

УДК 612.67+616.13-004.6

**СИНДРОМ СУДИННОГО СТАРІННЯ І АТЕРОСКЛЕРОЗ  
У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ II СТУПЕНЯ****Н. М. Галюк***Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра внутрішньої медицини №2; 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

*Аналіз клініко-функціональних характеристик артеріальної гіпертензії II ступеня був проведений на основі обстеження 125 хворих на АГ, які знаходились на лікуванні в Івано-Франківському обласному клінічному кардіологічному диспансері. Вивчали особливості перебігу АГ у хворих із  $\leq 3$ -річним анамнезом антигіпертензивної терапії (60 осіб) і у хворих з  $\geq 5$ -річним анамнезом такого ж лікування (65 осіб). Тривала антигіпертензивна терапія, окрім здатності контролювати гіпертензію, може викликати і негативні ефекти, в основі яких є погіршення пружно-еластичних властивостей артерій та ліпідного спектру крові.*

**Ключові слова:** *раннє судинне старіння, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, тривала антигіпертензивна терапія.*

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** Артеріальна гіпертензія була і є основним чинником ризику загальної смертності [7, 8]. Тому скринінг, виявлення і лікування артеріальної гіпертензії мають першорядне значення для охорони здоров'я не тільки в розвинених країнах, але й в країнах, що розвиваються. Це вимагає, з одного боку, простих інструментальних методів діагностики гіпертензії, налагодження ефективного лікування та попередження ускладнень. З іншого боку необхідне більш глибоке розуміння механізмів розвитку серцево-судинного ризику гіпертензії [6]. При цьому йдеться не лише про традиційні чинники ризику серцево-судинних захворювань (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, цукровий діабет, метаболічний синдром тощо), але й про нові чинники глобального серцево-судинного ризику, зокрема про синдром раннього судинного старіння (Early Vascular Aging – syndrome). Пошуки причин виникнення цього синдрому серцево-судинного ризику можуть привести до розробки нових ефективних засобів ангіо- та кардіопротекції. [2].

Концепція раннього судинного старіння базується на дослідженні пружно-еластичних властивостей артерій, їх жорсткості, швидкості поширення пульсової хвилі, інтенсивності кальцинозу судинної стінки, рівня в ній еластину і колагену [1, 3, 4]. Таким чином, захист серцево-судинної системи повинен починатися з укріплення стінки артерій, гальмування інгібування її кальцієм, втрат колагену, збільшення еластину [5].

Отже, артеріальна гіпертензія як глобальна проблема практичної медицини повинна вирішуватися на загальнодержавному рівні. При цьому необхідна програма профілактики серцево-судинних захворювань, яка би враховувала EVA концепцію прогресування серцево-судинних подій у хворих з гіпертензією.

**Мета дослідження.** Встановлення значення зниження пружно-еластичних властивостей артерій і підвищення критеріїв ендотеліальної дисфункції в розвитку і прогресуванні атеросклерозу артерій.

**Матеріал і методи дослідження.** Під спостереженням було 125 хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) II ступеня, які рандомізовані в дві групи: групу хворих із  $\leq 3$ -річним анамнезом антигіпертензивної терапії (60 осіб) і групу хворих з  $\geq 5$ -річним анамнезом такого ж лікування (65 осіб). В якості базової антигіпертензивної терапії використані: інгібітор АПФ еналаприл (5-10 мг/добу), тіазидний діуретик (гіпотіазид 6,25-12,5 мг/добу), блокатор кальцієвих каналів (амлодипін 5-10 мг/добу),  $\beta$ -адреноблокатор (бісопролол 5-10 мг/добу) та статини (аторвастатин 10-40 мг/добу або розувастатин 10-20 мг/добу).

У обстежених хворих визначали систолічний, діастолічний та пульсовий артеріальний тиск (САТ, ДАТ, ПАТ), індекс жорсткості аорти – ІЖА [за відношенням ПАТ/УО мм.рт.ст./мл (Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко, 2009)]; методом доплерографії судин (загальної сонної артерії) встановлювали товщину інтимо-медіального комплексу – ТІМК, пульсову систолічну швидкість кровоплину – ПСШК; ендотелійзалежну та ендотелійнезалежну вазодилатацію – ЕЗВД (тест з реактивною гіперемією Celermajer – Sorensa (1992) у модифікації О.В. Іванової (1998)); імуноферментним методом досліджували в крові рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1). Досліджували також ліпідний спектр крові (загальний холестерин, бета-ліпопротеїни, ліпопротеїни низької та високої щільності, триацилгліцерини).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням електронних чотирьохклітинних таблиць  $2 \times 2$ , статистичних програм SPSS 13.0. Окрім критерію t-Стюдента та величини «р», обчислювали також відношення шансів (Odds ratio, OR), 95% індекс конфіденційності (CI), редукцію абсолютного ризику (ARR) та число пацієнтів, яких необхідно лікувати для попередження одного несприятливого наслідку (NNT).

