

УДК: 616.12-008.331-1:612.141-085

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.100135

## АНАЛІЗ АДГЕЗИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ПРИ РЕЗСТЕНТНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

© Муна Бен Абід

*Проведені дослідження показали, що шестимісячна терапія телмісартаном і бісопрололом у більшості пацієнтів (22 хворих) супроводжувалась досягненням цільових рівнів артеріального тиску, а у 14 хворих відмічалась резистентність до проведеної терапії. Додаткове включення в комплекс лікування аліскірену 150–300 мг на добу супроводжувалось усуненням резистентності*

**Ключові слова:** резистентна артеріальна гіпертензія, адгезивна дисфункція ендотелію, бісопролол, телмісартан, аліскірен

### 1. Вступ

Останні роки увагу дослідників привертає вивчення ролі судинного ендотелію в генезі серцево-судинних захворювань. Дисфункція ендотелію розглядається в наш час в якості раннього маркера розвитку і прогресування гіпертонічної хвороби [1].

У відповідності до сучасних уявлень патологічна адгезивність ендотелію та неконтрольована адгезія мононуклеарів до інтими артерій є одним з ключових механізмів ініціації та прогресування артеріальної гіпертензії. Маркерами цього типу дисфункції ендотелію є розчинні форми адгезивних молекул, синтез яких в нормальних умовах практично не відбувається: L – селектини, міжклітинні і судинні молекули адгезії (sICAM-1, sVCAM-1). Молекула адгезії судинного ендотелію 1 типу (VCAM-1) або CD 106 відноситься до суперсімейства імуноглобулінів. Вона забезпечує стійку адгезію лімфоцитів, моноцитів, еозінофілів і базофілів до ендотелію через взаємодію з лейкоцитарним дуже пізнім антигеном (VLA-4 [2]).

Активация ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і вазопресину є типовою еферентною ланкою реалізації патогенних ефектів різних етіологічних факторів, в тому числі ендегенної природи, на молекулярно – клітинному, а потім органному і системному рівнях, що призводить до розвитку та прогресування АГ.

### 2. Обґрунтування дослідження

Артеріальна гіпертензія і особливо її резистентна форма є важливим фактором інвалідації і смертності хворих. При резистентній артеріальній гіпертензії (АГ) у людини була доказана ендотеліальна дисфункція для периферичної, коронарної мікро- та макроциркуляції, а також ниркового кровотоку [1]. Хронічне інгібування NO-синтази в експерименті швидко призводить до більшості органічних наслідків важкої та довготривалої АГ [3], включаючи атеросклероз [4] і судинні органи ураження [5]. Наведені експериментальні дані підтверджують включення NO в регуляцію АТ, тобто його недолік може призводити до гіпертензії. Специфічна інактивація гена ендотеліальної NO-синтази супроводжується збільшенням середнього АТ приблизно на 15–20 мм рт. ст. [3]. Доказано, що пацієнти, які страждають на

АГ, мають меншу вазодилататорну відповідь на інтра-артеріальне введення ацетилхоліну порівняно з контрольною нормотензивною групою [6]. Встановлена наявність ураження ендотелію-залежної вазодилататорної функції при есенціальній гіпертензії, яке, напевно, обумовлено порушенням синтезу і вивільнення NO [7]. Є дані про зв'язок пошкодження системи L-аргінін-NO зі збільшенням вазоконстрикторних простагландинів. Доказано, що збільшення вазоконстрикторних простагландинів і вільних радикалів викликає зменшення активності NO. Однак ще залишається багато питань про роль NO, та механізми його впливу на формування і перебіг артеріальної гіпертензії [3].

### 3. Мета дослідження

Оцінити особливості резистентної АГ і вазомоторної ендотеліальної та адгезивної дисфункції по вмісту молекули адгезії s-ICAM-1 і L-селектину з врахуванням вазоактивної функції плечової артерії та рівня матричної металопротеїнази-9, оксиду азоту у хворих на АГ II ступеня у групах з досягнутим та не досягнутим цільовим рівнем АТ.

### 4. Матеріал і методи дослідження

Дослідження було проведено на базі терапевтичного відділення КУ «9-а міська багатопрофільна клінічна лікарня № 9» м. Запоріжжя.

