

УДК 616.453:616.12-005.4]-036.1:612.451

*Н.Д. Павлюкович, І.В. Трефаненко, Т.В. Рева, О.В. Павлюкович***ГЛЮКОКОРТИКОЇДНА ФУНКЦІЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. У статті висвітлено особливості змін глюкокортикоїдної функції надниркових залоз у хворих на ішемічну хворобу серця, ускладнену супутніми анемією та цукровим діабетом 2-го типу. Встановлено, що ступінь кортизолемії залежить від ступеня тяжкості супутнього анемічного синдрому. Включення телмісартану до схеми комплексного лікування обстежуваних

хворих призводило до нормалізації рівня кортизолу плазми крові, що свідчить про зменшення ступеня напруженості стреслімітувальних систем організму на тлі запропонованої схеми лікування.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, анемія, кортизол.

Вступ. У прогресуванні ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності та цукрового діабету (ЦД) одну з провідних ролей відіграє активація нейрогуморальних систем так званого мобілізаційного спрямування. Необхідно відмітити, що об'єктом вивчення нейроендокринних змін в організмі при стресі були в основному тварини [3]. Особливості ендокринних реакцій на тривалий стрес у людини вивчені недостатньо.

При гострому стресі спостерігається гіперсекреція кортизолу в організмі. З цим пов'язано чимало можливих патологічних реакцій: симпатно-адреналова активація зі схильністю до вазоконстрикції, зниження варіабельності серцевого ритму, гіперактивація та гіперагрегація тромбоцитів, підвищення частоти серцевих скорочень, виникнення артеріальної гіпертензії, підвищення С-реактивного білка і прозапальних цитокинів – інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 [1]. Підвищений рівень кортизолу також сприяє розвитку та прогресуванню атеросклеротичних процесів. Через ці механізми стрес може провокувати серцево-судинні захворювання. Однак, якщо гостра гіпоксія, на одностайну думку вчених, викликає підвищення секреції глюкокортикоїдів і кортизолу, цілковитою ясності щодо морфофункціонального стану гіпофізарно-адреналової системи при хронічному стресі в доступній нам літературі не знайдено [4, 5].

Мета дослідження. Вивчити зміни глюкокортикоїдної функції надниркових залоз при ІХС із супутніми ЦД 2-го типу та анемічним синдромом (АС) у хворих старших вікових груп та встановити залежність виявлених змін від ступеня тяжкості анемії та гіпоксії.

Матеріал і методи. Обстежено 120 хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та анемію, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Обласного госпіталю для інвалідів Великої Вітчизняної війни (м. Чернівці). Середній вік обстежуваних склав $76,04 \pm 1,84$ року. Усі пацієнти залежно від супутньої патології розподілені на наступні підгрупи: I – хворі на ІХС із супутнім ЦД 2-го типу ($n=12$), II – хворі на ІХС із супутньою анемією різного ступеня тяжкості ($n=32$), III – хворі на ІХС, що супроводжувалася

супутніми анемією та ЦД 2-го типу ($n=76$). Контрольну групу для порівняльних досліджень склали 12 пацієнтів з ІХС без супутнього АС та ЦД 2-го типу, вік яких статистично вірогідно не відрізнявся від середнього віку пацієнтів дослідної групи та відповідав їм у розподілі за статтю.

Діагноз ІХС встановлювали згідно з критеріями ВООЗ (1979 р.), рекомендацій міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, відповідно до класифікації, яка була затверджена на VI Національному конгресі кардіологів України (2000 р.). ІХС була представлена стабільною стенокардією напруження II та III функціонального класу, що була верифікована в анамнезі за даними велоергометрії, та післяінфарктним кардіосклерозом у хворих, який документований електрокардіографічно до моменту дослідження (у 30,83 % випадків). За анемію вважали рівень гемоглобіну нижче 130 г/л у чоловіків та 120 г/л у жінок (WHO's Recommendations, 2003). Діагноз ЦД 2-го типу виставлений хворим після відповідного обстеження згідно з рекомендаціями ВООЗ (1999), Американської діабетичної асоціації (1997, 2003) та консультації лікаря-ендокринолога. У всіх обстежених пацієнтів діагностовано легкий та середньотяжкий перебіг ЦД. Критеріями виключення з дослідження слугували будь-які супутні захворювання в період загострення, онкологічна патологія, кровотечі будь-якої локалізації, відомі захворювання нирок, вагітність та оперативні втручання в анамнезі.

