

УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



3/2013

Ukrainian Journal of Cardiology

**Науково-практичний журнал
Видається із січня 1994 року**

**Засновник:
ДУ «Національний науковий центр
"Інститут кардіології імені академіка
М.Д. Стражеска" НАМН України»**

Редакційна колегія

В. О. Шумаков *головний редактор*
Г. В. Дзяк *заступник головного редактора*
Л. Г. Воронков *заступник головного редактора*
О. Й. Жарінов *відповідальний секретар*

К. М. Амосова, В. О. Бобров, В. В. Братусь, В. І. Волков, І. М. Горбась, Г. В. Книшов, В. М. Коваленко, М. І. Лутай, О. І. Мітченко, В. З. Нетяженко, О. М. Пархоменко, Є. П. Свіщенко, О. С. Сичов, Ю. М. Сіренко, І. К. Следзевська, І. П. Смирнова, Ю. М. Соколов, Т. В. Талаєва, М. К. Фуркало, В. Й. Целуйко

Редакційна рада

О. Я. Бабак (Харків), А. Е. Багрій (Донецьк), Ю. М. Беленков (Москва), М. Т. Ватутін (Донецьк), В. А. Візир (Запоріжжя), В. К. Гринь (Донецьк), І. Гусак (Морістаун, Нью-Джерсі), О. І. Дядик (Донецьк), Є. Ф. Заремба (Львів), Д. Д. Зербіно (Львів), Ю. А. Іванів (Львів), Р. С. Карпов (Томськ), О. А. Коваль (Дніпропетровськ), О. В. Коркушко (Київ), О. Лаучавічус (Вільнюс), В. Г. Лизогуб (Київ), О. О. Мойбенко (Київ), Р. Г. Оганов (Москва), М. І. Попович (Кишинів), М. В. Рішко (Ужгород), І. І. Сахарчук (Київ), Н. М. Середюк (Івано-Франківськ), В. К. Серкова (Вінниця), В. К. Ташук (Чернівці), М. Тендера (Катовіце), Б. М. Тодуров (Київ), А. В. Токар (Київ), В. Г. Чумбурідзе (Тбілісі), Є. І. Чазов (Москва), М. І. Швед (Тернопіль), М. І. Яблучанський (Харків)

Редакція журналу

ДУ «Національний науковий центр "Інститут
кардіології ім. М.Д. Стражеска" НАМН України»
вул. Народного Ополчення, 5
03680, м. Київ
Випускаючий редактор:
Н.П. Строганова (тел.: (44) 249-70-20)
Відповідальний секретар:
О.Й. Жарінов (тел./факс: (44) 291-61-30)
E-mail: 4w@4w.com.ua
www.ukrcardio.org

Видавець

ТОВ «Четверта хвиля»
проспект Червонозоряний, 119, оф. 213
03039, м. Київ
Тел.: (44) 221-13-82
Факс: (44) 501-68-24
E-mail: 4w@4w.com.ua
www.4w.com.ua

Вплив дисфункції ендотелію на основні патогенетичні механізми прогресування ішемічної хвороби серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

В.К. Ташук, Т.М. Амеліна, О.С. Полянська, Н.А. Турубарова-Леунова

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічна хвороба серця, ендотелін-1

Поєднаний перебіг хронічних хвороб у людини – одна зі складних сучасних проблем клінічної медицини. Серед низки захворювань, що вражають доросле населення, найбільш поширене поєднання ішемічної хвороби серця (ІХС) і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), що становить від 25,9 до 58 % [2]. Світові дані вказують на те, що основна причина смерті пацієнтів із ХОЗЛ середнього ступеня тяжкості – патологія серцево-судинної системи (близько 50 % у структурі смертності), тоді як безпосередньо від ХОЗЛ помирає незначна частка хворих (менше 5 %). Також доведено негативний вплив ХОЗЛ на перебіг ІХС – наявність ХОЗЛ підвищує ризик смерті при ІХС на 50 %, а зниження показників бронхіальної прохідності за впливом на розвиток коронарних катастроф порівнюється з гіперхолестеринемією [3].

