

УДК 616.12-005.4 + 616.12-008.331.1]: 616.15 + 616.33

К. О. МіхалевБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

КАТЕХОЛАМІНЗВ'ЯЗУВАЛЬНА ФУНКЦІЯ ЕРИТРОЦИТІВ ТА ТОВЩИНА КОМПЛЕКСУ «ІНТИМА-МЕДІА» СОННИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНОЇ ВАЗОДИЛАТАЦІЇ

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, комплекс «інтима-медіа», еритроцит, ендотелій.

Резюме. У роботі наведені результати обстеження 35 хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця. Були проведені дуплексне сканування сонних артерій, функціональні проби на плечовій артерії та визначення параметрів катехоламінзв'язувальної функції еритроцитів (КАЗФЕ). Досліджувану когорту хворих було стратифіковано на кластери за рівнями ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД), КАЗФЕ та товщиною комплексу «інтима-медіа» (КІМ) сонних артерій. У цілому встановлена обернена залежність між ЕЗВД та КАЗФЕ, КАЗФЕ та товщиною КІМ правої загальної сонної (ЗСАп) і лівої зовнішньої сонної артерії (ЗовСАл). При цьому констеляція кластерів більш низьких значень ЕЗВД та КАЗФЕ асоціюється з більшою товщиною КІМ ЗСАп та ЗовСАл.

Вступ

Ендотеліальна дисфункція, виступаючи в ролі потужного патологічного предиктора при серцево-судинних захворюваннях, у т.ч. артеріальній гіпертензії (АГ) та ішемічній хворобі серця (ІХС), тільки частково пояснює розвиток та вираженість атеросклеротичного процесу в різних судинних басейнах [9]. Це пов'язано з тим, що атеросклероз є складною «сіткою» взаємодій численних патофізіологічних чинників, серед яких, окрім власне ендотеліальних, вагомий внесок здійснюють зміни функціонального стану еритроцитів, насамперед, їх мембрани [5, 8]. Властивості останньої характеризує ряд параметрів, серед яких важливе значення має зв'язування катехоламінів (КА) [1, 7].

Окрім аспекти взаємозв'язків компонентів артеріальної стінки, зокрема комплексу «інтима-медіа» (КІМ), з функціональними властивостями еритроцитів, особливо в умовах погіршення вазореактивних властивостей ендотелію, вивчені недостатньо, що і визначило мету нашого дослідження.

Мета дослідження

Дослідити динаміку та взаємозв'язки катехоламінзв'язувальної функції еритроцитів (КАЗФЕ) та товщини КІМ екстракраніальних артерій у хворих на АГ та ІХС в залежності від ступеня ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД).

Матеріал і методи

В аналітичному одномоментному дослідженні взяли участь 35 пацієнтів чоловічої статі з АГ (есенційною) та ІХС без клінічних ознак серцевої недостатності (СН) (І ФК [3]). Верифікація АГ, її ступеня та стадії, клінічних форм ІХС (стабільна стенокардія напруження II-III ФК, дифузний та постінфарктний кардіосклероз) здійснювались згідно з чинними рекомендаціями та стандартами [3]. Середній вік хворих склав 58 (51-61) років, стаж АГ – 9 (3-19) років. Обстежуваними підписаний формуляр інформованої згоди участі в дослідженні.

Дуплексне сканування екстракраніальних артерій (загальних, зовнішніх та внутрішніх сонних – ЗСА, ЗовСА та ВСА відповідно) проводили на ультразвуковому сканері «EnVisor» («Philips», США) за стандартними методиками з вимірюванням товщини КІМ. На тому ж обладнанні проводили функціональні проби на плечовій артерії: з реактивною гіперемією (визначення ЕЗВД та нітрогліцерину (ендотелійнезалежна вазодилатація (ЕНВД) [2, 4]. Приріст діаметра плечової артерії у пробі з реактивною гіперемією вважався достатнім, якщо досягав 10% від вихідного або більше. Середній рівень ЕЗВД у досліджуваних хворих склав 19,7 (11,7-26,2) %. Шести хворим (17%), в яких ступінь ЕЗВД був недостатнім (8,5 (6,2-9,5) %), для диференціації провідного механізму порушення дилатації була

проведена проба з 0,5 мг нітрогліцерину з наступним визначенням ступеня ЕНВД, який склав 24,7 (22,2-29,6) % і був задовільним [2].