**Результати досліджень та їх обговорення.** У табл.1 представлені показники синдрому судинного старіння у хворих, які отримували антигіпертензивну терапію  $\leq 3$  (n=60) і  $\geq 5$  років (n=65).

З табл.1 і рис.1 видно, що в обстежених хворих значення ІЖА і ТІМК у порівнянні із показниками здорових людей суттєво збільшуються. У хворих з 3-річним стажем антигіпертензивної терапії ІЖА збільшився на 51,6% ( $p < 0,001$ ), а у хворих з 5-річним стажем – на 61,7% ( $p < 0,05$ ). ПАТ збільшився, відповідно, на 34,3% ( $p < 0,001$ ) і 38,8% ( $p < 0,05$ ), а ТІМК – на 8,7% ( $p < 0,05$ ) та 23,8% ( $p < 0,05$ ).

ПСШК у обстежених хворих виявилась, відповідно на 12,8% ( $p<0,05$ ) і 15,1% ( $p<0,05$ ) вищою, ніж у здорових людей.

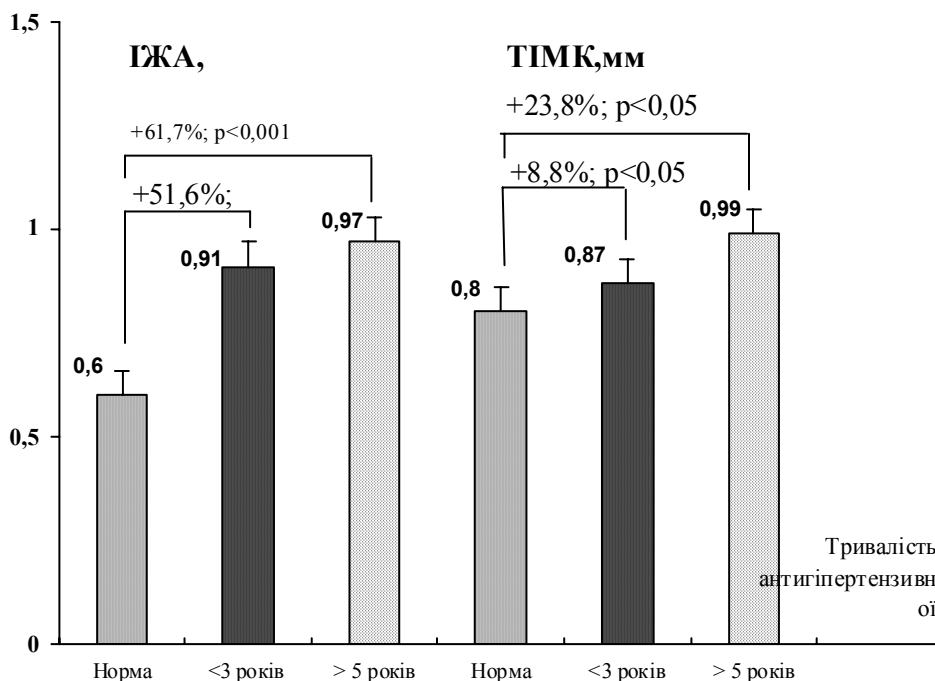


Рис.1. Показники індексу жорсткості аорти (ІЖА) та товщини інтимо-медійного комплексу (ТІМК) в залежності від тривалості антигіпертензивної терапії

Із плином тривалості антигіпертензивної терапії зменшувалась ЕЗВД. На 80,5% нижче норми вона виявилась у хворих із 3-річним анамнезом антигіпертензивної терапії і майже на 74,7% – у хворих із 5-річним анамнезом антигіпертензивної терапії ( $p<0,001$ ). ЕНВД виявилася на 40,3% ( $p<0,001$ ) нижче норми за 3-річної тривалості антигіпертензивної терапії і на 48,2% ( $p<0,001$ ) – за 5-річного лікування гіпертензії (табл.2).