На сьогоднішній день загальноприйнята запропонована V. Dzau та E. Braunwald на початку 90-х років минулого сторіччя концепція серцево-судинного континууму, під яким розуміють сукупність пов'язаних між собою патологічних процесів у серцево-судинній системі (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет) та їх наслідків (інфаркт міокарда, інсульт, хронічна серцева недостатність), які розвиваються на єдиній патофізіологічній основі (нейроендокринна дисрегуляція, дисфункція ендотелію, ремоделювання серця та судин). Ця концепція виокремлює ендотеліальну дисфункцію (ЕД) як одну з основних ланок патогенезу низки найбільш поширених серцево-судинних захворювань [7]. Ендотелій забезпечує місцевий гемостаз, підтримує тонус і структуру судин, ЕД є одним із ранніх виявів атеросклерозу, пору-

шення толерантності до фізичного навантаження, фактором росту і нестабільності атеросклеротичної бляшки, чинником ризику виникнення смерті від серцево-судинних причин [5, 8].

У вітчизняній літературі дані про порушення функції ендотелію у хворих на ХОЗЛ нечисленні. На тлі дисфункції ендотелію, особливо при поєднанні з ІХС, створюються сприятливі умови для формування функціональних і органічних порушень центральної, легеневої гемодинаміки з подальшим ремоделюванням лівих і правих відділів серця з формуванням легеневої гіпертензії [4]. Ці аргументи обґрунтували новий напрям фундаментальних і клінічних досліджень.

Мета роботи – детально вивчити механізми участі ендотелію в патогенезі розвитку ішемічної хвороби серця і хронічного обструктивного захворювання легень.

Матеріал і методи

За допомогою сучасних біохімічних та інструментальних методів обстежено 113 хворих на ІХС: стабільну стенокардію напруження II–III функціонального класу. Середній вік пацієнтів становив (56,10±0,76) року. Чоловіків було 105, жінок – 8. Тривалість захворювання з моменту встановлення діагнозу – від одного до шести років. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб відповідного віку та статі, без ознак серцево-судинної, пульмонологічної чи іншої патології внутрішніх органів.

Критерії залучення у дослідження: наявність у пацієнта стабільної стенокардії напруження II–III функціонального класу, верифікованої на підставі скарг, даних анамнезу захворювання,

клінічної картини, інструментальних і лабораторних методів дослідження, та згода на участь у дослідженні. Критерії вилучення з дослідження: хронічна серцева недостатність IV функціонального класу (NYHA), наявність в анамнезі перенесеного мозкового інсульту, клінічно значущі порушення ритму та провідності серця, хронічна ниркова недостатність, цукровий діабет, системні захворювання сполучної тканини та інша соматична патологія, яка супроводжується зміною досліджуваних параметрів і здатна, таким чином, вплинути на результати дослідження.

Пацієнтів із ХОЗЛ вводили у дослідження скринінговим методом з осіб, які надійшли до стаціонару й були відібрані випадковим способом відповідно до надходження. Залежно від виявлених змін обстежених розподілили на дві групи: до першої увійшли 63 хворих на ІХС без супутньої патології, до другої – 50 хворих на ІХС із супутнім ХОЗЛ I–II стадії, що відповідало легкому та помірному ступеню тяжкості, та на момент обстеження було в стадії повної ремісії.

Вміст ендотеліну-1 у плазмі крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів Biomedica (Австрія). Стан переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА) за методикою Ю.А. Владимірова, А.І. Арчакова. Стан окиснювальної модифікації білків (ОМБ) оцінювали за методикою О.Ю. Дубиніної у модифікації І.Ф. Мещишена. Стан антиоксидантного захисту оцінювали за показником загальної антиоксидантної активності (ЗАОА) плазми крові, активністю каталази за методом М.А. Королюка та співавторів, вмістом SH-груп, рівнем церулоплазміну (ЦП) у плазмі крові за методом І.В. Ревіна. Оцінювали протеолітичну (за лізисом низькомолекулярних (ЛНБ) і високомолекулярних білків (ЛВБ) плазми крові) та колагенолітичну активність плазми (КАП) крові, сумарну фібринолітичну активність (СФА), її ферментативну (ФФА) та неферментативну (НФА) ланки.