По відношенню до медіани (Ме) значення ЕЗВД досліджувану когорту пацієнтів було стратифіковано на дві групи: група 1 (ЕЗВД \geq Ме, $n = 17$ (49%), середнє значення 26,2 (23,1-38,3) % та група 2 (ЕЗВД $<$ Ме, $n = 18$ (51%), середнє значення 11,7 (9,5-15,7) %. Групи порівняння були зіставними за віком (53 (50-60) та 59 (55-63) років відповідно) та частотами нозологічних форм (АГ – 47% та 28%, констеляція АГ та ІХС – 53% та 72% відповідно, $\chi^2 = 1,392$, число ступенів свободи $df = 1$, $p = 0,238$).

Кількісна оцінка КАЗФЕ за умов цитохімічного визначення за стандартною методикою [1] проводилася за морфометричними критеріями розрахунку абсолютного значення величини КАЗФЕ (у.о.) та середньої кількості КА на один еритроцит (КАЗФ/Е, у.о.).

У дослідження не включались пацієнти з ознаками СН, анемічного синдрому, а також ті, яким було неможливо виконати протокол функціональних проб на плечовій артерії.

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою програмних пакетів Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., USA) та SPSS v. 17.0 (SPSS Inc., USA). Порівняння абсолютної та відносної частот номінальних та порядкових ознак проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінкою критерію χ^2 Пірсона, а у випадках його математичної нестійкості – за таблицями формату «2x2» та оцінкою значущості точного критерію Фішера. При порівнянні кількісних ознак використовували непараметричний дисперсійний аналіз. Центральна тенденція та варіація показників позначались як Ме (Q_{25} - Q_{75}), де Ме – медіана, Q_{25} та Q_{75} – верхній та нижній квартилі відповідно. Визначення кореляційних зв'язків (r) проводилось за методом кореляційного аналізу Спірмена. Рівень статистичної значущості при порівнянні двох незалежних вибірок для коефіцієнту кореляції був $p < 0,05$. При порівнянні чотирьох незалежних вибірок застосовувалась поправка Бонферроні і рівень статистичної значущості був $p < 0,0125$.

Обговорення результатів дослідження

Параметри КАЗФЕ (КАЗФЕ, КАЗФ/Е) були статистично значуще вищими за менших значень ЕЗВД: 213,7 (187,9-273,8) та 308,5 (221,0-340,7), 1,03 (0,77-1,24) та 2,08 (1,03-2,75) у групах 1 і 2 відповідно ($p < 0,05$). Ця залежність також проявлялась негативним кореляційним зв'язком КАЗФЕ та КАЗФ/Е з величиною приросту діаметра плечової артерії у пробі з реактивною гіперемією ($r = -0,45$, $p = 0,008$ та $r = -0,53$, $p = 0,001$ відповідно). Статистично значущої різниці товщини КІМ сонних артерій в групах з різним ступенем ЕЗВД виявлено не було.

Для виявлення сформульованих у меті взаємозв'язків досліджувану когорту пацієнтів було стратифіковано на два кластери за величиною КАЗФ/Е: кластер_{КА1} (2,10 (1,58-2,75) у.о., $n = 18$) та кластер_{КА2} (0,77 (0,58-1,03) у.о., $n = 17$). Виходячи з цього, структура груп за рівнем ЕЗВД виглядала наступним чином: група 1 - кластер_{КА1} 6/17, кластер_{КА2} 11/17; група 2 - кластер_{КА1} 12/18, кластер_{КА2} 16/18 ($\chi^2 = 3,445$, число ступенів свободи $df = 1$, $p = 0,063$).

Незважаючи на відсутність значущих кореляцій ЕЗВД з досліджуваними параметрами ремоделювання сонних артерій, між товщиною КІМ лівої ЗСА, правої ЗовСА та значеннями КАДФ/Е спостерігалась зворотна залежність (табл. 1).

При цьому КАЗФ/Е статистично значуще корелювала з товщиною КІМ ЗСАл ($r = -0,41$, $p = 0,02$), ЗовСАп ($r = -0,53$, $p = 0,002$) та ЗовСАл ($r = -0,39$, $p = 0,03$).