У обстежених хворих суттєво відрізнявся рівень ендотелінемії (рис.2): при нормі  $6,98\pm 1,70$  пг/мл він склав  $16,71\pm 3,38$  пг/мл ( $p<0,05$ ) у осіб із 3-річною тривалістю антигіпертензивної терапії і  $20,40\pm 3,36$  пг/мл ( $p<0,05$ ) – в осіб з 5-річним анамнезом такого лікування ( $p<0,05$ ).

Таким чином, динаміка ЕЗВД, ЕНВД і рівня ендотелінемії наочно демонструє, що із збільшенням тривалості лікування посилюється ендотеліальна дисфункція як важлива складова синдрому судинного старіння. Очевидно, така динаміка є результатом зниження утворення ендотелієм судин ендотелій – релаксуючого фактора (NO), яка з плином часу, незважаючи на застосування антигіпертензивних засобів, прогресує.

Таблиця 1. Динаміка показників пружно-еластичних властивостей судинної стінки та ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ II ступеня, які отримували антигіпертензивну терапію  $\leq 3$  та  $\geq 5$  років ( $M \pm m$ )

Показники	Здорові (n=20)	Тривалість антигіпертензивної терапії:	
		$\leq 3$ років (n=60)	$\geq 5$ років (n=65)
<b>Значення пружно-еластичних властивостей артерій</b>			
Індекс жорсткості аорти, мм рт. ст./мл; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	0,6 $\pm$ 0,03	0,91 $\pm$ 0,04 +51,6 <0,001	0,97 $\pm$ 0,02 +61,7 <0,05; <0,05
Пульсовий артеріальний тиск, мм рт. ст.; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	45,2 $\pm$ 2,26	60,69 $\pm$ 3,03 +34,3 <0,001	62,77 $\pm$ 3,1 +38,8 <0,05; <0,05
Товщина інтимо-медіального комплексу, мм; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	0,80 $\pm$ 0,02	0,87 $\pm$ 0,01 +8,7 <0,05	0,99 $\pm$ 0,02 +23,8 <0,05; <0,05
Пікова систолічна швидкість кровоплину в спокої, см/с; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	24,4 $\pm$ 1,56	25,71 $\pm$ 0,59 +12,8 <0,05	26,25 $\pm$ 0,63 +15,1 <0,05; <0,05
<b>Значення ендотеліальної дисфункції</b>			
Ендотелін-1, пг/мл; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	6,98 $\pm$ 1,70	16,71 $\pm$ 3,38 +139,4 <0,05	20,40 $\pm$ 3,36 +22,1 <0,05; <0,05
Ендотелійзалежна вазодилатація, %; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	13,85 $\pm$ 0,67	2,70 $\pm$ 0,42 -80,5 <0,001	3,5 $\pm$ 0,43 -74,7 <0,001; <0,05
Ендотелійнезалежна вазодилатація, %; $\Delta\%$ , $p_1/p_2$	22,79 $\pm$ 2,13	13,6 $\pm$ 0,79 -40,3 <0,001	11,8 $\pm$ 0,79 -48,2 <0,001; <0,05

$p_1$  – достовірність різниці даних у порівнянні з здоровими людьми;

Примітки:  $p_2$  – вірогідність різниці показників між тривалістю антигіпертензивної терапії  $\leq 3$  та  $\geq 5$  років

$\Delta$  – різниця показника у відсотках у порівнянні з величинами до лікування, %

На рис.3 представлена динаміка відношення шансів (OR) за показниками синдрому судинного старіння в залежності від тривалості антигіпертензивної терапії. Проаналізовано 5 показників, які найбільш повно характеризують синдром судинного старіння. Із рис.3 видно, що OR для всіх показників  $>1$ . Це означає, що шанс несприятливого впливу зі збільшенням тривалості антигіпертензивної терапії достовірно зростає.

З рис.3 також видно, що більшість показників синдрому судинного старіння (ІЖА, ПАТ, ПСШК, ЕТ-1) відхиляється від 1, що вказує на прогресування прогностичної негативної тенденції, незважаючи на лікування. Така динаміка підтверджує ідею необхідності потенціювання тривалої антигіпертензивної терапії, що застосовується сьогодні згідно рекомендацій XII та XIII Конгресу кардіологів України (2011, 2012) та рекомендацій Європейського Товариства Кардіологів (2012).