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням варіаційного статистичного аналізу. Для значної частини вибірок за $P < 0,05$ встановлена відмінність розподілу величин від нормального, що характерне для результатів біомедичних досліджень. Тому t-критерію Стюдента надавали перевагу лише в разі нормального розподілу за рівності генеральних дисперсій порівнюваних вибірок. В інших випад-

ках для порівняння отриманих результатів використали непараметричний ранговий критерій Манна – Уїтні. Результат вважали достовірним, якщо коефіцієнт достовірності дорівнював або був меншим 0,05.

Кожен пацієнт дав письмову згоду на проведення дослідження з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Результати та їх обговорення

За нашими даними, у хворих на ІХС без супутнього ХОЗЛ рівень ендотеліну-1 становив $(0,39 \pm 0,01)$ фмоль/мл і високо достовірно ($P < 0,0001$) відрізнявся від такого у групі контролю (рисунок). Вихідний рівень ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на ІХС із ХОЗЛ становив $(0,48 \pm 0,02)$ фмоль/мл і був достовірно вищим від такого у пацієнтів першої групи ($P < 0,0001$). Встановлено, що рівень ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на ІХС із супутнім ХОЗЛ достовірно вищий, ніж у групі осіб без супутньої патології.

Дослідження активності про- та антиоксидантних процесів виявило достовірну різницю кожного показника. Крім того, у хворих на ІХС у поєднанні з ХОЗЛ ці зміни більшою мірою виражені як за рахунок виснаження антиоксидантного захисту, так і посилення ПОЛ (табл. 1). Пригнічення антиоксидантного захисту, очевидно, зумовлене посиленням використання його компонентів для нейтралізації активних радикалів і гальмування процесів вільнорадикального

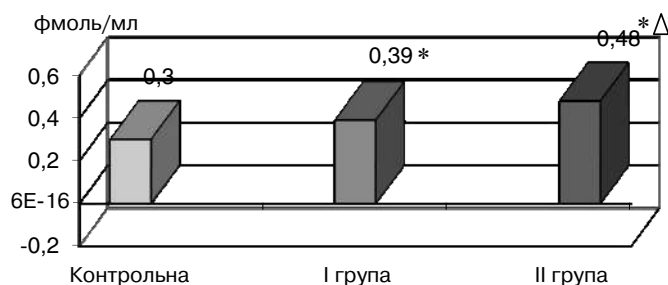


Рисунок. Рівень ендотеліну-1 у плазмі крові хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. * $P < 0,0001$ – порівняно з контрольною групою; Δ $P < 0,0001$ – порівняно з I групою.

Таблиця 1

Показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу крові у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

Показник	Величина показника (M±m) у групах		
	контрольний (n=20)	I (n=63)	II (n=50)
ЗАОА пл., %	52,90±0,94	48,50±0,79*	48,70±1,22
ЦП пл., мг/л	221,60±6,28	318,50±10,28*	378,70±14,98* ^Δ
SH-групи, мкмоль/мл	0,50±0,01	0,34±0,01*	0,30±0,14*
Каталаза, мкмоль/хв	13,70±0,25	10,50±0,23*	9,20±0,17* ^Δ
МА, мкмоль/л	12,80±0,48	19,70±0,30*	22,04±0,24* ^Δ
ОМБ, од.опт.густ./мл	1,29±0,05	1,94±0,06*	2,03±0,06*

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: * – в осіб контрольної групи (P<0,05); ^Δ – у хворих I групи (P<0,05). Те саме в табл. 2.