Таким чином, були виявлені взаємозв'язки функції депонування КА еритроцитами з величиною ЕЗВД та товщиною КІМ сонних артерій за відсутності значущих кореляцій між останніми. Тому для комплексної оцінки впливу ступеня ЕЗВД та КАЗФЕ на товщину КІМ сонних артерій досліджувану когорту пацієнтів було стратифіковано на чотири комбінованих кластери (КК): КК₁ (констеляція групи 1 (ЕЗВД \geq Ме) та кластеру_{КА1} ($n = 6$)), КК₂ (констеляція групи 1 (ЕЗВД \geq Ме) та кластеру_{КА2} ($n = 11$)), КК₃ (констеляція групи 2 (ЕЗВД $<$ Ме) та кластеру_{КА1} ($n = 12$)) та КК₄ (констеляція групи 2 (ЕЗВД $<$ Ме) та кластеру_{КА2} ($n = 6$)).

Значення товщини КІМ сонних артерій серед КК наведені у табл. 2.

Таким чином, спектр КК характеризувався статистично значуще більш високою товщиною КІМ ЗСАл (в 1,3-1,6 рази) та тенденцією до більших значень КІМ ЗовСАп ($p = 0,019$) у КК₄ порівняно з КК₃.

Враховуючи неоднозначність динаміки КІМ зазначених артерій у процесі дисперсійного аналізу, та для частотного аналізу вказаних вище КК досліджувану когорту пацієнтів було стратифіковано на дві групи по відношенню до Ме товщин КІМ ЗСАл та ЗовСАп: група 1' (КІМ ЗСАл 0,81 (0,71-0,92) мм, ЗовСАп 0,71 (0,50-0,71) мм, $n = 16$) та група 2' (КІМ ЗСАл 1,25 (1,15-1,42) мм, ЗовСАп 0,85 (0,66-1,06) мм, $n = 19$).

Частоти комбінованих кластерів у групах з різною товщиною КІМ ЗСАл та ЗовСАп наведені у табл. 3.

Таким чином, група 2' характеризувались, в першу чергу, меншою частотою КК₃ порівняно з групою 1'. При цьому всі пацієнти КК₄ належали до групи більш високих значень КІМ досліджуваних артерій.

Отримані результати висвітлюють окремі аспекти взаємозв'язків функціональних властивостей еритроцитів, ендотелію та ремоделювання

Таблиця 1

Товщина комплексу «інтима-медіа» екстракраніальних артерій у кластерах за величиною депонування катехоламінів на один еритроцит, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Ознаки	Кластер _{КА1} n = 18	Кластер _{КА2} n = 17
КІМ ЗСАп, мм	0,84 (0,71-1,13)	1,06 (0,71-1,18)
КІМ ЗСАл, мм	0,90 (0,79-1,07)	1,16 (1,03-1,40)*
КІМ ЗовСАп, мм	0,60 (0,57-0,71)	0,82 (0,71-0,98)*
КІМ ЗовСАл, мм	0,76 (0,57-0,86)	0,82 (0,78-1,06)
КІМ ВСАп, мм	1,30 (1,17-1,40)	1,24 (1,09-1,40)
КІМ ВСАл, мм	1,20 (0,96-1,42)	1,07 (0,99-1,24)

Примітка. КІМ – комплекс «інтима-медіа»; ЗСАп, ЗСАл – права і ліва загальні сонні артерії; ЗовСАп, ЗовСАл – права і ліва зовнішні сонні артерії; ВСАп, ВСАл – права і ліва внутрішні сонні артерії.

