

Чулков В.С., Сумеркина В.А., Чулков В.С.

Маркеры дисфункции эндотелия и содержание адипокинов у молодых женщин с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Chulkov V.I.S., Sumerkina V.A., Chulkov V.S.

Markers of endothelial dysfunction and adipokines in young women with hypertension and abdominal obesity

Резюме

Цель исследования: оценить содержание маркеров дисфункции эндотелия и адипокинов у молодых женщин в возрасте 20-44 лет с артериальной гипертензией в сочетании с абдоминальным ожирением. В исследование включено 89 пациенток, которые были разделены на 4 группы: 1 группа – с артериальной гипертензией на фоне абдоминального ожирения (14 женщин), 2 группа – с изолированной артериальной гипертензией (13 женщин), 3 группа – с изолированным абдоминальным ожирением (13 женщин), 4 группа - практически здоровые (контрольная группа) (46 женщин). Проводилось определение концентрации глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности, уровня инсулина крови с расчетом индекса HOMA-IR, концентрации лептина, адипонектина, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, ангиотензина II и эндотелина. У молодых пациенток с артериальной гипертензией в сочетании с абдоминальным ожирением были обнаружены дислипидемия в сочетании с повышением уровня лептина и ингибитором активатора плазминогена 1 типа. У молодых женщин с изолированной артериальной гипертензией выявлялись признаки эндотелиальной дисфункции в виде повышения концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 типа и ангиотензина II.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, адипокины, эндотелиальная дисфункция

Summary

The aim of the study was to evaluate markers of endothelial dysfunction and adipokines in young women aged 20-44 years with hypertension and abdominal obesity. The study included 89 patients who were divided into 4 groups: group 1 – with hypertension and abdominal obesity (14 women), group 2 – with isolated hypertension (13 women), group 3 – with isolated abdominal obesity (13 women), group 4 - control group (46 women). We determined concentrations of glucose, total cholesterol, cholesterol high density lipoprotein, triglycerides, cholesterol of low density lipoproteins, the insulin level of the blood with the calculation of HOMA-IR, concentrations of leptin, adiponectin, plasminogen activator inhibitor type 1, angiotensin II and endothelin. In young patients with hypertension and abdominal obesity were found dyslipidemia with higher levels of leptin and plasminogen activator inhibitor type-1. In young women with isolated hypertension revealed endothelial dysfunction with increased concentrations of plasminogen activator inhibitor type-1 and angiotensin II.

Keywords: hypertension, abdominal obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, adipokines, endothelial dysfunction

Введение

Врачам давно известно, что такое широко распространенное заболевание, как артериальная гипертензия (АГ), редко бывает изолированным [1]. Нередко АГ сочетается с так называемыми метаболическими факторами риска, такими как абдоминальное ожирение (АО), дислипидемия, нарушение углеводного обмена, которые являются компонентами метаболического синдрома (МС)

[2-5]. Выделение пациентов с МС имеет также большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, то есть при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, а с другой - оно предшествует возникновению такой патологии, как сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз, что неразрывно связано с повышением

риска смертности в популяции [6]. Существенный вклад в развитие этих заболеваний вносит дисфункция эндотелия. Женщины, как правило, имеют более низкую частоту сердечных заболеваний до наступления менопаузы, что объясняется протективным эффектом эстрогенов в отношении эндотелия [7]. Однако, в ряде исследований, у здоровых молодых женщин выявляются метаболические нарушения и дисфункция эндотелия ДЭ [8]. Представляется перспективным оценка функции эндотелия и адипокинов у молодых женщин в возрасте 20-44 лет при наличии различных компонентов МС.

Цель исследования: оценить содержание маркеров дисфункции эндотелия и адипокинов у молодых женщин в возрасте 20-44 лет с артериальной гипертензией в сочетании с абдоминальным ожирением.

Материал и методы

Тип исследования: поперечный срез.

Источниковая популяция: пациенты, обратившиеся к кардиологу или терапевту в поликлинику МБУЗ «Городская клиническая больница №11» г. Челябинска за период 2013-2015 гг.

Метод выборки: сплошной по мере обращаемости.

Критерии включения: наличие абдоминального ожирения и/или артериальной гипертензии, возраст от 20 до 44 лет, согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: симптоматические артериальные гипертензии, III стадия АГ, сахарный диабет, онкологические заболевания на момент обследования либо в анамнезе; туберкулёз, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, психические заболевания, декомпенсированные ССЗ, приём гормональных препаратов, беременность и период лактации.

В исследование включено 89 пациенток, которые были разделены на 4 группы: 1 группа – с АГ на фоне АО (n 14), 2 группа – с изолированной АГ (n 13), 3 группа – с изолированным АО (n 13), 4 группа - практически здоровые (контрольная группа) (n 46). Группы были сопоставимы по возрасту.

Диагнозы абдоминального ожирения и артериальной гипертензии устанавливались согласно Национальным рекомендациям Российского кардиологического общества [9] и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [6].