Таблиця 2

Показники протеїназо-інгібіторної системи крові у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень

Показник, мг/год	Величина показника (M±m) у групах		
	контрольний (n=10)	I (n=30)	II (n=25)
ЛНБ	5,23±0,12	3,72±0,03*	3,57±0,04* ^Δ
ЛВБ	5,42±0,11	3,84±0,03*	3,80±0,05*
КАП	0,23±0,02	0,16±0,01*	0,11±0,01* ^Δ
СФА	2,08±0,06	1,59±0,03*	1,64±0,07*
НФА	1,09±0,03	0,78±0,01*	0,84±0,03*
ФФА	0,99±0,03	0,81±0,02*	0,81±0,04*

окиснення ліпідів і білків. З іншої точки зору, як активні форми кисню, так і продукти ПОЛ мають мембранодеструктивні властивості, порушують функціонування мембрано-зв'язаних ферментних комплексів, призводять до пошкодження ДНК і РНК як наслідок порушення біосинтезу білків, зокрема й антиоксидантних ферментів.

При вивченні протеїназо-інгібіторної активності плазми крові встановлено пригнічення всіх ланок протеолізу як у хворих на ІХС при поєднанні з ХОЗЛ, так і у хворих на ІХС без супутньої патології, однак наявність ХОЗЛ значно зменшує лізис низькомолекулярних протеїнів (табл. 2). Одним із механізмів цих зрушень може бути підвищення активності низькомолекулярного глікопротеїду плазми крові α_1 -інгібітора протеїназ (α_1 -антитрипсину). Разом із пригніченням протеолізу у хворих на ІХС встановлено зниження сумарної фібринолітичної активності, у хворих на ІХС зменшення фібринолізу компенсується на перших етапах активацією ферментативної ланки, тоді як при поєднаному перебігу ІХС і ХОЗЛ ці зрушення усуваються за рахунок неферментативних процесів.

Між рівнем ендотеліну-1 і станом оксидантно-антиоксидантного гомеостазу крові, процесами фібринолізу та протеолізу проведено кореляційний аналіз, який виявив: прямий кореляційний зв'язок між вмістом ендотеліну-1 та ОМБ (rs=0,6, P<0,05), ендотеліну-1 та ЦП (rs=0,5, P<0,05), ендотеліну-1 та вмістом SH-груп (rs=0,4, P<0,05), зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ендотеліну-1 та лізисом азоальбуміну (rs=-0,6, P<0,05), між рівнем ендотеліну-1 та лізисом азоколу (rs=-0,5, P<0,05), вмістом ендотеліну-1 та НФА (rs=-0,5, P<0,05).

У багатьох дослідженнях [1, 2, 9] поєднання ІХС і ХОЗЛ трактують з позиції взаємного обтяження. Аналізуючи основні патогенетичні зміни, також можна стверджувати про формування хибного кола у прогресуванні коморбідної патології ІХС і ХОЗЛ. Гіпоксія, що формується при ХОЗЛ, та її компенсаторні механізми (еритроцитоз, тахікардія) сприяють підвищенню потреби міокарда в кисні в умовах неналежної оксигенації крові та погіршення мікроциркуляції. Тривала робота серця в таких умовах призводить до розвитку дистрофічних змін, які супроводжуються зниженням скоротливої функції міокарда, що, своєю чергою, поглиблює гіпоксемію, гіпоксію, вентиляційно-перфузійні порушення. Розвиток гіпоксії сприяє підвищенню порогу больової чутливості відповідних центрів мозку. Вказані чинники в комбінації з розвитком патологічних змін у міокарді призводять до виникнення безбольової ішемії міокарда.

З огляду на результати дослідження, дисфункцію ендотелію можна вважати основною ланкою патогенетичних перетворень, що стимулює процеси вільнорадикальних перетворень, виснажує антиоксидантний захист, погіршує мікроциркуляцію, сприяє ремоделюванню серцево-судинної системи та бронхолегеневого

апарату, призводить до дестабілізації ІХС та прогресування розладів легеневої вентиляції. Виявлені порушення потребують призначення такій категорії пацієнтів адекватного диференційованого лікування, яке на ранніх етапах розвитку обох нозологій дозволить зменшити вияви та запобігти розвитку ускладнень.