Пацієнти II дослідної групи мали наступний розподіл залежно від ступеня тяжкості АС: II А підгрупа – хворі на ІХС з анемією легкого ступеня тяжкості (гемоглобін більше 91 г/л) – 20 осіб (16,66 % від загальної кількості обстежених осіб дослідної групи), II Б підгрупа – хворі на ІХС із супутньою анемією середнього ступеня тяжкості (гемоглобін – 71-90 г/л) – 12 осіб (10,00 %). Пацієнти III дослідної групи також розподілені на підгрупи залежно від рівня гемоглобіну: III А підгрупа – 38 пацієнтів (31,67 %) з ІХС, ЦД 2-го типу та АС I ступеня тяжкості, III Б підгрупа – хворі на ІХС, ЦД 2-го типу та АС II ступеня тяжкості – 38 осіб (31,67 %).

Усі обстежувані пацієнти отримували базисну терапію основного та супутніх захворювань,

яка включала бета-адреноблокатор, антитромботичні препарати, статини, інгібітори АПФ, метаболічні препарати, за необхідності – нітрати, гіпоглікемічні препарати групи сульфанілсечовини (гліметірид, глібенкламід).

Крім того, для досягнення мети роботи додатково призначали телмісартан. Зважаючи на це, хворі на ІХС, ЦД 2-го типу та анемію додатково були розподілені на групи залежно від призначеного лікування: III а група – пацієнти, які отримували лише базисну терапію (56 чоловік); III б група – пацієнти, яким у схемі базисної терапії проводили заміну інгібітора АПФ блокатором рецепторів ангіотензину II телмісартаном (МІКАРДІС®, Boehringer Ingelheim, № держреєстрації UA/2681/01/01 від 18.11.2009).

Телмісартан призначали по 40 мг на добу 1 раз на день після їжі. Загальна тривалість лікування в стаціонарі складала 21-24 дні.

Дослідження рівня кортизолу в плазмі крові виконували за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій "RT-2100C" („Rayto Electronics Inc.", Китай). Використовували набір реагентів Кортизол-ИФА (ООО „Хема-Медика", Росія) з показниками нормальних величин від 150 до 650 нмоль/л.

Статистична обробка виконувалася на персональному комп'ютері „Athlon XP 2.0" за допомогою програми „Statistica 5.5" (StatSoft Inc., США). Значення по групах показників представлені як середнє \pm стандартна похибка середнього ($M \pm SEM$). Для всіх груп аналізу достовірною вважали ймовірність помилки менше 5% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення.

При обчисленні вмісту кортизолу в сироватці крові хворих контрольної групи встановлено, що його значення становить $390,8 \pm 52,67$ нмоль/л, що знаходиться в межах фізіологічної норми (рис. 1).

При поєднаному перебігу ІХС та ЦД 2-го типу суттєвих змін глюкокортикоїдної функції

надниркових залоз не виявлено: вміст кортизолу в сироватці крові склав $476,7 \pm 39,11$ нмоль/л ($p > 0,05$ порівняно з контрольною групою), що також вкладалося в рамки діапазону нормальних значень. У пацієнтів з ІХС, що проходила на тлі анемії різного ступеня тяжкості, вміст кортизолу був у 2,02 раза вищим ($p < 0,05$) і становив $966,2 \pm 66,51$ нмоль/л. У випадку ускладнення ІХС та ЦД 2-го типу ще й супутнім АС вміст кортизолу в крові був дещо нижчим і становив $897,4 \pm 38,43$ нмоль/л, статистично вірогідно відрізняючись від аналогічного показника у групі контролю ($p < 0,05$) та у хворих на ІХС і ЦД 2-го типу без анемії ($p < 0,05$).