Під спостереженням знаходилось 36 пацієнтів у середньому віці 42,7±3,5 років. з АГ II стадії та II ступеня. Обстеження хворих проводили до початку лікування та через 6 місяців амбулаторної терапії телмісартаном і бісопрололом. Рівень молекули адгезії s-ICAM-1, L-селектину і матричної металопротеїнази-9 визначали імуноферментним методом імуноферментного аналізу за допомогою реактивів фірми Coraу з врахуванням вазоактивної функції плечової артерії, яку визначали шляхом проведення проби потокозалежної судинної дилатації. Визначення вмісту оксиду азоту проводили за даними сумарних метаболітів азоту (NOx) шляхом визначення нітрит-йону в колориметричній реакції з реактивом Грися на спектрофотометрі СФ-46 (Росія). Хворі розподілялись на групи в залежності від ступеня АГ.

Статистична обробка проводилась з використанням стандартних програм «Statistica» for Windows 6.0». з

використанням пакету прикладних програм «Statistica» for Windows 6.0» (№ ліцензії AXXR712D833214FAN5). Розраховували параметри нормального розподілення: середні вибірки (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку середньої арифметичної (m) та t – критерій Стьюдента. При співвідношенні t < критичного для заданого рівня значимості (α=0,05) по таблиці квантилами t – розподілення визначається достовірність розбіжностей.

Кореляційні співвідношення визначали шляхом визначення коефіцієнта прямої кореляції Брауера-Пирсона.

**5. Результати дослідження**

Як показали проведені дослідження, у 22 пацієнтів (1-а група 12 чоловіків та 10 жінок у середньому віці 41,5±2,6 роки (супутні захворювання ІХС: стабільна стенокардія II-III функціонального класу) вдалось досягти цільових рівнів артеріального тиску (135,2/84,3 мм рт. ст.). У 14 пацієнтів (2-а група; 9 чоловіків та 5 жінок у середньому віці 43,9±2,9 років мали такі супутні захворювання як ІХС та атеросклероз церебральних судин) цільові рівні артеріального тиску досягнуті не були (145,8/95,4 мм рт. ст.).

Група контролю складала 20 здорових добровольців, відповідного віку; чоловіків – 12, жінок – 8, без супутніх захворювань.

На початку лікування у всіх хворих були виявлені порушення вазоактивної функції плечової артерії

(табл. 1). При аналізі даних показників відмічалось зменшення як вихідного діаметра плечової артерії (D<sub>0</sub>), так і його параметрів після венооклюзивного тесту (D<sub>1</sub>).

При досягненні цільового рівня АТ було відмічено покращення ендотелій-залежної вазодилатації. При цьому рівні D<sub>0</sub> та D<sub>1</sub> наближались до нормальних показників, а швидкісні показники V<sub>0</sub> та V<sub>1</sub> і коефіцієнт чутливості ендотелію до напруги зсуву істотно зростали. В групі пацієнтів, які не досягли цільових рівнів АТ, показники вазоактивної функції плечової артерії неістотно відрізнялись від даних до лікування. У зв'язку з цим був зроблений висновок – досягнення цільового рівня АТ залежить від корекції дисфункції ендотелію.

Проведені дослідження показали також наявність і адгезивної дисфункції ендотелію та зростання вмісту матричної металопротеїнази-9. Як свідчать дані зміни (табл. 2) до лікування відмічалось достовірне зростання вмісту sICAM-1, L-селектину та ММП-9 на тлі істотного зниження рівня нітрогену (NOx). В процесі лікування в групі пацієнтів, які досягли цільових рівнів АТ відмічалась нормалізація даних показників, а в групі пацієнтів, у яких не були досягнуті вказані рівні, відмічалось вірогідне підвищення вмісту sICAM-1, L-селектину та ММП-9. При включенні в комплекс антигіпертензивної терапії прямого агоніста реніну аліскірену спостерігалось як досягнення цільового АТ, так і нормалізація вмісту sICAM-1, L-селектину та ММП-9 на тлі зростання нітрогену та відновлення вазоактивної функції плечової артерії.

