

УДК 616.12-008.357.1-042.25:687.

Латогуз С.И.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Харьковский национальный медицинский университет

В работе представлены результаты обследования 62 больных ИБС и СДII с сопутствующими аритмиями и 11 практически здоровых лиц. Среди обследованных было 43 женщины и 30 мужчин в возрасте от 51 до 63 лет. Для сравнительной характеристики, а также определения роли нейрогуморальных факторов в развитии дисфункции эндотелия и нарушений ритма сердца (НРС) все обследованные были разделены на 6 групп. Показано, что развитие НРС у больных ИБС с сопутствующим СДII сопровождается повышением уровня ЭТ-1, что отражает нарушение функции эндотелия. Наряду с этим активация системы RAAS (повышение уровня AngII), активизация симпатoadрeналовоy системы при снижении или тенденции к снижению уровня цГМФ создают условия для хронизации нарушений сердечного ритма и требуют своевременного вмешательства и нормализации нейрогуморальных нарушений.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, нарушения ритма сердца, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца.

Избранное направление исследования является составной частью научно-исследовательской работы кафедры физической реабилитации, спортивной медицины с курсом физического воспитания и здоровья Харьковского национального медицинского университета «Разработка, апробация и внедрение критериев оценки адаптационных возможностей и их коррекцию соответственно физическим нагрузкам, оценка физической работоспособности», № гос. Регистрации 0112U001821.

В настоящее время установлено, что адекватное кровоснабжение сердечной мышцы имеет важнейшее значение для нормального аэробного метаболизма, а значит и для обеспечения надлежащего функционирования биоэлектрических и энергетических процессов в кардиомиоцитах.

В связи с этим большой интерес вызывает изучение процессов, которые оказывают влияние на сосудистый тонус у больных ИБС. Как известно, при развитии атеросклеротического процесса в коронарных сосудах наблюдается разной степени выраженности эндотелиальная дисфункция и доминирование вазоконстрикторных механизмов. В таких условиях периодическое ухудшение венозного кровообращения приводит к усугублению ишемии миокарда, возникновению нарушений сердечного ритма. Взаимосвязь между местными эндотелиальными тканевыми гормонами и развитием аритмий изучена недостаточно, особенно, в клинических условиях [1].

С учетом вышеизложенного интерес представляет изучение патогенетических механизмов дисфункции эндотелия при суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, а также мерцательной аритмии у больных ИБС. При этом следует учитывать, что наличие у больных сопутствующих заболеваний, в частности, сахарного диабета, может оказывать существенное влияние на вышеназванные процессы [2].

Цель исследования

Определить ведущие патогенетические механизмы дисфункции эндотелия при аритмиях у больных ишемической болезнью сердца и сахарного диабета II типа.

Объект и методы исследования

Нами проведено обследование 73 лиц. Среди обследованных было 43 женщины и 30 мужчин в возрасте от 51 до 63 лет.

Для сравнительной характеристики, а также определения роли нейрогуморальных факторов в развитии дисфункции эндотелия и нарушений ритма сердца (НРС) все обследованные были разделены на 6 групп:

1-я группа – здоровые (n = 11);

2-я группа – больные с ИБС и СД-II без нарушений ритма сердца (n = 12);

3-я группа – больные с ИБС, СД II и суправентрикулярной экстрасистолией (n = 11);

4-я группа – больные с ИБС, СД II и ЖЭ (n = 14);

5-я группа – больные с ИБС, СД II и пароксизмальной формой МА (n = 12);

6-я группа – больные с ИБС, СД II и постоянной формой МА (n = 13).

Уровень эндотелина-1 определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов Endotelin-1 ELISA system (Великобритания).

Определение цГМФ в плазме крови проводили с использованием набора реактивов «Биоиммуноген» (Польша). Состояние ренин-ангиотензин-альдостерон проводили с использованием стандартных коммерческих систем «Amerslam» (Великобритания). Содержание катехоламинов в крови определяли флюориметрическим методом.

