

УДК 616.12 - 009.72 - 056.52] - 018.74

Ю.О.Ковальова

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Дослідження виконано згідно плану науково-дослідницьких робіт Харківського національного медичного університету та є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології «Фактори ремоделювання міокарду в прогнозуванні ефективності терапії у хворих з підвищеним судинним ризиком» (№ держреєстрації 0108U007051).

Вступ. При ішемічній хворобі серця (ІХС) відбувається ураження ендотелію судинної стінки, який являється не просто «структурною оболонкою судин», а функціонально незамінним і стратегічно важливим органом з різноманітними функціями. В клінічній практиці твердо укорінився термін «дисфункція ендотелію» (ДЕ), під яким розуміють неадекватне (підвищення чи зниження) утворення в ньому різних біологічно активних сполук, зокрема продукції оксиду азоту [2,6], дефіцит якого відіграє суттєву роль в патогенезі атеросклерозу [4,14]. Оксид азоту бере участь не тільки в регуляції тонуусу судин, але й гальмує агрегацію тромбоцитів, їх адгезію на стінках судин, володіє цитотоксичним і низкою других ефектів. Порушення синтезу оксиду азоту клітинами ендотелію призводить до втрати контролю за тонуусом судин, у зв'язку з чим порушується адекватне забезпечення органів і тканин киснем. Дефіцит кровопотоку, порушення процесів транспорту кисню в тканинах в свою чергу являється важливим чинником, який визначає утворення оксиду азоту в організмі [7,16].

Зміну структури судин у відповідь на зміни умов гемодинаміки та активність гуморальних факторів в останні роки все більшого розповсюдження набуває термін „ремоделювання судин”. За допомогою методів ультразвукового дослідження судинної системи в В-режимі, оцінку гемодинамічних феноменів із застосуванням ефекту Допплера, які передбачають отримання інформації про стан судин та оточуючих тканин, широко досліджується ремоделювання судин у хворих атеросклерозом [3, 11]. Проте у хворих на стенокардію з надлишковою масою тіла і ожирінням стан ендотелію судин вивчений недостатньо.

Метою дослідження було вивчення змін чинників ендотелію брахіосонних судин ультразвуковим методом у хворих на стенокардію з підвищеною масою тіла і ожирінням на фоні показників стану дисфункції ендотелію.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 61 хворих (30 чоловіків і 31 жінка) віком від 43 до 82 років (у середньому $59,3 \pm 2,4$ роки) на стабільну стенокардію II і III функціонального класу (ФК) з надлишковою масою тіла і ожирінням, які по ступеню ожиріння були розподілені на 2 групи. В 1 групу ввійшли 35 пацієнтів з ожирінням, в 2-у групу – 26 хворих на СС без ожиріння. Також було обстежено 21 практично здорову особу в віці від 44 до 73 років (у середньому $58,5 \pm 3,2$ роки), які склали контрольну групу. В дослідження не включались пацієнти з супутніми захворюваннями, які могли чинити вплив на параметри крові, які вивчаються: з гострими інфекційними захворюваннями, порушеннями функції печінки і нирок, аритміями, ревматичними захворюваннями, злоякісними пухлинами.

Протягом 2-тижневого спостереження хворі обох груп отримували лікувальний стіл № 10 (по М.І.Певзнеру) і приймали усередину еналаприл по 10 мг 2 рази на день, аторвастатин по 10 мг 1 раз на день, атенолол (або метопролол) по 25 мг 2 рази в день, аспірин по 125 мг 1 раз на день. Кров для дослідження брали на 2-3 день перебування хворих в стаціонарі натще в обробленій гепарином шприці із літєвої вени після відновлення в ній кровотоку.

Ультразвукове дослідження брахіосонних судин проводили на апараті «Радмір» (Україна) та «Philips HD11XE» (USA) за стандартною методикою. Інформація про стан судин оцінювалась за діаметром судини (D), товщиною комплексу інтима-медія (ТІМ), за піковою систолічною швидкістю кровотоку (V ps) [3].