Таблиця 1

Показники вазоактивної функції плечової артерії у хворих на АГ

Показники	Здорові	Хворі на АГ до лікування	Хворі на АГ після лікування	
			Хворі на АГ, у яких були досягнуті цільові рівні АТ (1-а група)	Хворі на АГ, у яких не були досягнуті цільові рівні АТ (2-а група)
D <sub>0</sub> (мм)	4,1±0,2	3,8±0,1	4,0±0,1	3,9±0,2
D <sub>1</sub> (мм)	4,7±0,3	4,2±0,2	4,5±0,2*	4,1±0,3*
Відн. ΔД (%)	11,5±0,2	11,0±0,2	11,3±0,4	10,5±0,1* **
Абс. ΔД (мм)	0,6±0,1	0,4±0,1	0,5±0,1*	0,2±0,1* ,***
V <sub>0</sub> (см/с)	32,7±2,1	29,6±1,9	32,3±3,4	30,5±2,8
V <sub>1</sub> (см/с)	94,0±3,7	75,3±3,1*	76,5±4,1*	67,7±5,8*
K	0,091±0,003	0,072±0,001*	0,088±0,002**	0,065±0,004* ,***

Примітка: D<sub>0</sub> (мм) – вихідний діаметр плечової артерії; D<sub>1</sub> (мм) – діаметро плчової артерії після венооклюзивного тесту; ΔД (%) – відносна і ΔД (мм) – абсолютна різниця діаметрів, V<sub>0</sub> (см/с) – вихідний діаметр плечової артерії; V<sub>1</sub> (см/с) – діаметр плечової артерії після венооклюзивного тесту; K – коефіцієнт ендотелію до напруги зсуву; \* – розбіжності достовірні (p<0,05–0,001) відносно даних контрольної групи здорових; \*\* – розбіжності достовірні (p<0,05–0,001) відносно даних пацієнтів з АГ до лікування, \*\*\* – розбіжності достовірні відносно даних до 1-ї групи

Таблиця 2

Особливості змін адгезивної дисфункції ендотелію у хворих на АГ

Показники	Здорові	Хворі на АГ до лікування	Хворі на АГ після лікування (у яких були досягнуті цілові рівні АТ) після лікування	Хворі на АГ (у яких не були досягнуті цільові рівні АТ) після лікування	Хворі на АГ після лікування, з додатковим включенням аліскірену
NOx (пг/мл)	26,48±0,21	20,35±0,23 P2-3 <0,001	25,81± 0,47 p3-4 <0,001	18,2±0,10 p2-5 <0,001	22,36±0,39 p5-6<0,001
sICAM-1 (нг/мл)	605,31±28,39	758,24±19,65 P2-3<0,001	654,28± 16,13 p3-4<0,001	858,24± 20,62 p2-5<0,001	705,31±21,56 p5-6<0,001
L-селектину (мкг/ мл)	1,07±0,03	1,21±0,02 P2-3<0,001	1,08± 0,02 p3-4 <0,001	1,25± 0,02 p2-5 <0,001	1,14±0,03 p5-6>0,05
ММП-9 (нг/мл)	102,16±4,33	169,21±7,14 p2-3<0,001	109,12±6,12 p3-4 <0,001	154,31±8,64 p2-5 <0,001	122,16±7,23 p5-6<0,01

## 6. Обговорення результатів дослідження

Аналіз кореляційних співвідношень дозволив виявити прямий кореляційний зв'язок  $D_0$  і коефіцієнта чутливості до напруги зсуву (K) (табл. 1) з рівнем нітрогену (відповідно  $r=+0,428$ ,  $p<0,02$ ;  $r=+0,386$ ,  $p<0,05$ ).

Як відомо, модуляція адгезивних молекул імуноглобулінового сімейства, індукована артеріальною гіпертензією, спостерігається в нейронах і в гліальних клітинах. Підвищення експресії sICAM-1 і L-селектину гліальними клітинами при АГ спостерігається вже на початку захворювання на 2-4-й день після пошкодження [4].

При тимчасовому порушенні кровотоку в центральній артерії мозку у пацієнтів з АГ також відбуваються швидкі зміни в експресії sICAM-1 і L-селектину. Експресія молекул клітинної адгезії істотно зменшується при застосуванні сартанів та  $\beta$ -адреноблокаторів і регулюється значною кількістю чинників: нейротрансмітерами, рівнем внутрішньоклітинної концентрації  $Ca^{2+}$  і  $Na^+$ ,

а також наявністю екстрацелюлярного матриксу [7–10].