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. План исследования был одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 11 от 09.11.2013).

Показатели крови (концентрацию глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП), триглицеридов) определяли с помощью наборов реагентов «Ольвекс Диагностикум». Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Всем пациентам определяли уровень инсулина крови (набор реагентов Monobind, США) с расчетом индекса

НОМА-IR (НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (мкЕд/мл) /22,5), определяли концентрацию лептина (набор реагентов DBC, Канада), адипонектина (набор реагентов AssayPro, США), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) (набор реагентов Bender MedSystems, Австрия), ангиотензина II (набор реагентов RayBiotech, США) и эндотелина (набор реагентов RayBiotech, США) в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа в соответствии с инструкцией фирм-производителей наборов реагентов.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета статистических программ STATISTICA 10,0 (StatSoft Inc., 2011, США). Применялись критерии Манна-Уитни и хи-квадрат (χ^2) в зависимости от типа данных и характера распределения. При проведении корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Данные в тексте представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me; 25-75%). Для всех видов анализа статистически достоверными считались значения $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели липидограммы в исследуемых группах представлены в таблице 1. У пациенток в группе 1 оказались выше показатели общего холестерина, Хс-ЛПНП, триглицеридов и ниже – Хс-ЛПВП по сравнению с контрольной группой.

Показатели углеводного обмена и уровни адипокинов крови у пациенток в исследуемых группах представлены в таблице 2.

У женщин с АГ и АО оказались выше уровни глюкозы крови, однако базальная инсулинемия и индекс НОМА в сравниваемых группах не отличались. Уровень лептина оказался значительно выше у пациенток группы 1 по сравнению с пациентками в других группах, хотя различий адипонектина выявлено не было. В этой группе выявлены положительные корреляционные связи адипонектина с Хс-ЛПНП ($r=0,60$, $p<0,05$) и отрицательные корреляционные связи с триглицеридами ($r=-0,63$, $p<0,05$) и уровнем инсулина ($r=-0,60$, $p<0,05$).

Уровни маркеров дисфункции эндотелия представлены в таблице 3. У женщин с АГ в сочетании с АО концентрация PAI-1 оказалась в 2 раза выше по сравнению с пациентками с изолированными компонентами (АГ или АО) и контрольной группой. У пациенток с изолированной АГ выявлены наиболее высокие уровни ангиотензина II и PAI-1 по сравнению с контрольной группой. Различий по уровню эндотелина в сравниваемых группах выявлено не было.

По обобщенным данным различных исследований установлено, что гипертриглицеридемия у женщин сопровождается более высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [8]. В ряде работ показано, что в основе развития нарушений липидного обмена лежит гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [2]. Другие авторы считают ведущим механизмом возникновения дислипидемии дисбаланс адипокинов в виде снижения адипонектина и повышения лептина [10]. В нашем ис-

Таблица 1. Показатели липидограммы у пациенток в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n 14)	Группа 2 (n 16)	Группа 3 (n 13)	Группа 4 (n 46)
Общий холестерин, ммоль/л	5,85; 5,4-6,1 *	4,7; 4,25-5,9	4,6; 4,2-5,1	4,7; 4,2-5,0
Хс-ЛПНП, ммоль/л	3,75; 2,58-3,95 *	2,39; 2,05-3,09	2,45; 2,14-2,69	1,96; 1,66-2,34
Хс-ЛПВП, ммоль/л	1,4; 1,1-1,7 *	2,05; 1,5-2,55	1,95; 1,4-2,5	2,3; 2,0-2,6
Триглицериды, ммоль/л	1,8; 1,4-2,1 *	0,85; 0,55-1,15	0,85; 0,6-1,0	0,8; 0,6-1,1

Примечание: * p 1-4<0,05.

Таблица 2. Показатели углеводного обмена и уровни адипокинов крови у пациенток в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n 14)	Группа 2 (n 16)	Группа 3 (n 13)	Группа 4 (n 46)
Глюкоза крови, ммоль/л	5,8; 5,4-6,3 *	5,35; 4,75-5,55	5,0; 4,7-5,5	5,0; 4,7-5,4
Инсулин крови, мкМЕ/л	10,2; 9,5-16,1	12,1; 9,2-21,7	7,1; 6,2-40,1	10,7; 7,8-34,6
Индекс НОМА-IR	2,43; 1,1-4,15	2,71; 2,11-4,58	1,65; 1,35-4,8	2,38; 1,72-2,75
Лептин, нг/мл	57,95; 48,7-74,4 *	21,2; 17,3-33,1	20,3; 17,7-24,6	13,45; 9,5-20,4
Адипонектин, нг/мл	10,0; 8-14,9	8,7; 7,8-11,45	8,75; 6,8-14,1	8,9; 7,5-14,6

Примечание: * p 1-4<0,05.