Для оцінки вазомоторної функції ендотелію використовувалась проба з реактивною гіперемією, яка розроблена D.Celermajer et al.[10]. Вимірювали початковий пульсовий кровопотік (ПК) в плечовій артерії (ПА) в стані спокою (після 10-15-хвилинного перебування хворого в горизонтальному положенні). Ендотелій-залежну вазодилатацію

(ЕЗВД) оцінювали як відповідь на реактивну гіперемію, яку утворювало накладання на плече манжети, тиск в якій підвищували до 200-240 мм рт. ст. протягом 5 хв. Після припинення оклюзії оцінювали ПК протягом 5 хв. Після відновлення початкового ПК вивчали ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНЗВД) як відповідь на сублінгвальний прийом 0,5 мг нітрогліцерину протягом 5 хв. після прийому препарату. Максимальні зміни ПК оцінювали по процентному відношенню до початкового рівня протягом 90 сек. після зупинення оклюзії на 6-й хв. після прийому нітрогліцерину. Чинником ДЕ вважали приріст ПК у відповідь на реактивну гіперемію менше 10%, на прийом нітрогліцерину – менше 19% від початкового діаметру [15].

Рівень тригліцеридів визначали ферментативним методом, рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – імуноферментним методом. Рівень глюкози в плазмі натще за допомогою реактивів „Biotest” (Чехія).

Вміст похідних оксиду азоту (S-нітрозотіоли) в сироватці крові визначали спектрофлуорометричним методом (Marzinzin M. et al., 1997) [12].

На основі отриманих результатів була сформована база даних в системі Microsoft Excel. Статистичну обробку даних проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми Statistica 6.0. Середні показники представлені з їх стандартними похибками ($M \pm m$). Достовірність різниці середніх параметрів оцінювали за допомогою *t* критерію Стьюдента. Відмінності вважали достовірні при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Проведений аналіз показників кровотоку в сонних артеріях у хворих з ожирінням виявив зниження швидкісних параметрів кровотоку: величина V_{ps} в них була нижчою ($83,4 \pm 11,2$ см/с) в середньому на 10,6% ($p < 0,05$) у хворих з ожирінням у порівнянні з такою при СС без ожиріння ($94,5 \pm 14,3$ см/с).

У хворих з ожирінням спостерігалось розширення правої сонної артерії до $7,1 \pm 0,4$ мм, про що свідчила достовірно більша величина її діаметру в середньому на 9,6% у порівнянні з такою при СС без ожиріння ($6,4 \pm 0,3$ мм).

У пацієнтів з ожирінням виявили більшу величину ТІМ плечової артерії ($0,18 \pm 0,03$ мм) в середньому на 11,2% у порівнянні з такою в хворих на стабільну стенокардію без ожиріння ($0,16 \pm 0,02$ мм). У 32% хворих з ожирінням спостерігалися атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях, які в середньому на 10% закривали просвіт судин, в той час як в групі контролю їх не було виявлено.

Діаметр плечової артерії в стані спокою у хворих на СС без ожиріння складав $3,7 \pm 0,4$ мм, що не відрізнялось від норми ($p = 0,7$). В

1-й групі хворих з ожирінням відзначалось збільшення її просвіту до $4,2 \pm 0,5$ мм. Систолічна швидкість кровотоку в стані спокою по ПА в 1-й групі була нижчою, чім в 2-й.

При проведенні проби з реактивною гіперемією ділятка ПА в контрольній групі складала $14,8 \pm 1,6\%$, в 1-й групі – $7,6 \pm 0,9\%$, а в 2-й – $12,3 \pm 1,2\%$. У всіх пацієнтів зберігалась позитивна реакція на нітрогліцерин (дилатація ПА в 1-й групі складала $12,2 \pm 2,4\%$, в 2-й групі – $14,8 \pm 2,5\%$, а в контрольній групі – $17,1 \pm 2,7\%$). Це свідчило про дотримання відповіді гладеньком'язових клітин судин на нітровоазоділятори.

Дослідженням було встановлено, що приріст пульсового кровотоку у відповідь на реактивну гіперемію до лікування був зниженим у всіх групах хворих в порівнянні із здоровими ($25,6 \pm 2,5\%$). Так, ЕЗВД в 1-й групі був нижчим ($16,4 \pm 3,7\%$) на 36,1% ($p < 0,05$), а в 2-й групі – з показником $19,7 \pm 3,1\%$ на 23,1% ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою. Чинники ДЕ знайдені в 1-й групі, де ЕЗВД було нижче, чім не тільки в контрольній групі, але й у хворих на стенокардію без ожиріння.