Таким чином, як при ІХС із супутнім АС, так і у випадку перебігу ІХС та АС на тлі ЦД 2-го типу має місце активація глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз, імовірно, у відповідь на гіпоксію як стресовий фактор при анемії.

Враховуючи більшу частоту анемії легкого ступеня тяжкості, ніж середнього та тяжкого, серед пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу, можна припустити, що на глюкокортикоїдну функцію кори надниркових залоз чинить вплив і перебіг захворювання. У зв'язку з цим проведено порівняння значень вмісту кортизолу в сироватці крові в обстежуваних пацієнтів основних груп спостереження залежно від ступеня тяжкості супутнього анемічного синдрому.

Як видно з рис. 2, в обстежених з ІХС та анемією легкого ступеня тяжкості порівняно із пацієнтами контрольної групи спостерігалась активація периферичної ланки гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Очевидно, анемія поглиблює гіпоксію, що має місце при ІХС внаслідок зниженого серцевого викиду і недостатньої перфузії органів і тканин [2], у результаті чого компенсаторно активується секреція кортизолу як основного адаптогенного гормону в організмі людини. У подальшому з наростанням анемії

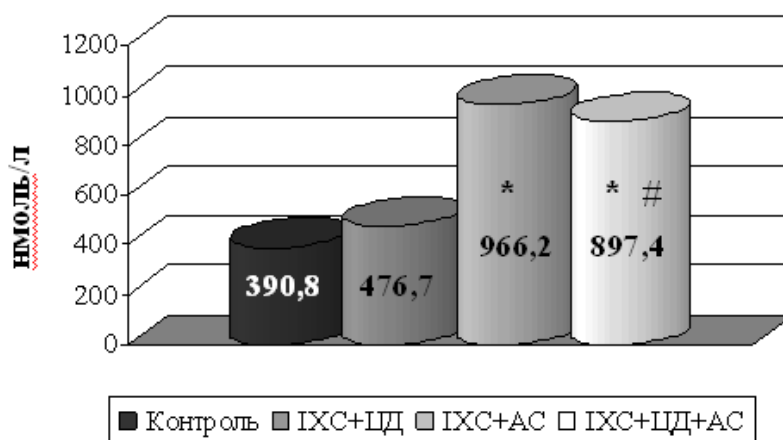


Рис. 1. Вміст кортизолу в сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемічний синдром

Примітка: * – різниця вірогідна проти хворих контрольної групи ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна проти хворих на ІХС та ЦД ($p < 0,05$)

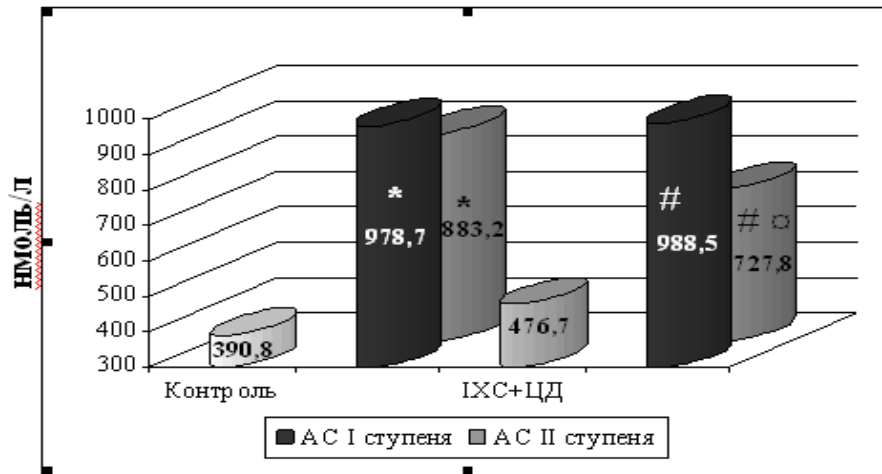


Рис. 2. Рівень кортизолу у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет із прогресуванням ступеня тяжкості супутньої анемії

