

УДК 611.018.74:616.12-009.72

В.К. Сєркова, В.О. Романова

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Показники вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на мікрovasкулярну стенокардію

АНОТАЦІЯ

Мета – вивчити вазорегулювальну функцію ендотелію у хворих на мікрovasкулярну стенокардію.

Матеріал і методи. Оцінено діагностичне та прогностичне значення порушення вазорегулювальної функції ендотелію у 35 хворих на мікрovasкулярну стенокардію (МВС), діагноз якої ґрунтувався на європейських рекомендаціях 2013 р. Критеріями дисфункції ендотелію були зниження показників ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації та підвищення рівня ендотеліну-1.

Результати. У 74,3% хворих на МВС за даними проби з реактивною гіперемією виявлено порушення як вазоконстрикторної, так і вазодилатуючої функції ендотелію, що супроводжувалось змінами біохімічного критерію вазоконстрикторної функції ендотелію – ендотеліну-1, рівень якого зростає при збільшенні тяжкості захворювання і має прогностичне значення.

Висновок. Вивчення функції ендотелію у хворих на МВС дозволить детальніше оцінити роль дисфункції ендотелію в механізмі розвитку МВС і визначити її діагностичне та прогностичне значення.

Ключові слова:

мікрovasкулярна стенокардія, дисфункція ендотелію, ендотелін-1.

У значної частини хворих на стенокардію (приблизно у 50% жінок і у 20% чоловіків) за даними коронароангіографії (КАГ) не виявляють атеросклероз епікардіальних артерій, що може свідчити про порушення функції мікросудин [6, 11]. Дані дослідження WISE продемонстрували 2,5% щорічний ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій у хворих цієї групи, включаючи смерть, інфаркт міокарда (ІМ), інсульт і серцеву недостатність [12]. Результати 20-річного спостереження за 17 435 хворими в Данії з незмінними коронарними артеріями (КА), але з клінічними проявами стенокардії показали 52% підвищення ризику великих серцево-судинних подій (серцево-судинна смертність, госпіталізація з приводу ІМ, серцевої недостатності, інсульту) і 29% підвищення ризику загальної смертності. Ішемію міокарда зазвичай підтверджують результати навантажувальних тестів, в якості яких використовують велоергометрію (ВЕМ), тредміл-тест або 24-годинне холтеровське моніруванням (ХМ) ЕКГ шляхом виявлення горизонтальної депресії сегмента ST більш ніж на 1 мм від точки J на ЕКГ. Для хворих з мікрovasкулярною стенокардією (МВС) характерні низька відтворюваність ішемічних змін на ЕКГ під час проведення навантажувальних тестів і практично відсутність можливості виявити зони гіпокінезу за

даними стрес-ехокардіографії (ехоКГ), що обумовлено розвитком субендокардіальної ішемії внаслідок спазму інтраміокардіальних судин, на відміну від хворих з обструктивним атеросклерозом епікардіальних артерій, відповідною трансмуральною ішемією і систолічною дисфункцією міокарда [1].

Механізми виникнення МВС дотепер залишаються недостатньо з'ясованими. Вважають, що МВС виникає внаслідок дисфункції коронарних мікросудин діаметром <500 мкм, яку визначають як аномальну відповідь коронарної мікроциркуляції на вазоконстрикторні і вазодилатуючі стимули. В якості причин мікросудинної дисфункції обговорюють порушення функції ендотелію, гіперреактивність гладких клітин і підвищену активність симпатичної нервової системи [8, 10]. До виникнення дисфункції ендотелію коронарних артерій з подальшим розвитком МВС також можуть призводити традиційні чинники ризику атеросклерозу, такі як дисліпідемія, куріння, ожиріння і порушення вуглеводного обміну [13]. Однак на сьогодні роль дисфункції ендотелію в розвитку МВС залишається недостатньо з'ясованою.

Мета дослідження – оцінити діагностичне та прогностичне значення порушення вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на МВС.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено в динаміці 35 пацієнтів (16 чоловіків і 19 жінок) віком від 39 до 69 років з МВС. У 15 пацієнтів клінічна картина відповідала II, а 20 – III функціональному класу (ФК) стабільної стенокардії. Згідно з європейськими рекомендаціями [9] діагноз МВС встановлювали за наявності тріади ознак:

1) типова стенокардія, зумовлена навантаженням (у комбінації або за відсутності стенокардії спокою і задишки). Напади стенокардії виникали від 2 до 8 разів на тиждень і при цьому мали стабільний характер;

2) наявність ознак ішемії міокарда за даними ЕКГ, ХМ ЕКГ, стрес-тестів за відсутності інших захворювань серцево-судинної системи;

3) незмінні або малозмінні КА (стенози <50%).