Результаты исследований и их обсуждение

Нами проведено сравнительное исследование уровней эндотелина-1 у больных ИБС и СД II с сопутствующими нарушениями ритма:

суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолией, пароксизмальной и постоянной мерцательной аритмией. Уровень эндотелина-1 определялся также у больных ИБС и СД II без сопутствующих аритмий и у группы здоровых лиц. Результаты исследования представлены в таблице. 1. Анализ полученных данных показал, что содержание эндотелина-1 у больных ИБС и СД II достоверно выше, чем у группы здоровых лиц ($p < 0,05$). Его концентрация была максимальной у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии $11,19 \pm 0,56$ ($p < 0,05$), и желудочковой экстрасистолией $8,31 \pm 0,39$ ($p < 0,05$).

Более низкие значения уровня ЭТ-1 наблю-

дались у больных с суправентрикулярной экстрасистолией, постоянной формой МА и у больных ИБС без сопутствующих аритмий.

При анализе содержания эндотелина-1 у больных ИБС и СД II в зависимости от вида нарушений ритма было установлено, что у больных с ЖЭ, пароксизмальной формой МА его уровень был достоверно выше, чем у больных с суправентрикулярной экстрасистолией и постоянной формой мерцательной аритмии ($p_1 < 0,05$, $p_3 < 0,05$). Не отмечено статистически значимых различий по уровню эндотелина-1 между группами больных с суправентрикулярной экстрасистолией и постоянной формой мерцательной аритмии ($p_2 < 0,05$).

Таблица 1

Уровень эндотелина-1 в плазме крови у больных ИБС с сопутствующим СД и нарушениями сердечного ритма

Группы больных	Уровень ЭТ-1 (нг/л)	P
1-я группа (здоровые) (n = 11)	3,98±0,41	
2-я группа ИБС + СД II без нарушения ритма сердца (n = 12)	6,53±0,52	$p < 0,05$
3-я группа ИБС + СД II + суправентрикулярная экстрасистолия (n = 11)	6,58±0,34	$p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
4-я группа ИБС + СД II + ЖЭ (n = 14)	8,31±0,39	$p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
5-я группа ИБС + СД II (n = 12) + пароксизмальная форма МА	11,19±0,56	$p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
6-я группа ИБС + СД II (n = 13) + постоянная МА	6,56±0,49	$p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$

Уровень ЭТ-1 у больных с пароксизмальной формой МА достоверно превышал его значения у больных с ЖЭ.

Показатели соответственно равны $11,10 \pm 0,56$ нг/л и $8,31 \pm 0,39$ нг/л ($p_3 < 0,05$). Как известно, ЭТ-1 является основной формой эндотелинов, который образуется только в эндотелиальных клетках и играет наиболее важную роль в регуляции сосудистого тонуса, сердечного выброса и проницаемости микрососудистого русла. ЭТ-1 значимо увеличивает сократимость миокарда, вызывает вазоконстрикцию коронарных сосудов, которая ведет к нарастающей ишемии и аритмии [7]. На процесс образования и выделения ЭТ-1 оказывает влияние ряд факторов. Механизмами стимуляции продукции и освобождения ЭТ-1 являются ангиотензин-II, катехоламины, инсулин, вазопрессин и другие [3].

В связи с этим нами было изучено состояние системы ренин-ангиотензин-альдостерон и содержание катехоламинов в тех же группах больных ИБС и СД II с сопутствующими аритмиями и без них. Результаты исследования

представлены в таблицах 2 и 3.

При изучении состояния системы RAAS определяли активность ренина плазмы, уровень ангиотензина-II, альдостерона, а также электролитов натрия и калия.

Активность ренина плазмы достоверно превышала показатели контрольной группы только у больных ЖЭ и пароксизмальной формой МА ($p < 0,05$). Значимых различий в содержании альдостерона по группам больных выявлено не было.

Касаясь содержания ангиотензина-II, следует отметить, что его наиболее высокие значения $22,3 \pm 1,9$ нг/мл и $27,1 \pm 2,2$ нг/мл определялись у больных с частой ЖЭ и пароксизмальной формой МА. Это было достоверно выше, чем в других группах больных и у лиц контрольной группы ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$). Между собой показатели ЭТ-1 в других группах статистически значимо не отличались ($p_3 > 0,05$).