* p < 0,05 – статистично значуща різниця між кластерами

Таблиця 2

Товщина комплексу «інтима-медіа» екстракраніальних артерій у комбінованих кластерах, Ме (Q₂₅-Q₇₅)

Ознаки	КК ₁ n = 6	КК ₂ n = 11	КК ₃ n = 12	КК ₄ n = 6
КІМ ЗСАп, мм	0,88 (0,79-0,94)	0,98 (0,71-1,18)	0,80 (0,70-1,18)	1,11 (1,06-1,25)
КІМ ЗСАл, мм	1,00 (0,79-1,19)	1,11 (0,82-1,16)	0,89 (0,73-0,99)	1,42 (1,40-1,50)*
КІМ ЗовСАп, мм	0,69 (0,58-0,89)	0,80 (0,71-0,98)	0,59 (0,56-0,71)	0,93 (0,71-1,21)
КІМ ЗовСАл, мм	0,67 (0,55-0,89)	0,95 (0,78-1,06)	0,76 (0,59-0,82)	0,82 (0,71-0,99)
КІМ ВСАп, мм	1,45 (1,28-1,64)	1,24 (1,05-1,26)	1,23 (1,16-1,30)	1,24 (1,24-1,42)
КІМ ВСАл, мм	1,20 (0,96-1,44)	1,06 (0,98-1,24)	1,25 (1,00-1,33)	1,15 (1,07-1,59)

Примітка. * p = 0,009 – статистично значуща різниця між КК₄ та КК₃

Таблиця 3

Частоти комбінованих кластерів у групах порівняння за товщиною комплексу «інтима-медіа» лівої загальної та правої зовнішньої сонних артерій

Констеляція	Параметри	КДТН ЛШ		ВСЬОГО
		Група 1'	Група 2'	
КК ₁	Абсолютна частота	3	3	6
	Очікувана абсолютна частота	2,7	3,3	6,0
	% у групі (відносна частота)	18,8%	15,8%	17,1%
КК ₂	Абсолютна частота	4	7	11
	Очікувана абсолютна частота	5,0	6,0	11,0
	% у групі (відносна частота)	25,0%	36,8%	31,4%
КК ₃	Абсолютна частота	9	3	12
	Очікувана абсолютна частота	5,5	6,5	12,0
	% у групі (відносна частота)	56,3%	15,8%	34,3%
КК ₄	Абсолютна частота	0	6	6
	Очікувана абсолютна частота	2,7	3,3	6,0
	% у групі (відносна частота)	0,0%	31,6%	17,1%
ВСЬОГО	Абс. Частота	16	19	35
	Очікувана абс. Частота	16,0	19,0	35,0
	% серед всіх груп	45,7%	54,3%	100,0%

Примітка. Критерій $\chi^2 = 9,623$, число ступенів свободи $df = 3$, $p = 0,022$. 4 комірки таблиці (50%) мають очікувану частоту нижче 5. При проведенні трансформації таблиці у формат «2x2» значення точного критерію Фішера значуще ($p < 0,05$)

сонних артерій у вигляді зміни товщини КІМ у хворих на АГ та ІХС. У даному контексті еритроцити через здатність транспортувати КА шляхом комплексування з мембраною можна розглядати як

один з модуляторів структурно-функціонального стану артеріальної стінки при реалізації адаптивних реакцій в умовах дії факторів ризику розвитку атеросклерозу та його ускладнень [6, 10].

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця без ознак серцевої недостатності в цілому спостерігається обернено пропорційна динаміка катехоламінзв'язувальної функції еритроцитів та ступеня ендотеліозалежної вазодилатації.

2. Зменшення величини катехоламінзв'язувальної функції на один еритроцит у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з різним ступенем ендотеліозалежної вазодилатації в цілому асоціюється зі зростанням товщини комплексу «інтима-медіа» лівої загальної та правої зовнішньої сонних артерій відповідно.

3. Групи хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця за ступенем ендотеліозалежної вазодилатації гетерогенні за кластерами щодо величини катехоламінзв'язувальної функції. При цьому останні характеризуються гетерогенністю як за рівнем ендотеліозалежної вазодилатації, так і за товщиною комплексу «інтима-медіа» лівої загальної та правої зовнішньої сонних артерій.

4. Констеляція кластерів більш низьких значень ендотеліозалежної вазодилатації та катехоламінзв'язувальної функції на один еритроцит у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця асоціюється з більшою товщиною комплексу «інтима-медіа» лівої загальної та правої зовнішньої сонних артерій.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні особливостей взаємозв'язків показників функціонального стану еритроцитів та ендотелію в залежності від ступеня вираженості атеросклеротичного процесу на різних етапах серцево-судинного континууму.