Після проведеної традиційної терапії ЕЗВД у пацієнтів 1-ої групи покращилось на 18,6% в порівнянні з початковими величинами, що проявлялось значним підвищенням приросту ПК артерій передпліччя в відповідь на реактивну гіперемію. Але більш виразний ефект через 2 тижні лікування був досягнутий в 2-й групі, де ЕЗВД підвищилось на 22,8% ($p < 0,05$). Проте, незважаючи на значне покращення судинноподвижної функції ендотелію, після лікування в обох групах обстеження ЕЗВД не досягнула рівня здорових осіб, а в 1-й групі вона оставалась навіть нижчою, чім в 2-й групі, на 15,4%. ЕНЗВД не змінювалась в обох групах обстеження, а у хворих 1-ї групи вона навіть була на 13,7% нижчою чім у здорових осіб. Проведена терапія трохи покращила цей параметр.

У хворих з ожирінням 1-ї групи спостерігалось більш глибоке порушення ліпідного обміну, про що свідчив достовірно нижчий ($1,17 \pm 0,03$ ммоль/л) в середньому на 9,31% рівень ХС ЛПВЩ у порівнянні з таким в 2-й групі ($1,29 \pm 0,05$ ммоль/л) ($p < 0,05$). Достовірної різниці клініко-біохімічних параметрів, які характеризують інші компоненти порушень ліпідного і вуглеводного обміну, а саме САТ, ДАТ, ОТ, ОТ/ОС, рівень глюкози, ТГ в досліджуваних групах виявлено на було.

У всіх групах обстеження вміст похідних оксиду азоту (S-нітрозотіоли) в плазмі крові початково був нижче, чім в контрольній групі ($0,35 \pm 0,035$ пг/мл). У хворих 1-ї групи їх рівень ($0,124 \pm 0,041$ пг/мл) був нижче на 17,4%, а у хворих 2-ї групи ($0,136 \pm 0,034$ пг/мл) – на 9,4%. Після 2-тижневої тера-

пії концентрація похідних оксиду азоту (S-нітрозотіоли) в плазмі крові мала достовірне ($p < 0,05$) підвищення в порівнянні з початковими даними в обох групах ($0,252 \pm 0,03$ і $5,55 \pm 0,069$ пг/мл відповідно). В 1-й групі навіть після лікування вміст похідних оксиду азоту (S-нітрозотіоли) в плазмі крові оставався зниженим на 28% в порівнянні з показниками здорових осіб. Установлена помірна позитивна кореляція між концентрацією похідних оксиду азоту (S-нітрозотіоли) і ЕЗВД в обох групах обстежених ($r = 0,52$ і $0,54$; $p < 0,05$).

При дослідженні атеросклеротичних бляшок у хворих з ожирінням та різним рівнем оксиду азоту вони були виявлені в 1-й групі – у 22,5% хворих, а в II групі – у 13% хворих. Проте розмір бляшок був достовірно більший в середньому на 20% у хворих з ожирінням в порівнянні з такими у хворих без ожиріння ($p < 0,05$), про що свідчило те, що атеросклеротична бляшка закривала просвіт судини в середньому на 13% у хворих 1-ї групи і на 7% у хворих 2-ї групи.

За допомогою кореляційного аналізу у хворих з ожирінням були виявлені достовірні прямі зв'язки між рівнем ступеня ожиріння та розміром атеросклеротичної бляшки ($r = 0,74$; $p < 0,05$), діаметром правої сонної артерії ($r = 0,51$; $p < 0,05$), достовірні зворотні зв'язки в ній з величиною V_{ps} ($r = -0,52$; $p < 0,05$).

Отримані дані про характер змін ЕЗВД, ЕНЗВД і вміст похідних оксиду азоту (S-нітрозотіоли) в плазмі крові вказують на зниження продукції оксиду азоту ендотелієм і погіршення судиннорухливої функції у хворих із стенокардією різного ступеня тяжкості в поєднанні з ожирінням. Виразні ознаки ДЕ спостерігались тільки в 1-й групі, тобто в міру наростання ступеня тяжкості захворювання. Після терапії відмічене покращення клінічного стану пацієнтів: стабілізувались артеріальний тиск і ЧСС, не виникали напади стенокардії, пацієнти не користувались нітроглицерином. Відомо, що аспірин покращує вазодилататорну відповідь, виявляє сприятливий вплив на функцію ендотелію [13], пригнічуючи супероксидну генерацію і, можливо, покращує біодоступність ендотеліального NO. -адреноблокатори, особливо кардіоселективні, «гальмують» прогресування атеросклерозу [5,9], можливо, також внаслідок їх стимулюючого впливу на функцію ендотелію.