Таблица 2
Состояние системы ренин-ангиотензин-альдостерон и уровень электролитов у обследованных больных и лиц контрольной группы

Показатели	Группа обследованных					
	1-я (n = 11)	2-я (n = 12)	3-я (n = 11)	4-я (n = 14)	5-я (n = 12)	6-я (n = 13)
Активность ренина плазмы нг/мл/г	4,03±0,6	4,31±0,8 p>0,05	4,34±0,7 p>0,05 p ₁ >0,05	6,86±0,31 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	7,83±1,12 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05	5,71±0,96 p>0,05 p ₁ <0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05
Уровень альдостерона пг/мл	272,1±33,9	318,3±41,1 p>0,05	321,6±39,3 p>0,05 p ₁ >0,05	282,4±28,9 p>0,05 p ₁ >0,05	239,6±24,2 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	292,2±40,3 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05
Ангиотензин-II пг/мг	14,8±1,66	17,2±2,3 p>0,05	17,7±2,5 p>0,05 p ₁ >0,05	22,3±1,9 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	27,1±2,2 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	18,2±2,3 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ <0,05
Na ⁺ ммоль/л	132,0±1,9	141,4±2,8 p>0,05	133,9±4,3 p>0,05 p ₁ >0,05	134,7±5,2 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	130,1±4,6 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	133,4±2,8 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05
K ⁺ ммоль/л	4,14±0,17	4,18±0,1 p>0,05	3,38±0,21 p>0,05 p ₁ >0,05	3,12±0,17 p>0,05 p ₁ >0,05	3,04±0,22 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	3,97±0,18 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05

Уровень элеткролитов в плазме крови натрия и калия статистически достоверно по группам больных не различался, хотя тенденция к снижению уровня калия, которая не достигла статистической достоверности, наблюдалась в группах больных с ЖЭ и пароксизмальной формой МА (табл. 2).

Наряду с ЭТ-1, важное значение в развитии нарушений ритма принадлежит катехоламинам. Как известно, катехоламины через стимуляцию β-адренорецепторов активизируют аденциклазный механизм, увеличивающий со-

держание цАМФ, что ведет к повышенному поступлению кальция в клетку и его мобилизации из саркоплазматического ретикулама [5].

В результате переполнения кардиомиоцитов кальцием нарушается целостность мембран, происходит некроз клеток, возникают предпосылки для развития нарушений ритма.

В таблице 3 представлены результаты исследования уровня адреналина и норадреналина в группах больных ИБС и СДII с аритмиями и без них.

Таблица 3
Содержание катехоламинов у больных ИБС с сопутствующим СДII и аритмиями и у группы здоровых лиц

Группа больных	Адреналин нмоль/л	Норадреналин нмоль/л
1-я здоровые	3,27±0,23	30,10±1,98
2-я ИБС+СД без НРС	3,59±0,31	33,82±2,91
3-я ИБС+СД + суправентрикулярная экстрасистолия	3,60±0,34	31,68±3,06
4-я ИБС+СДII+ЖЭ	5,71±0,47*	37,43±2,89
5-я ИБС+СДII+пароксизмальная форма МА	7,19±0,49*	46,51±3,14*
6-я ИБС+СД+постоянная форма МА	4,14±0,27	38,16±2,82

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных НРС, особенно с пароксизмальной формой МА, и, в меньшей степени ЖЭ, определяется повышение активности симпато-адреналовой системы, что проявилось в статистически достоверном увеличении уровней адреналина и норадреналина (у больных пароксизмальной МА) и увеличении уровня адреналина (у больных с частой ЖЭ) в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

Известно, что цГМФ оказывает антиаритми-

ческое действие в условиях эксперимента на фоне введения симпатомиметиков [8].

В связи с этим нами было изучено содержание цГМФ в вышеназванных группах больных. Как следует из таблицы 4, уровень цГМФ был более низким в группах больных с НРС, однако статистически значимым это снижение было у больных с пароксизмальной формой МА и в меньшей степени у пациентов с ЖЭ (p<0,05).

Уровень цГМФ у больных ИБС с сопутствующим СДII и аритмиями и у группы здоровых лиц

Группа больных	цГМФ нмоль/л
1-я здоровые	7,34±0,31
2-я ИБС+СД без НРС	7,63±0,28
3-я ИБС + СД + суправентрикулярная экстрасистолия	6,21±0,45
4-я ИБС+СДII+ЖЭ	5,84±0,23*
5-я ИБС + СДII + пароксизмальная форма МА	5,34±0,33*
6-я ИБС + СД + постоянная форма МА	6,19±0,41

Примечание: * достоверность различий показателей в сравнении с контрольной группой;
* где p – то же, что и предыдущих таблицах.