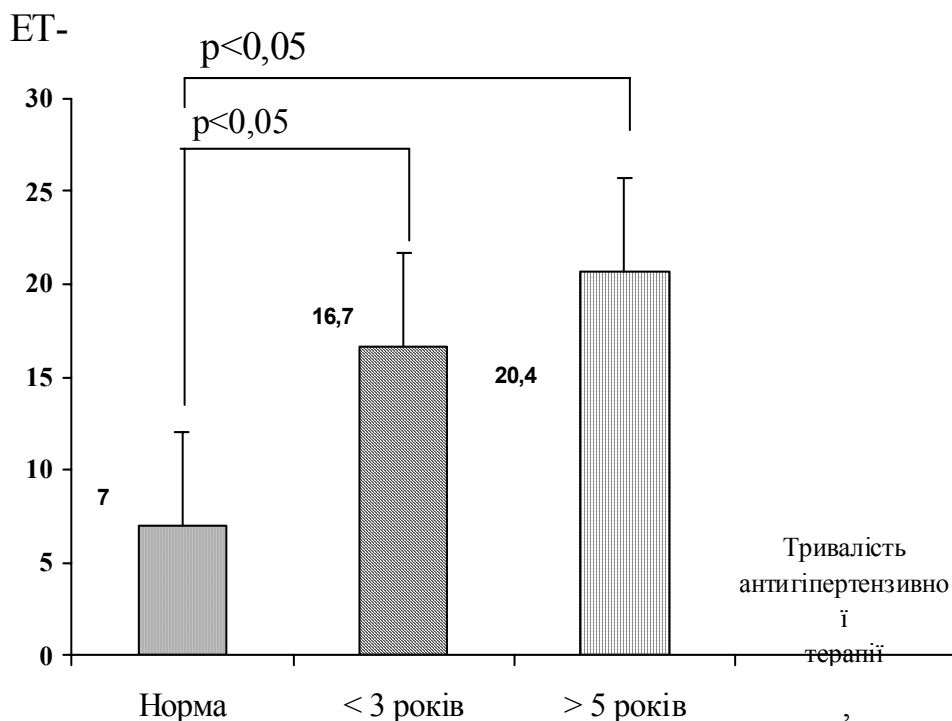
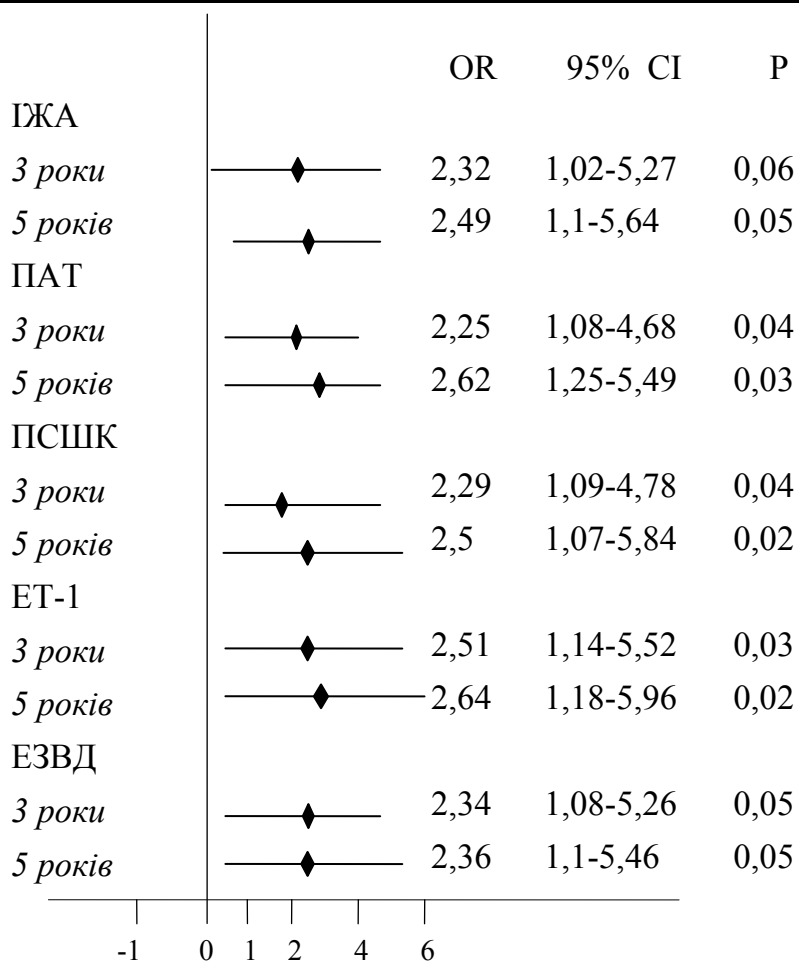


Рис.2. Показники рівня ендотелінемії в залежності від тривалості антигіпертензивної терапії

Із наведених даних рис.1, рис.2, рис.3 і табл.1 випливає, що в умовах навіть ефективної тривалої антигіпертензивної терапії пружно-еластичні властивості артерій та ендотеліальна дисфункція, погіршуються, внаслідок чого й розвивається синдром судинного старіння.