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з пацієнтами контрольної групи ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна порівняно з пацієнтами з ІХС та ЦД ($p < 0,05$); □ – різниця вірогідна порівняно з пацієнтами з ІХС, ЦД та АС I ступеня ($p < 0,05$)

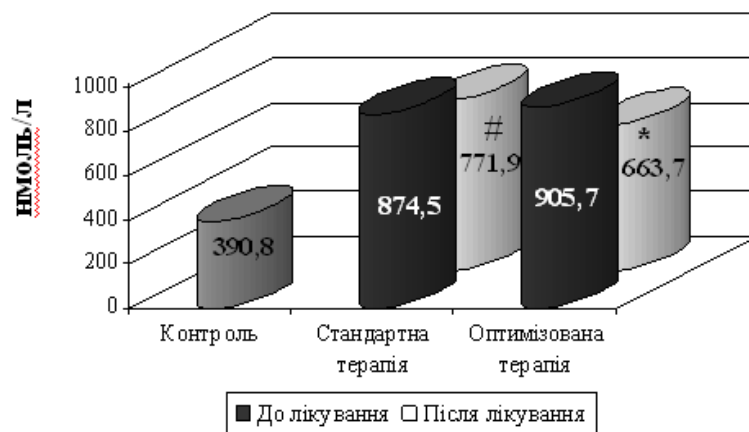


Рис. 3. Рівень кортизолу у хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемію в динаміці лікування

Примітка. * – різниця вірогідна при порівнянні значень до та після лікування ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$)

спостерігається тенденція до виснаження глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз зі зниженням вмісту кортизолу в сироватці крові, яке, однак, не носить статистично вірогідного характеру ($p > 0,05$). При ІХС та анемії середнього ступеня тяжкості показник кортизолу склав $883,2 \pm 87,78$ нмоль/л, що на 10% менше, ніж при анемії I ступеня.

Подібна тенденція залежності стану глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз від ступеня анемічної гіпоксії спостерігалася і у випадку поєданого перебігу ІХС, ЦД 2-го типу та анемії. При ускладненні ІХС та цукрового діабету супутнім АС I ступеня спостерігали статистично вірогідне зростання вмісту кортизолу в сироватці крові у 2,07 раза (з $390,8 \pm 31,13$ нмоль/л до $978,7 \pm 52,35$ нмоль/л) порівняно з пацієнтами з ІХС та ЦД ($p < 0,05$), що свідчило про напруження

стреслітмувальних можливостей організму у відповідь на гіпоксію. Із прогресуванням ступеня тяжкості супутньої анемії мало місце прогресуюче виснаження глюкокортикоїдної функції надниркових залоз, що супроводжувалося статистично вірогідним зниженням вмісту кортизолу на 26 % порівняно з аналогічним показником у хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та АС I ступеня ($p < 0,05$), значення якого, однак, не досягали відповідного показника у групі хворих на ІХС та ЦД.

У ході проведеного лікування в пацієнтів обох груп спостереження відмічали певну динаміку змін глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз, що проявлялося помітною тенденцією до зниження рівня кортизолу в сироватці крові хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та супутню анемію (рис. 3).

Ступінь вираженості виявлених змін був різним залежно від курсу проведеного лікування.

У пацієнтів, що лікувалися за традиційною методикою, мало місце зниження рівня кортизолемії на 12 % порівняно з відповідним її значенням до лікування (771,9±93,10 та 874,5±41,12 нмоль/л відповідно), що, однак, не носило статистично вірогідного характеру ($p>0,05$) та в 1,97 раза перевищувало аналогічний показник у групі контролю ($p<0,05$). Середній рівень кортизолу в пацієнтів, яким проводили терапію основного та супутнього захворювань за оптимізованою методикою, склав 663,7±96,69 нмоль/л, статистично вірогідно відрізняючись на 27 % за відповідні його значення до лікування ($p<0,05$). Нормалізації вмісту кортизолу в крові в жодній з основних груп спостереження не відбулося.