У остальных больных, при сравнении с контрольной группой, это снижение не достигло статистической значимости.

Выводы

Таким образом, как следует из вышеизложенного, развитие НРС у больных ИБС с сопутствующим СДII сопровождается повышением уровня ЭТ-1, что отражает нарушение функции эндотелия. Наряду с этим активация системы RAAS (повышение уровня AngII), активизация симпатoadреналовой системы при снижении или тенденции к снижению уровня цГМФ создают условия для хронизации нарушения сердечного ритма и требуют своевременного вмешательства и нормализации нейрогуморальных нарушений.

Так как прослеживается определенная связь между нарушениями ритма и факторами, которые могут усугублять ишемию миокарда, целесообразно использовать для патогенетической терапии медикаментозные средства, влияющие на дисфункцию эндотелия, симпатoadреналовую, ренин-ангиотензиноподостероновою системы, циклические нуклеотиды, электролиты (ИАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину-II, бета-адреноблокаторы, статины и др.) [4, 6].

Перспективы дальнейших исследований

Определение ведущих патогенетических механизмов дисфункции эндотелия при аритмиях у больных ишемической болезнью сердца и сахарного диабета II типа будет продолжено и изучено в последующих научных работах.

Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧНИ МЕХАНІЗМИ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЇ ПРИ ПОРУШЕННЯХ РИТМУ У ХВОРИХ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Латогуз С.І.

Ключові слова: дисфункція ендотелію, порушення ритму серця, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця.

У роботі представлені результати обстеження 62 хворих на ІХС і СД з супутніми аритміями і 11 практично здорових осіб. Серед обстежених було 43 жінки і 30 чоловіків у віці від 51 до 63 років. Для порівняльної характеристики, а також визначення ролі нейрогуморальних факторів у розвитку дисфункції ендотелію та порушень ритму серця (ПРС) всі обстежені були розділені на 6 груп. Показано, що розвиток ПРС у хворих на ІХС з супутнім ЦДII супроводжується підвищенням рівня ET-1, що відображає порушення функції ендотелію. Поряд з цим активізація системи RAAS (підвищення рівня AngII), активізація симпатoadреналової системи при зниженні або тенденції до зниження рівня цГМФ створюють умови для хронізації порушень серцевого ритму і вимагають вчасного втручання і нормалізації нейрогуморальних порушень.

Литература

1. Бойцов С.А. Мерцательная аритмия / С.А. Бойцов. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2001. - 335 с.
2. Визир В.А. Роль эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности / В.А. Визир, О.Е. Березин // Український медичний часопис. - 2003. - № 3(35). - С. 5-16.
3. Малая Л.Т. Ритмы сердца / [Л.Т. Малая, И.К. Латогуз, М.Ю. Микляев и др.]. – Х. : «Основа», 1993. - 656 с.
4. Мареев В.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных коронарной болезнью сердца. Взгляд 2003 года / В.Ю. Мареев // Кардиология. - 2003. - Т. № 43, № 12. - С. 4-14.
5. Callaghan P.A. Treatment of arrhythmias in heart failure / P.A. Calaghan, A.J. Camm // Eur. J. Heart Fail. - 1999. - № 1(2). - P. 133-137.
6. Dzau V.J. Local cardiac, vascular, and renal renin-angiotensin systems in physiology and diseases / V.J. Dzau, R.E. Pratt // The Renin-Angiotensin System. - London - New York : Gower Medical Publishing, 1993. - Vol. 1. - P. 42.1-42.11.
7. Hasdai D. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects / D. Hasdai, R.J. Gibbons, D.R. Holmes [et al.] // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 3390-3395.
8. Khan M.G. Cardiac drug therapy / M.G. Khan. – London : W.B. Sanders Company, 1995. - P. 149-175.

