення з дослідження:

- наявність супутньої патології у пацієнтів з ГХ (гострий коронарний синдром, постінфарктний кардіосклероз, тяжкі порушення ритму і провідності, ревматичні вади серця, системні захворювання сполучної тканини, онкологічні за-

Судинне ремоделювання гіпертензивних пацієнтів залежно від ІМТ

Показники	Контрольна група, n=25	Пацієнти з ГХ, n=174			
		1-а група (нормальна маса тіла), n=40	2-а група (надмірна маса тіла), n=45	3-я група (ожиріння I ст.), n=47	4-а група (ожиріння II ст.), n=42
ТІМ, мм	0,63±0,02	0,82±0,01 ^{1-к}	0,84±0,02 ^{2-к}	0,87±0,01 ^{3-к}	0,90±0,01 ^{1-4, 4-к}
ШПХ СА, м/с	5,84±0,13	7,45±0,12 ^{1-к}	7,62±0,12 ^{2-к}	7,78±0,11 ^{1-3, 3-к}	7,81±0,12 ^{1-4, 4-к}
ШПХ ЧА, м/с	6,19±0,11	8,03±0,13 ^{1-к}	8,12±0,09 ^{2-к}	8,16±0,11 ^{3-к}	8,25±0,12 ^{1-4, 4-к}
ЕЗВД, %	12,94±0,21	9,29±0,14 ^{1-к}	8,87±0,13 ^{2-к}	8,63±0,12 ^{1-3, 3-к}	8,19±0,13 ^{1-4, 2-4, 4-к}

Примітки: ¹⁻³ – статистично значущі відмінності між 1-ю і 3-ю групами; ¹⁻⁴ – статистично значущі відмінності між 1-ю і 4-ю групами; ²⁻⁴ – статистично значущі відмінності між 2-ю і 4-ю групами; ^{1-к} – статистично значущі відмінності між 1-ю і контрольною групами; ^{2-к} – статистично значущі відмінності між 2-ю і контрольною групами; ^{3-к} – статистично значущі відмінності між 3-ю і контрольною групами; ^{4-к} – статистично значущі відмінності між 4-ю і контрольною групами.

Таблиця 2

Судинне ремоделювання у гіпертензивних пацієнтів за наявності та відсутності ІР

Показники	Пацієнти з ГХ, n=174	
	ІР відсутня, n=62	ІР наявна, n=112
ТІМ, мм	0,83±0,01	0,88±0,02
ШПХ СА, м/с	7,56±0,09	7,81±0,22
ШПХ ЧА, м/с	8,07±0,15	8,16±0,21
ЕЗВД, %	9,18±0,13	8,27±0,25*

Примітка: * – статистично значущі відмінності між групами.

хворювання, симптоматична АГ, захворювання щитоподібної залози, гострі запальні процеси);

- ГХ III стадії 3-го ступеня;
- ожиріння III ступеня;
- ЦД 1-го і 2-го типів;
- ХСН III–IV ФК;
- помірно знижена і знижена ФВ ЛШ;
- знижена ШКФ, наявність протеїнурії;
- вік пацієнтів менше 45 і більше 55 років;
- ехонегативність;
- відмова пацієнтів від дослідження.

У контрольну групу увійшли 25 практично здорових осіб з нормальною масою тіла, зіставних за віком і статтю з пацієнтами основної групи.

Фізикальне обстеження пацієнтів включало вимірювання зросту, маси тіла та розрахунок ІМТ. Ступінь ЕЗВД визначався у пробі з реактивною гіперемією лінійним широкосмуговим датчиком 5–12 МГц у доплерівському режимі з кольоровим картуванням тричі на лівій і правій плечових артеріях з 15-хвилинною перервою між пробами за методикою D.S. Celermajer у модифікації О.В. Іванової. У нормі максимальна вазодилатація артерії повинна перевищувати 10% від початкового діаметра. Одночасно проводилося вимірювання товщини інтима-медії (ТІМ) у сонній артерії (СА) на 2 см проксимальніше біфуркації загальної СА. Швидкість пульсової хвилі (ШПХ) у СА визначалася W-Track-методом; визначення ШПХ у черевній аорті (ЧА) проводили з використанням фазованого датчику з частотою 2–4 МГц.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження встановлено, що зміни в судинній стінці всіх груп гіпертензивних пацієнтів проявлялися збільшенням ТІМ, ШПХ у сонній артерії та черевній аорті, а також зниженням ступеня ЕЗВД, що достовірно ($p < 0,001$) відрізняло ці групи від контрольної. Встановлені зміни можна пояснити активацією медіаторів симпатоадреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем, що призводить до пошкодження ендотелію, потовщення

комплексу інтима-медіа, перебудови архітектоники медіа та адвентиції, збільшення ригідності судинної стінки, що супроводжується прискоренням пульсової хвилі [16].