Із метою з'ясування наявності/відсутності зв'язку між ІЖА та іншими показниками синдрому судинного старіння, проведено кореляційний аналіз за Pearson, результати якого виявились наступними. У хворих із трьохрічним анамнезом базової антигіпертензивної терапії існує прямий сильний кореляційний зв'язок між ІЖА та ET-1 ( $r_{xy}=0,91\pm 0,07$ ;  $p<0,001$ ), прямий середньої сили між ІЖА і ПАТ ( $r_{xy}=0,65\pm 0,25$ ;  $p<0,01$ ) і зворотний сильний між ІЖА і ЕЗВД ( $r_{xy}=-0,71\pm 0,25$ ;  $p<0,01$ ). У хворих з  $\geq 5$ -річним анамнезом антигіпертензивної терапії цей зв'язок утримується, а за деякими параметрами навіть посилюється. Так, наприклад, у хворих з 5-річним анамнезом базової антигіпертензивної терапії коефіцієнт  $r_{xy}$  між ІЖА і ПАТ збільшився до  $0,80\pm 0,21$  проти  $0,71\pm 0,25$  ( $p<0,01$ ) у хворих з трирічним анамнезом антигіпертензивної терапії, що підтверджує висновок про прогресуюче зниження пружно-еластичних властивостей артерій, незважаючи на тривале ефективне антигіпертензивне лікування хворих на АГ з точки зору контролю цільового рівня АТ.



Примітка: ІЖА – індекс жорсткості аорти (мм.рт.ст/мл);  
 ПАТ – пульсовий артеріальний тиск (мм.рт.ст); (см/с);  
 ПСШК – пікова систолічна швидкість кровоплину в спокої (см/с);  
 ЕТ-1 – ендотелін – 1 (пг/мл);  
 ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація (Δ%).

Рис.3. Динаміка відношення шансів за показниками синдрому судинного старіння в залежності від тривалості антигіпертензивної терапії

Аналіз показників ліпідного спектру крові у хворих на АГ дав можливість з'ясувати наступне (табл.2). У хворих обох груп значно підвищеними, в порівнянні зі здоровими особами, виявились рівні ЗХС і ТГ, вміст яких у сироватці крові у хворих на АГ із тривалістю антигіпертензивної терапії до трьох років складав відповідно  $5,30 \pm 0,18$  ммоль/л і  $1,36 \pm 0,14$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ), а у групі хворих на АГ з тривалістю антигіпертензивної терапії довше п'яти років вони ще більше підвищувалися і склали, відповідно,  $5,41 \pm 0,16$  ммоль/л і  $1,40 \pm 0,12$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ).

Вірогідно підвищеним був також рівень атерогенної фракції ХС

ЛПНЦ – до  $3,40 \pm 0,23$  ммоль/л у групі хворих із тривалістю антигіпертензивної терапії до трьох років і до  $3,60 \pm 0,19$  ммоль/л – у хворих із АГ з тривалістю антигіпертензивною терапією довше п'яти років при  $2,5 \pm 0,22$  ммоль/л у здорових ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2. Показники ліпідного спектру крові у обстежених хворих на артеріальну гіпертензію з різною тривалістю антигіпертензивної терапії ( $M \pm m$ )

Показник, од. виміру	Здорові (n=20)	Хворі на АГ з тривалістю антигіпертензивної терапії:	
		$\leq 3$ років (n=60)	$\geq 5$ років (n=65)
ЗХС, ммоль/л; $\Delta\%$ ; p	$4,2 \pm 0,15$	$5,3 \pm 0,18$ <0,05	$5,41 \pm 0,16$ +2,1 <0,05
ТГ, ммоль/л; $\Delta\%$ ; p	$0,88 \pm 0,12$	$1,36 \pm 0,14$ <0,05	$1,40 \pm 0,12$ +2,9 <0,05
ХС ЛПВЦ, ммоль/л; $\Delta\%$	$1,15 \pm 0,04$	$0,99 \pm 0,06$ <0,001	$0,98 \pm 0,04$ -1,0 <0,05
ХС ЛПНЦ, ммоль/л; $\Delta\%$ ; p	$2,5 \pm 0,22$	$3,40 \pm 0,23$ <0,001	$3,60 \pm 0,19$ +5,9 <0,001

Примітки: P – достовірність різниці даних у порівнянні зі здоровими;  
 $\Delta$  – різниця показника у відсотках у порівнянні з величинами до лікування.