Висновки

1. Перебіг ішемічної хвороби серця із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень характеризується підвищенням інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів за рахунок збільшення рівня малонового альдегіду на 10,1 % ($P < 0,05$) при зниженому функціонуванні системи антиоксидантного захисту, зі зменшенням активності каталази на 11,4 % ($P < 0,05$) і збільшенням рівня церулоплазміну на 14,5 % ($P < 0,05$).

2. У хворих на ішемічну хворобу серця з хронічним обструктивним захворюванням легень виявлено достовірне зменшення лізису низькомолекулярних протеїнів і колагенолітичної активності плазми крові, що корелює з виявами ендотеліальної дисфункції (відповідно $r = -0,62$; $P < 0,05$ і $r = -0,56$; $P < 0,05$) та може потенціювати ремоделювання стінки судини.

3. У хворих ішемічну хворобу серця при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень встановлено достовірне зростання рівня ендотеліну-1 на 18,8 %, що підтверджує провідну роль ендотеліальної дисфункції у

прогресуванні серцево-судинної та легеневої патології.

Література

1. Амосова К.М., Стременик О.Т., Андрєєв Є.В. та ін. Роль ендотеліальної дисфункції та системного імунного запалення у виникненні ішемії міокарда при фізичному навантаженні у хворих з гемодинамічно незначущим атеросклерозом вінцевих артерій серця // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 4. – С. 14–19.
2. Бугаєнко В.В., Слободской В.А., Товстуха В.В. Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 5. – С. 72–78.
3. Кравчун П.Г., Лапшина Л.А., Глебова О.В. Эндотелиальная функция и кардиогемодинамика в кластерах, разделенных по уровню эндотелина-1, при остром инфаркте миокарда и позднем постинфарктном периоде // Междунар. мед. журн. – 2012. – № 1. – С. 22–27.
4. Распутіна Л.В. Маркеры системного запалення та ендотеліальної дисфункції у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби // Астма та алергія. – 2012. – № 2. – С. 17–21.
5. Шумаков В.О., Терешкевич Л.П., Малиновська І.Е. та ін. Взаємозв'язок між показниками ендотеліальної функції та результатами фізичного навантаження в ранній післяінфарктний період // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 2. – С. 61–66.
6. Albert P., Calverley P. Drugs (including oxygen) in severe COPD // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31, N 5. – P. 1114–1124.
7. Dzau V., Antman E., Black H. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // <http://circ.ahajournals.org/content/114/25/2850>.
8. Elesber A.A., Redfield M.M., Rihal C.S. et al. Coronary endothelial dysfunction and hyperlipidemia are independently associated with diastolic dysfunction in humans // Amer. Heart J. – 2007. – Vol. 153, N 6. – P. 1081–1088.
9. Mascarenhas J., Lourenço P., Lopes R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications // Amer. Heart J. – 2008. – Vol. 155, N 3. – P. 521–526.

Надійшла 10.01.2013 р.

The effect of endothelial dysfunction on the key pathogenetic mechanisms of the progression of coronary artery disease combined with chronic obstructive pulmonary disease

V.K. Tashchuk, T.M. Amelina, O.S. Polianska, N.A. Turubarova-Leunova

The level of endothelin-1 in blood plasma, the activity of free radical processes and antioxidant defense, proteolysis and fibrinolysis have been determined in 113 patients with stable angina of II–III functional classes. It has been shown that the course of the ischemic heart disease with concomitant chronic obstructive pulmonary disease is characterized by enhancement of free radical lipid peroxidation processes with elevation of malonic aldehyde by 10.1 % ($P < 0.05$), diminished functioning of the antioxidant defense system, reflected by decreased activity of catalase by 11.4 % ($P < 0.05$) and increased level of ceruloplasmin by 14.5 % ($P < 0.05$). Significant decrease of the lysis of low molecular proteins and blood plasma collagenolytic activity, correlating with manifestations of the endothelial dysfunction ($r = -0.62$; $P < 0.05$) and ($r = -0.56$; $P < 0.05$) respectively, may potentiate remodeling of the vascular wall. Significant elevation of the level of endothelin-1 by 18.8 % has been established as well, proving the key role of the endothelial dysfunction in the progression of cardiovascular and pulmonary pathology.