Оцінювання показників судинного ремоделювання гіпертензивних пацієнтів з різною масою тіла засвідчило, що підвищення ІМТ, починаючи з ожиріння I ступеня, супроводжувалося зростанням ШПХ СА і зниженням ступеня ЕЗВД, що достовірно ($p < 0,05$) відрізняло зазначену групу від гіпертензивних пацієнтів з нормальною масою тіла (табл. 1). Відсутність достовірної різниці ТІМ (відзначена лише тенденція до її збільшення при ожирінні I ступеня) можна розцінювати як те, що початковий ступінь ожиріння не мав достатньо вираженого впливу на стан зазначеного показника судинної стінки (на відміну від впливу на ТІМ наявності ГХ II стадії, 2-го ступеня).

Слід відзначити, що у гіпертензивних пацієнтів з ожирінням II ст. встановлено достовірну різницю всіх оцінюваних показників (порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла). Так, виявлено достовірне зростання ТІМ ($p < 0,05$), ШПХ СА і ШПХ ЧА ($p < 0,05$), а також зниження ступеня ЕЗВД ($p < 0,01$). При цьому ступінь ЕЗВД у пацієнтів з ожирінням II ст. був достовірно нижчим не лише порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла ($p < 0,01$), а й з пацієнтами з надмірною масою тіла ($p < 0,05$), що підтверджує прогресування ЕД при зростанні ІМТ.

Виділення серед хворих на ГХ групи пацієнтів з наявністю ІР та її порівняльна оцінка з групою пацієнтів без ІР дозволила встановити особливості порушень стану судин, обумовлених ІР (табл. 2). Так, було встановлено, що пацієнти з ГХ та ІР (навіть на етапі відсутності цукрового діабету 2-го типу) мали достовірно нижчі рівні ЕЗВД, ніж хворі на ГХ без ІР ($p < 0,01$). Це підтверджує той факт, що ЕД, проявами якої є в тому числі і зниження ЕЗВД, є сполучною ланкою між ІР і кардіоваскулярними захворюваннями [15, 16]. Водночас навіть за відсутності достовірних різниць таких показників, як ТІМ, ШПХ СА і ШПХ ЧА, відзначена тенденція до їхнього зростання при наявності ІР.

Зазначені зміни, що спостерігаються у пацієнтів з ІР, можна пояснити більш вираженими у них атеросклеротичними процесами, на які впливає гіперінсулініємія (постійний компенсаторний компонент ІР) та атерогенез, пов'язаний зі

стимуляцією синтезу ліпідів в артеріальній стінці і проліферацією гладком'язових клітин судинної стінки [16].

Отже, результати даного дослідження встановили асоціації збільшення ІМТ та наявності ІР з вираженістю судинного ремоделювання.

ВИСНОВКИ

У гіпертензивних пацієнтів, починаючи з ожиріння I сту-

Особенности сосудистого ремоделирования у пациентов с гипертонической болезнью и ожирением в условиях наличия и отсутствия инсулинорезистентности

М.Н. Кочуева, В.Г. Псарова, Н.Н. Кириченко, Л.А. Рубан, А.С. Шалимова

Цель исследования: установление особенностей сосудистого ремоделирования у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и ожирением при наличии и отсутствии инсулинорезистентности.

Материалы и методы. Были обследованы 174 пациента с ГБ в возрасте 45–55 лет. В 1-ю группу вошли 40 пациентов с нормальной массой тела, во 2-ю группу – 45 пациентов с избыточной массой тела, в 3-ю группу – 47 пациентов с ожирением I степени, в 4-ю – 42 пациента с ожирением II степени. В контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц с нормальной массой тела, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что у гипертензивных пациентов, начиная с ожирения I степени, увеличение индекса массы тела сопровождается ростом скорости пульсовой волны в сонной артерии и снижением степени эндотелийзависимой вазодилатации, а при ожирении II степени – также дополнительным увеличением толщины комплекса интима-медиа и скорости пульсовой волны в брюшной аорте.

Заключение. При наличии инсулинорезистентности пациенты с гипертонической болезнью имеют достоверно более низкую степень эндотелийзависимой вазодилатации, чем гипертензивные пациенты без инсулинорезистентности.

Ключевые слова: *сосудистое ремоделирование, гипертоническая болезнь, ожирение, инсулинорезистентность.*

пеня, збільшення індексу маси тіла супроводжується зростанням швидкості пульсової хвилі (ШПХ) у сонній артерії і зниженням ступеня ендотеліязалежної вазодилатації (ЕЗВД), а при ожирінні II ступеня – також додатковим зростанням товщини комплексу інтима–медіа і ШПХ у черевній аорті.

При наявності інсулінорезистентності (ІР) пацієнти з гіпертонічною хворобою мають достовірно нижчий ступінь ЕЗВД, ніж гіпертензивні пацієнти без ІР.

Features of vascular remodeling in patients with hypertension and obesity with or without insulin resistance

M.M. Kochuieva, V.G. Psarova, N.M. Kyrychenko, L.A. Ruban, A.S. Shalimova

The objective: the study was to establish the features of vascular remodeling in patients with hypertension and obesity with or without insulin resistance.