References

1. Bojcov S.A. Mercatel'naja aritmija / S.A. Bojcov. – SPb. : JeLBI-SPb, 2001. - 335 s.
2. Vizir V.A. Rol' jendotelina-1 v progressirovanii serdechnoj nedostatochnosti / V.A. Vizir, O.E. Berезin // Ukraїns'kij medicnij časopis. - 2003. - № 3(35). - S. 5-16.
3. Malaja L.T. Ritmy serdca / [L.T. Malaja, I.K. Latoguz, M.Ju. Mikljaev i dr.]. – H. : «Osnova», 1993. - 656 s.
4. Mareev V.Ju. Ingibitory angiotenzinprevrashhajushhego fermenta v lechenii bol'nyh koronarnoj bolezni'ju serdca. Vzgljad 2003 goda / V.Ju. Mareev // Kardiologija. - 2003. - T. № 43, № 12. - S. 4-14.
5. Callaghan P.A. Treatment of arrhythmias in heart failure / P.A. Calaghan, A.J. Camm // Eur. J. Heart Fail. - 1999. - № 1(2). - P. 133-137.
6. Dzau V.J. Local cardiac, vascular, and renal renin-angiotensin systems in physiology and diseases / V.J. Dzau, R.E. Pratt // The Renin-Angiotensin System. - London - New York : Gower Medical Publishing, 1993. - Vol. 1. - P. 42.1-42.11.
7. Hasdai D. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects / D. Hasdai, R.J. Gibbons, D.R. Holmes [et al.] // Circulation. - 1997. - Vol. 96. - P. 3390-3395.
8. Khan M.G. Cardiac drug therapy / M.G. Khan. – London : W.B. Sanders Company, 1995. - R. 149-175.

Summary

PATHOGENETIC MECHANISMS OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION UNDER RHYTHM DISORDERS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS

Latoguz S.I.

Keywords: dysfunction endothelium, cardiac arrhythmia, diabetes mellitus, ischemic heart disease.

It is now well-established that an adequate blood supply to the heart muscle is essential for normal aerobic metabolism, and thus for the proper functioning of bioelectric and energetic processes in cardiomyocytes.

Therefore, the study of the processes that influence vascular tone in patients with coronary artery disease is of great relevance. The development of the atherosclerotic process in the coronary vessels is manifested by different severity of endothelial dysfunction and by predominance of vasoconstrictive mechanisms.

This study was aimed to evaluate pathogenetic mechanisms of endothelial dysfunction in supraventricular and ventricular arrhythmias, and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. Concomitant diseases, particularly diabetes, can have a significant impact on the above processes.

We conducted a survey of 73 persons (43 women and 30 men aged 51 to 63 years).

To carry out comparative study, as well as to reveal the role of neurohormonal factors in the development of endothelial dysfunction and heart rhythm disturbances, all patients were divided into 6 groups: group 1 involved healthy persons (n = 11); group 2 included patients with coronary artery disease and diabetes mellitus type-II without cardiac arrhythmias (n = 12); group 3 involved patients with coronary heart disease, type II diabetes and supraventricular premature beats (n = 11); group 4 included patients with coronary heart disease, type II diabetes and ventricular premature beats (n = 14); group 5 involved patients with coronary heart disease, type II diabetes, and paroxysmal atrial fibrillation (n = 12); group 6 involved patients with coronary heart disease, type II diabetes and persistent atrial fibrillation (n = 13).

The level of endothelin-1 was assessed by immunosorbent technique using a kit of reagents Endotelin-1 ELISA system (United Kingdom). To evaluate cGMF in plasma we used a reagent kit "Bioimmunogen" (Poland). The assessment of the status renin-angiotensin-aldosterone system was carried out by using standard commercial systems «Amerslam» (United Kingdom). The content of catecholamines in the blood was assessed by fluorimetric method.

Thus, the development of arrhythmias in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus type II is accompanied by increased levels of endothelin-1, reflecting an impaired endothelial function. In addition, the activation of the renin-angiotensin-aldosterone (increased AngII), and activation of the sympatho-adrenal system by reducing or decreasing trends in cGMF levels contribute into the development of chronic course of cardiac arrhythmias that requires immediate intervention and the normalization of neurohumoral disorders.

Correlationship between rhythm disorders and factors that can aggravate the myocardial ischemia, should be used for pathogenetic therapy of drugs affecting endothelial dysfunction, sympathoadrenal, renin-angiotensin-aldosterone system, cyclic nucleotides, electrolytes (angiotensin converting enzyme, receptor blockers to angiotensin-II, beta-blockers, statins, etc.)