Література. 1. *Еритроцит* при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції / Коломоєць М.Ю., Шаплавський М.В., Мардар Г.Г., Чурсіна Т.Я.; За ред. проф. М.Ю. Коломоєця. – Чернівці: Буковинська державна медична академія, 1998. – 240 с. 2. *Лелюк В.Г.* Ультразвукова ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М.: Реал Тайм, 2007. – 416 с. 3. *Серцево-судинні захворювання*. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За редакцією проф. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка. – К., 2010. – 96 с. 4. *Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline* / Thijssen D., Black M., Pyke K. [et al.] // *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. – 2011. - Vol. 300. – P. 2-12. 5. *From endothelial dysfunction to atherosclerosis* / Sitia S., Tomasoni L., Atzeni F. [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. - Vol. 9. – 2010. – P. 830-834. 6. *Microparticles: Key protagonists in cardiovascular disorders* / Amabile N., Rautou P.-E., Tedgui A., Boulanger C. // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2010. – Vol. 36. – P. 907-916. 7. *Panin L.* Interaction mechanism of cortisol and catecholamines with structural components of erythrocyte membranes / L. Panin, P. Mokrushnikov, V. Kunitsyn // *The*

Journal of Physical Chemistry. – 2010. - Vol. 114. – P. 9462-9473. 8. *Pathways leading to atherosclerosis: a structural equation modeling approach in young adults* / Kerkhof G., Duivenvoorden H., Leunissen R., Hokken-Koelega A. // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 255-260. 9. *The association between the metabolic syndrome and peripheral, but not coronary, artery disease is partly mediated by endothelial dysfunction: the CODAM study* / Jacobs M., van Greevenbroek M., van der Kallen C. [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2011. - Vol. 41 – P. 167-175. 10. *The role of red blood cells in the progression and instability of atherosclerotic plaque* / Tziakas D., Chalikias G., Stakos D., Boudoulas H. // *International Journal of Cardiology*. – 2010. – Vol. 142. – P. 2-7.

КАТЕХОЛАМИНСВЯЗЫВАЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ И ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА «ИНТИМА-МЕДИА» СОННЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ЭНДОТЕЛИОЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ

К.А. Михалев

Резюме. В работе приведены результаты обследования 35 больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Были проведены дуплексное сканирование сонных артерий, функциональные пробы на плечевой артерии и определение параметров катехоламинсвязывающей функции эритроцитов (КАСФЭ). Исследуемая когорта больных была стратифицирована на кластеры по уровням эндотелиозависимой вазодилатации (ЭЗВД), КАСФЭ и толщины комплекса «интима-медиа» (КИМ) сонных артерий. В целом установлено обратная зависимость между ЭЗВД и КАСФЭ, КАСФЭ и толщиной КИМ правой общей сонной (ОСАп) и левой наружной сонной артерий (НСАл). При этом констеляция кластеров более низких значений ЭЗВД и КАСФЭ ассоциируется с большей толщиной КИМ ОСАп и НСАл.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, комплекс «интима-медиа», эритроцит, эндотелий.

CATECHOLAMINE-BINDING FUNCTION OF ERYTHROCYTES AND CAROTID "INTIMA-MEDIA" COMPLEX THICKNESS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CORONARY HEART DISEASE WITH DIFFERENT DEGREES OF ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASODILATION

К. О. Mikhailiev

Abstract. The results of examination of 35 patients with arterial hypertension and coronary heart disease were adduced in the article. Duplex scanning of carotid arteries, functional tests on brachial artery and measuring of catecholamine-binding function of erythrocytes (CABFE) were carried out. Cohort of patients under investigation was stratified into clusters by levels of endothelium-dependent vasodilation (EDVD), CABFE and carotid "intima-media" complex (CIM) thickness. In general, there was observed inverse relationship between EDVD and CABFE, CABFE and right common carotid (CCAr) and left external carotid arteries (ECAI) CIM thickness. Constellation of clusters of lower values of EDVD and CABFE is associated with greater CCAr and ECAI CIM thickness.

Key words: hypertension, coronary heart disease, "intima-media" complex, erythrocyte, endothelium.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2011. - Vol.10, №2 (36).-P.65-68.

Надійшла до редакції 24.05.2011

Рецензент – проф. М. В. Шаплавський

© К.О. Михалев, 2011