Materials and methods. We examined 174 hypertensive patients at the age of 45–55. The first group included 40 patients with normal body weight, the second – 45 patients with overweight, the third – 47 patients with grade I overweight and the fourth – 42 patients with grade II overweight. The control group consisted of 25 practically healthy individuals with normal body weight, comparable in age and gender with the main group.

Results. It has been found that in hypertensive patients, starting from grade I overweight an increase in body mass index is accompanied by an increase in the pulse wave velocity in the carotid artery and a decrease in the degree of endothelium-dependent vasodilation, and grade II overweight is also accompanied by an additional increase in the intima-media thickness and the pulse wave velocity in the abdominal aorta.

Conclusion. Insulin resistant patients with hypertension have a significantly lower degree of endothelium-dependent vasodilation than hypertensive patients without insulin resistance.

Key words: *vascular remodeling, hypertension, obesity, insulin resistance, overweight.*

Сведения об авторах

Кочуева Марина Николаевна – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Амосова, 58. E-mail: kochuevamarina@mail.ru

Псарова Валентина Григорьевна – Сумской государственный университет, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2

Кириченко Наталья Николаевна – Сумской государственный университет, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2

Рубан Лариса Анатольевна – Харьковская государственная академия физической культуры, 61058, г. Харьков, ул. Клочковская, 99

Шалимова Анна Сергеевна – ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», 61039, г. Харьков, пр. Любви Малой, 2-а

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Diabetes and ischemic heart disease: double jeopardy with regard to depressive mood and reduced quality of life / N. Bergmann S. Ballegaard P. Holmager [et al.] // *Endocr Connect.* – 2014. – Vol. 3, N 4. – P. 156–160.
- Insulin resistance and metabolic derangements in obese mice are ameliorated by a novel peroxisome proliferator-activated receptor γ -sparing thiazolidinedione / Z. Chen, P.A. Vigueira, K.T. Chambers [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287, N 28. – P. 23537–23548.
- Mechanisms of metabolic coronary flow regulation / A. Deussen, V. Ohanyan, A. Janasch // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2012. – Vol. 52, N 4. – P. 794–801.
- Cardiovascular risk assessment beyond Systemic Coronary Risk Estimation: a role for organ damage markers / M. Volpe, A. Battistoni, G. Tocci [et al.] // *J. Hypertension.* – 2012. – Vol. 30, N 6. – P. 1056–1064.
- Insulin resistance and hypertension. The Insulin Resistance Atherosclerosis study / M.F. Saad, M. Prewers, J. Selby [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43, N 6. – P. 1324–1331.
- Sex differences in predictors of longitudinal changes in carotid artery stiffness: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / R. Stern, M.C. Tattersall, A.D. Gepner [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2015. – Vol. 35, N 2. – P. 478–484.
- Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа / А.Ю. Майоров // *Сахарный диабет.* – 2011. – № 1. – С. 35–43.
- Crea F. Coronary microvascular dysfunction: an update / F. Crea, P.G. Camici, C.N. BaireyMerz // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 17. – P. 1101–1111.
- Олемпиева Е.В. Окислительный стресс – пре диктор начальной стадии гипертонической болезни / Е.В. Олемпиева, А.А. Терновая, В.П. Злобина // *Мед. альманах.* – 2013. – № 3 (27). – С. 138–139.
- Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance / A.R. Aroor, S. McKarns, V.G. Demarco [et al.] // *Metabolism.* – 2013. – Vol. 62, N 11. – P. 1543–1552.
- Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation / Y. Hellsten, M. Nyberg, L.G. Jensen, S.P. Mortensen // *J. Physiol.* – 2012. – Vol. 590, pt 24. – P. 6297–6305.
- Inflammation and Vascular Remodeling / Kichi Aihara, Masaki Mogi, Rei Shibata [et al.] // *Int. J. Vasc. Med.* – 2012. – Vol. 2012. – ID 596796.
- Metabolic syndrome: is equine disease comparable to what we know in humans? / A. Ertelt, A.-K. Barton, R.R. Schmitz, H. Gehlen // *Endocr. Connect.* – 2014. – Vol. 3, N 3. – P. R81–R93.
- Shimamoto K. Metabolic syndrome / K. Shimamoto, T. Miura // *Nippon Rinso.* – 2009. – Vol. 67 (4). – P. 771–776.
- Lteif A. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans / A. Lteif, P. Vaishnava, A.D. Baron // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56. – P. 728–734.
- Syed AbdusSabooraftab. Thickness of the intima media as a new correlate for atherosclerosis risk factors in Indian type 2 diabetes patients / Syed AbdusSabooraftab // *International Journal of Diabetes Mellitus.* – 2009. – Vol. 1, iss.1. – P. 7–10.

Статья поступила в редакцию 10.02.2019