Таким чином, дані, представлені в дослідженні свідчать про те, що рівень sICAM-1, L-селектину та ММП-9 в крові є патофізіологічно, експериментально і клінічно верифікованими маркерами ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ, що дозволяє оцінювати наявність та ступінь виразності порушення функціонального стану ендотелію при АГ.

## 7. Висновки

1. Функція ендотелію та виникнення адгезивної дисфункції ендотелію виникають раніше, ніж з'являються клінічні та морфологічні ознаки АГ.

2. Індуковане артеріальною гіпертензією зростання рівня sICAM-1 і L-селектину та матричної металопротеїнази-9 є маркерами важкості АГ та ефективності її лікування.

3. Телмісартан та бісопролол істотно зменшують адгезивну дисфункцію ендотелію та сприяють досягненню цільових рівнів АТ.

## Література

1. Агеенкова, О. Застосування при артеріальній гіпертензії фіксованої комбінації препаратів [Текст] / О. Агеенкова // *Врач.* – 2013. – № 4. – С. 12–16.
2. Александрова, Е. Н. Розчинні молекули адгезії при антифосфоліпідним синдромі, пов'язаному з системний червоний вовчак, і первинному антифосфоліпідним синдромі [Текст] / Е. Н. Александрова, А. А. Новиков, Т. М. Решетняк // *Терапевт. арх.* – 2012. – № 5. – С. 23–27.
3. Бондар, Т. М. Система L-аргінін, оксид азоту та імунітет [Текст] / Т. Н. Бондарь // *Теоретична и експериментальна медицина.* – 2009. – № 3. – С. 4–8.
4. Серкова, В. К. Інструментальні і біохімічні показники функції судинного ендотелію у пацієнтів з різними клінічними варіантами перебігу ішемічної хвороби серця [Текст] / В. К. Серкова, Г. В. Побережна // *Кровообіг та гемостаз.* – 2010. – № 3. – С. 42–47.
5. Xia, T. A association of Leu125Val polymorphisms in the PECAM-1 gene with the risk of coronary heart disease: a meta-analysis [Text] / T. Xia, X. Liu, C. J. Du, X. Jin, X. Q. Kong, G. Li // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 8, Issue 2. – P. 2219–2225.
6. Кобалава, Ж. Д. Фіксована комбінація бісопрололу та амлодипіну нівелює вплив  $\beta$ -адреноблокатора на показники центральної пульсової хвилі у хворих на артеріальну гіпертензію [Текст] / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовська, О. В. Богомаз // *Кардіологія.* – 2015. – № 12. – С. 11–16.
7. Прошаев, К. І. Зміни ендотелію при серцево-судинних захворюваннях у літніх. Частина 2. Сигнальні молекули і патогенез атеросклерозу [Текст] / К. І. Прошаев, А. Н. Ільніцькій, І. М. Кветной і др. // *Клінічна медицина.* – 2015. – № 12. – С. 4–7.
8. Агеенкова, О. Застосування при артеріальній гіпертензії фіксованої комбінації препаратів [Текст] / О. Агеенкова // *Врач.* – 2013. – № 4. – С. 12–16.
9. Ward, A. M. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease [Text] / A. M. Ward, O. Takahashi, R. Stevens, C. Heneghan // *Journal of Hypertension.* – 2012. – Vol. 30, Issue 3. – P. 449–456. doi: 10.1097/hjh.0b013e32834e4aed
10. Williams, I. L. Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans [Text] / I. L. Williams, S. B. Wheatcroft, A. M. Shah // *International Journal of Obesity.* – 2002. – Vol. 26, Issue 6. – P. 754–764. doi: 10.1038/sj.ijo.0801995

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Кошля В. І.  
Дата надходження рукопису 05.04.2017*

**Муна Бен Абід**, аспірант, кафедра загальної практики-сімейної медицини з курсами дерматовенерології та психіатрії, Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, бул. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, Україна, 69096  
E-mail: benabidmouna@hotmail.fr