Водночас у хворих на АГ з тривалістю антигіпертензивної терапії довше п'яти років констатовано значне зниження вмісту ХС ЛПВЦ: концентрація його в сироватці крові була рівною  $0,98 \pm 0,04$  ммоль/л, у здорових людей –  $2,9 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, зазначена динаміка показників ліпідного обміну (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЦ, ХС ЛПВЦ) погіршуються паралельно з подовженням тривалості антигіпертензивної терапії.

Встановлений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом ЕТ-1 і ЗХС ( $r_{xy} = +0,51 \pm 0,07$ ;  $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЦ ( $r_{xy} = +0,48 \pm 0,07$ ;  $p < 0,05$ ) та між ІЖА і ЗХС ( $r_{xy} = +0,59 \pm 0,06$ ;  $p < 0,05$ ) вказує на супутній розвиток атеросклерозу при синдромі раннього старіння.

### Висновки

1. Синдром раннього судинного старіння розвивається і прогресує паралельно з дисліпідемією.

2. Існує кореляційний зв'язок між показниками EVA – синдрому (індекс жорсткості аорти, швидкість поширення пульсової хвилі, ендотелін-1, ендотелійзалежна вазодилатація) та атерогенними ліпідами.

3. Тривала антигіпертензивна терапія ( $\geq 5$  років) може посилювати прогресування EVA – синдрому.

**Перспектива подальших досліджень.**

Дослідження інтенсивності кальцинозу судинної стінки за допомогою визначення кальцієвого комплексу.

**Література**

1. Нильсон П. Синдром раннего сосудистого старения – как его правильно определить? / П.Нильсон // Артериальная гипертензия. – 2010. – №4(12). – С. 68-71.
2. Сіренко Ю.М. Пульсовий артеріальний тиск та індекс жорсткості аорти: вплив на прогноз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які пройшли лікування у спеціалізованому відділенні (Результати 5-річного ретроспективного спостереження) / Ю.М.Сіренко, Г.Д.Радченко, С.М.Кушнір // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – №2(4). – С. 25-58.
3. Nilson P.M. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome (review) / P.M.Nilson, L.Lurbe, S.Laurent // J.Hypertension. – 2008. – V.26. – P. 1049-1057.
4. Nilson P.M. Introduction to Mini-symposium on developmental origins of adult disease / P.M.Nilson, A.Holmäng // J. Internal. Med. – 2007. – V.261. – P. 410-411.
5. Ehret G.B. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies / G.B.Ehret, P.B.Munroe, K.M.Rice // Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. – Nature. – 2011. – V.478. – P. 103-109.
6. Schmieder R.E. ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension / R.E.Schmieder, J.Redon, G.Grassi // JHypertens. – 2012. – V.30. – P. 837-841.
7. Van Bortel L.M. Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L.M.Van Bortel, S.Laurent, P.Boutouyrie // J Hypertens. – 2012. – V. 30. – P. 445-448.
8. Heritability of central blood pressure and arterial stiffness: a twin study / A.D.Tarnoki, D.L.Tarnoki, M.A.Stazi, E.Medda // J Hypertens. – 2012. – V.30. – P. 1564-1571.

**THE SYNDROME OF VASCULAR AGING  
AND ATHEROSCLEROSIS IN PATIENT  
OF HYPERTENSION II DEGREE**

**N. M. Galyuk**

*Ivano-Frankivs'k National Medical University; department of internal  
medicine №2; 76018, Ivano-Frankivs'k, Galytska str.,2*



---

*Analysis of clinical and functional characteristics of hypertension second degree was determined based on survey 125 patients with hypertension who were treated in the Ivano-Frankovsk regional clinical cardiology clinic. We studied the peculiarities of hypertension in patients with  $\leq 3$ -year history of antihypertensive therapy (60) and in patients with  $\geq 5$ -year history of the same treatment (65 people). Long-term antihypertensive therapy, but the ability to control hypertension, can cause negative effects, which are based is worsening elastic-elastic properties of arteries and blood lipid spectrum.*

**Key words:** *early vascular aging, atherosclerosis, hypertension, prolonged antihypertensive therapy.*