Більш виразний приріст ПК в відповідь на реактивну гіперемію після терапії спостерігається у хворих з ознаками ДЕ. Цей ефект, очевидно, являється наслідком відомого гальмуючого впливу інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) на розпад брадикініну – сильного стимулятора синтезу

оксиду азоту і блокуючого дію цих препаратів на продукцію супероксиданіонів, попереджуючих інактивацію оксиду азоту [1, 8], що патогенетично обґрунтовує застосування інгібіторів АПФ у хворих ІХС в якості базових препаратів. Проте навіть після терапії ЕЗВД в обох групах обстежених було нижче, чим у здорових осіб, а в 1-й групі і вміст похідних оксиду азоту (S-нітрозотіоли) в крові заставався зниженим в порівнянні з контролем. Приведені вище дані свідчать, що 2-недільний курс лікування недостатній для нормалізації синтезу оксиду азоту і відновлення функції ендотелію, і вказує на необхідність проведення більш тривалої і інтенсивної терапії.

Таким чином, були виявлені певні зміни гемодинамічних показників в брахіосонних артеріях, які характерні для хворих з ожирінням, а при наявності атеросклеротичних бляшок, зниження швидкісних показників кровотоку в них, потовщення комплексу інтима-медія у порівнянні із такими у здорових осіб контрольної групи, що можна спостерігати за допомогою ультразвукової доплерографії.

Ультразвукове дослідження дозволяє виявити зміни магістральних судин ший та плечової артерії. Так, у хворих на стенокардію з ожирінням особливості ремоделювання судинного русла полягали в більших розмірах атеросклеротичних бляшок, менших величинах швидкісних показників кровотоку в сонній і плечевій артеріях. Широке впровадження в клінічну практику ультразвукової доплерографії дозволяє на ранніх стадіях діагностувати атеросклеротичні зміни в судинах і цим самим попереджувати наявні серцево-судинні ускладнення.

Висновки.

1. У хворих на стенокардію з ожирінням виявлено зниження пікової систолічної швидкості кровотоку в сонних артеріях з потовщенням комплексу інтима-медія плечової артерії у порівнянні з такими у здорових осіб. У 22,5% хворих з ожирінням спостерігались атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях, які в середньому на 13% закривали просвіт судин, в той час як в групі контролю їх не було виявлено.

2. У хворих на стенокардію з ожирінням виявлені менші величини пікової систолічної швидкості кровотоку в сонних артеріях, більші розміри атеросклеротичних бляшок у порівнянні з такими у хворих із стенокардією без ожиріння.

3. Рівень метаболітів оксиду азоту (S-нітрозотіоли) підвищується в процесі лікування хворих на стенокардію з ожирінням.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з послідовним вивченням характеру взаємозв'язку між показниками ліпідного