Таблица 3. Уровни адипокинов и маркеров дисфункции в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (n 14)	Группа 2 (n 16)	Группа 3 (n 13)	Группа 4 (n 46)
РАI-1, нг/мл	563,3; 286,2-669,6 *	424,6; 253,3-568,1 **	296,8; 189,9-344,9	255; 186,2-388,4
Ангиотензин II, пг/мл	25,1; 7,4-51,8 *	84,3; 44,6-90,8 **	5,9; 4,9-9,4	7,4; 4,1-9,3
Эндотелин, фмоль/мл	0,55; 0,37-0,75	0,42; 0,36-6,0	0,49; 0,40-1,94	0,39; 0,28-0,68

Примечание: * p 1-2,3,4<0,05, ** p 2-1,3,4<0,05.

следования у женщин с АГ и АО выявлено повышение триглицеридов и общего холестерина за счет Хс-ЛПНП, а также снижение Хс-ЛПВП. Наряду с этим у пациенток группы 1 выявлено повышение уровня глюкозы крови без значимого повышения инсулина и индекса НОМА-IR, отражающего наличие инсулинорезистентности. В работах различных авторов было показано, что инсулинорезистентность и метаболический синдром ассоциированы с повышением концентрации лептина и снижением концентрации адипонектина в крови [2, 8, 10]. В нашем исследовании у молодых пациенток с АГ и АО обнаружено значительное повышение лептина при отсутствии различий уровней адипонектина в крови, что может быть гендерной особенностью пациенток данной возрастной категории, при этом уровень адипонектина отрицательно коррелировал с уровнем инсулина крови.

Считается, что дислипидемия и гипергликемия со-

провожаются нарушением функции эндотелия [2, 7]. У женщин с АГ в сочетании с АО в сравнении с пациентками с изолированными компонентами МС и контрольной группой выявлены наиболее высокие уровни РАI-1, который, с одной стороны, является адипокином и маркером дисфункции эндотелия, а с другой стороны – ферментом, ингибирующим активность фибринолитической системы. Все вышеперечисленные факторы могут вносить вклад в развитие макрососудистых заболеваний и осложнений в последующем.

Наиболее чувствительными маркерами дисфункции эндотелия являются компоненты, непосредственно вырабатываемые сосудами. К ним относятся эндотелин, оксид азота, ангиотензин II. У женщин с изолированной АГ выявлена наиболее высокая концентрация ангиотензина II, являющегося мощнейшим вазоконстриктором. В возникновении АГ важную роль играет активация ренин-ангио-

тензиновой системы, которая, в свою очередь, приводит к уменьшению тромборезистентности сосудов, что может способствовать предрасположенности к тромботическим осложнениям.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании у молодых пациенток с АО в сочетании с АГ, которые полностью соответствовали критериям метаболического синдрома, были обнаружены дислипидемия с преобладанием гипертриглицеридемии, повышением ЛПНП и снижением ЛПВП в сочетании с повышением уровня лептина. В то же время у молодых женщин с изолированной АГ, несмотря на отсутствие выраженных метаболических наруше-

ний, выявлялись признаки эндотелиальной дисфункции в виде повышения концентрации ингибитора активатора плазминогена I типа и ангиотензина II. ■

Чулков Вл.С. - ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Сумеркина В.А. - к.м.н., старший научный сотрудник ЦНИЛ, заведующий биохимическим отделом ЦНИЛ ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Чулков В.С. - к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Чулков В.С., 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, телефон: (351) 2536911, +79226982328, e-mail: vschulkov@rambler.ru

Литература:

1. Шапошник И.И., Сеницын С.П., Бубнова В.С., Чулков В.С. Артериальная гипертензия в молодом возрасте. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2011.
2. Suzuki T., Hirata K., Elkind M.S., Jin Z. et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS) // *Am. Heart J.* 2008; 156: 405-410.
3. Сумеркина В.А., Чулков Вл.С. Гендерные особенности системы свертывания крови, углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме и изолированном абдоминальном ожирении. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014; №5(4): 1422-1426.
4. Сумеркина В.А., Чулков Вл.С., Чулков В.С. Состояние системы гемостаза у пациентов с метаболическим синдромом. Здоровье и образование в XXI веке. 2014; 16 (4): 85-88.
5. Чулков Вл. С., Сумеркина В.А., Абрамовских О.С., Чулков В.С. Частота неалкогольной жировой болезни печени у молодых пациентов с абдоминальным ожирением на фоне артериальной гипертензии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 111 (11): 42-45.
6. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Кардиологический вестник. 2014; 1: 103.
7. Chan S.Y., Mancini G.B., Kuramoto L., Schulzer M. et al. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 4: 1037-1043.
8. Levit R.D., Reynolds H.R., Hochman J.S. Cardiovascular disease in young women: a population at risk. *Cardiol. Rev.* 2011; 19: 60-65.
9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6, Приложение 2: 3-32.
10. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Конради А.О. Адипокины и кардиометаболический синдром. Артериальная гипертензия. 2014; 5, Том 20: 422-432.