Висновки

1. Таким чином, як при ішемічній хворобі серця, так і у випадку поєднаного перебігу ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу, на тлі супутньої легкої анемії спостерігається збільшення секреції кортизолу у відповідь на анемічну гіпоксію.

2. Із прогресуванням ступеня тяжкості анемічного синдрому відмічається поступове виснаження глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз.

3. Включення телмісартану до схеми комплексного лікування обстежуваних осіб призводить до нормалізації рівня кортизолу плазми крові, що свідчить про зменшення ступеня напруженості стреслімітувальних систем організму на тлі запропонованої схеми лікування.

ності стреслімітувальних систем організму на тлі запропонованої схеми лікування.

Перспективи подальших досліджень. Зменшення ступеня напруженості стреслімітувальних систем організму, можливо, сприятиме усуненню негативного впливу гіперкортизолемії на прогресування ІХС, особливо на тлі супутніх ЦД 2-го типу та анемії.

Література

1. Лаптев Д.Н. Суточное мониторирование ЭКГ и уровня глюкозы в выявлении зависимости между гликемией и длительностью интервала QT у больных сахарным диабетом 1-го типа / Д.Н. Лаптев, Г.В. Рябыкина, А.А. Сеид-Гусейнов // Терапевт. арх. – 2009. – № 4. – С. 28-34.
2. Танцырева И.В. Прогностическое значение структурно-функционального и электрического ремоделирования миокарда при ишемической болезни сердца у мужчин пожилого и старческого возраста / И.В. Танцырева, Э.Г. Волкова // Клин. мед. – 2009. – Т. 87, № 6. – С. 10-15.
3. Association between anxiety and factors of coagulation and fibrinolysis / F. Geiser, C. Meier, I. Wegener [et al.] // Psychother. Psychosom. – 2008. – Vol. 77, № 6. – P. 377-383.
4. Carol E.E. Resting cortisol level, self-concept, and putative familial environment in adolescents at ultra high-risk for psychotic disorders / E.E. Carol, V.A. Mittal // Psychoneuroendocrinology. – 2015. – Vol. 57. – P. 26-36.
5. Circulating plasma cortisol concentrations are not associated with coronary artery disease or peripheral vascular disease / R.M. Reynolds, B. Ilyas, J.F. Price [et al.] // QJM. – 2009. – Vol. 102, № 7. – P. 469-475.

ГЛЮКОКОРТИКОИДНАЯ ФУНКЦИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

Н.Д. Павлюкович, И.В. Трефаненко, Т.В. Рева, А.В. Павлюкович

Резюме. В статье освещены особенности изменений глюкокортикоидной функции надпочечников у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сопутствующими анемией и сахарным диабетом 2-го типа. Установлено, что степень кортизолемии зависит от степени тяжести сопутствующего анемического синдрома. Включение телмисартана в схему комплексного лечения обследуемых больных приводило к нормализации уровня кортизола плазмы крови, что свидетельствует об уменьшении степени напряженности стресслимитирующих систем организма на фоне предложенной схемы лечения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, анемия, кортизол.

GLUCOCORTICOID ADRENAL FUNCTION OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE WITH COMORBIDITY

N.D. Pavliukovych, I.V. Trefanenko, T.V. Reva, O.V. Pavliukovych

Abstract. The peculiarities of glucocorticoid adrenal function in patients with coronary artery disease complicated by concomitant anemia and diabetes mellitus type 2 are discussed in the article. It was established that the level of plasma cortisol depended on the concomitant anemic syndrome severity. The inclusion of telmisartan to the scheme of complex treatment of the patients resulted in normalization of plasma cortisol level, which proved the reduction of stress-limited systems tension on the background of the proposed treatment regimen.

Key words: coronary artery disease, diabetes mellitus type 2, anemia, cortisol.

Higher State Educational Institution "Bukovinian State Medical University" (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Т.О. Глашук

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 121-124

Надійшла до редакції 08.06.2015 року