і вуглеводного обмінів і рівнем адипокінів при різних варіантах перебігу стенокардії поєднаної з надмірною масою тіла і ожирінням.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аметов А.С. Эндотелий как мишень терапевтического воздействия гипотензивной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.С.Аметов, Т.Ю.Демидова, Л.В.Смагина //Кардиология. – 2000. - № 11. – С.55-60.
2. Кравчун П.Г. Нестабільна стенокардія: клініка, діагностика, диференційне лікування / П.Г.Кравчун, О.М.Шелест – 2006. - Харків: ПП Нове слово. – 270 с.
3. Лелюк В.Г. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов / В.Г.Лелюк, С.Э.Лелюк //Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: под ред. В.В.Митькова – М.: Видар, 1997. – С. 185-200.
4. Манухина Е.Б. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии / Е.Б.Манухина, Н.П.Лямина, П.В.Долотовська и др. //Кардиология. – 2002. - № 11. – С. 73-84.
5. Манушкина Л.О. Метапролол в лечении артериальной гипертензии. / Л.О.Манушкина, Б.А.Сидоренко //Кардиология. – 2003. - № 1. – С. 102-105.
6. Петрищев Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н.Петрищев, Т.Д.Власов //Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция: под ред. Н.Н.Петрищева – СПб.: Изд-во СПбГМУ. – 2003. – С.4-38.
7. Телкова И.Л. Взаимосвязи между изменениями коронарного кровотока, энергетическим метаболизмом миокарда и гиперинсулинемией у больных ишемической болезнью сердца / И.Л.Телкова, А.Т.Тепляков //Кардиология. – 2005. - № 8. – С. 61-68.
8. Якименко О.Н. Уровень эндотелийзависимой вазодилатации и активность ангиотензинпревращающего фермента как критерий терапии больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией / О.Н.Якименко, О.А.Гамазков, Т.В.Актова и др. //Кардиология. – 2005. - №2. – С. 15-19.
9. Bjork-Skantze H. Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via β 1-adrenoreceptor activation / H.Bjork-Skantze, J.Kaplan, K.Petterson et al. //Atherosclerosis. – 1998. – Vol.136. – P.153-161.
10. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S.Celermajer, K.E.Sorensen, V.M.Gooch et al. //Lancet. – 1992. – Vol.340. – P. 1111- 1115.
11. Dzau V.J. Vascular remodeling: mechanism and implications / V.J.Dzau, G.H.Gibbons //J.Cardiovasc.Pharmacol. – 1993. – Vol.21. – P.1-5.
12. Marzining M. Improved methods and products of nitric oxide in biological fluids: nitriks, nitrates and S-nitrosotriols / M.Marzining, A.K.Nussler, J.Stadler //Nitric oxide. -1997. – Vol. 1. – P. 177-179.
13. Quyyumi A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease / A.A.Quyyumi //Am.J.Med. – 1998. – Vol.105. – P.32S-39S.
14. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis / P.M.Vanhoutte //Eur.Heart . – 1997. – Vol.18. – P. E19-E29.
15. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis: a review / R.A.Vogel //Clin Cardiol. – 1997. – Vol. 20. – P. 426-432.
16. Zinchuk V.V. Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension / V.V.Zinchuk, T.P.Pronko, M.A.Lis //Clin. Physiol. Nuclear. Med. – 2004. – Vol. 24. – P. 205-211.

УДК 616.12 – 009.72 – 056.52] – 018.74

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Ковалёва Ю.А.

Резюме. Целью исследования было оценить ультразвуковые параметры кровообращения в брахиосонных артериях с исследованием метаболитов оксида азота (S-нитрозотиолы) у больных стенокардией с избыточной массой тела и ожирением. Был обследован 61 больной с разной степенью выраженности ожирения и без него у больных стенокардией, а также 21 практически здоровое лицо. в сопоставлении с параметрами нарушения жирового и углеводного обмена. У больных со стенокардией и с ожирением были выявлены более низкие значения скоростных параметров кровотока в сонной и плечевой артериях, больший их диаметр, более выраженное утолщение комплекса интима-медия, большие размеры атеросклеротических бляшек. Степень ожирения достоверно коррелировала с размером атеросклеротической бляшки, пиковой систолической скоростью кровотока в сонной артерии.

Ключевые слова: стенокардия, ожирение, ультразвуковое исследование, сонные артерии, плечевые артерии.

UDC 616.12 – 009.72 – 056.52] – 018.74

FUNCTIONAL CONDITION OF ENDOTHELIA IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS ASSOCIATED WITH SURPLUS MASS OF BODY AND OBESITY

Kovalov'a Y.O.

Summary. The aim of our investigation was to estimate ultrasound parameters of circulation of the blood in carotids and brachia arteries and to researching metabolics of oxide azotes in patients with stable angina pectoris associated with surplus mass of body and obesity. We observed 61 patients with stable angina pectoris and different degree of obesity and 21 practically healthy people. In these people also were studied parameters of infringement fat and carbonic pathways. In patients with angina pectoris and obesity were revealed that parameters of blood circulation in carotids and brachial arteries were lover that complex of intima-media and dimensions of atherosclerosis damage. The degree of obesity is reliable correlated with dimensions of atherosclerosis dement and maximum systolic speed of blood circulation in arteries carotids.

Key words: stable angina pectoris, obesity, ultrasound investigation, arterial carotids, brachia arteries.

Стаття надійшла 22.02.2010 р.