Перелік діагностичних досліджень охоплював оцінку синдрому стенокардії, наявність перенесеного ІМ, результати ЕКГ в спокої, дані ХМ ЕКГ, ВЕМ, ехоКГ і коронарографії. Проводили зіставлення ішемічних змін на ЕКГ і результатів ехоКГ. При наявності ішемічних змін на ЕКГ за даними ехоКГ у хворих з МВС були відсутні зони гіпокінезії, що може бути обумовлено невеликими обсягами осередків ішемії та їхньою локалізацією переважно в субендокардіальній зоні. Вважають, що відсутність зон із порушенням скоротливості міокарда лівого шлуночка з високою часткою ймовірності припускає наявність МВС, так само як і відсутність ефекту купірування ангінозного нападу при припиненні навантаження і нормалізації сегмента ST після прийому нітратів короткої дії [4]. Групу порівняння склали 17 здорових осіб відповідного віку і статі.

У дослідження не включали хворих з артеріальною гіпертензією (АТ вище 159/99 мм рт. ст.), з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка, значною серцевою недостатністю (III–IV ФК), важкими захворюваннями печінки, нирок, легень, крові, ендокринних органів.

Вазорегулювальну функцію ендотелію оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження і біохімічного методу. Ультразвукове дослідження проводили з використанням лінійного датчика 7,5 МГц на апараті Logic-5 [7] за методикою D. Selmejer та співавторів Плечову артерію візуалізували в поздовжньому напрямку на 3–5 см вище ліктьового згину. Діаметр артерії вимірювали в спокої в діастолу через 10–15 хв відпочинку. Ендотелій-залежну вазодилатацію (ЕЗВД) оцінювали за допомогою проби з реактивною гіперемією, яка полягала у визначенні приросту діаметра плечової артерії у відповідь на оклюзію, зумовлену накладанням манжети проксимальніше місця вимірювання. Ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНЗВД) оцінювали як приріст діаметра плечової артерії через 2 хв після сублінгвального прийому 0,5 мг нітрогліцерину. Біохімічний метод полягав у визначенні в сироватці крові вазоконстрикторного ендотеліального фактора – ендотеліну-1 (ЕТ-1), рівень якого досліджували з використанням імуноферментного методу (набір «Endotelin-1» виробництва фірми DRG, США).

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням програм Microsoft Excel 7.0 і Statistica for Windows v. 10.0.

Результати дослідження та їх обговорення

Оцінка вазорегулювальної функції ендотелію артерій, яку проводили у здорових осіб за результатами проб з реактивною гіперемією і після прийому нітрогліцерину шляхом вимірювання діаметра плечових артерій, показала, що нормальною реакцією є дилатація артерії на фоні реактивної гіперемії понад 10% від початкового діаметра, а після прийому нітрогліцерину – понад 15%, що узгоджується з даними інших авторів [2, 3].

Аналіз ЕЗВД у хворих на МВС виявив її зниження, що визначалося в зменшенні відсотка приросту діаметра артерії у відповідь на пробу з реактивною гіперемією до 6,75%, тобто на 51,7% порівняно з показником в осіб контрольної групи. Після прийому нітрогліцерину (ЕНЗВД) приріст діаметра плечової артерії склав 12,53 (9,63; 13,91)%, що суттєво (на 30,08%) нижче за показники в осіб контрольної групи. Інтегральний показник ендотеліальної дисфункції (ПЕДФ), що відображає співвідношення ЕЗВД і ЕНЗВД, також був суттєво знижений (на 30,77%) порівняно з таким у здоровими осіб (таблиця). Ступінь ЕДФ прогресував у міру наростання важкості захворювання.

Таблиця
Показники судинорухової функції у хворих на МВС (медіана)

Показник	Контрольна група (n=17)	Хворі на МВС (n=35)	p	Д%	ФК II (n=15)	ФК III (n=20)
Ddrh, %	13,97 (11,85; 15,2)	6,75* (4,38; 9,05)	0,031	-51,68	8,06* (7,00; 10,06)	5,78* (1,44; 8,02)
Ddng, %	17,92 (15,45; 19,1)	12,53* (9,63; 13,9)	0,046	-30,08	14,41* (-1,93; 16,1)	11,14* (1,52; 13,3)
ПЕДФ, од.	0,78 (0,68; 0,90)	0,54* (0,24; 1,02)	0,040	-30,77	0,56* (-0,20; 0,92)	0,52* (0,22; 0,88)

Примітки: * – вірогідність відмінностей показників по відношенню до контрольної групи ($p < 0,05$); Д% – ступінь зміни показника в групі МВС відносно контрольної групи; Ddrh, % – відсоток приросту діаметра плечової артерії після проведення проби з реактивною гіперемією; Ddng, % – відсоток приросту діаметра плечової артерії після проведення проби з нітрогліцерином.

Нормальний тип судинорухової реакції на проведення проби з реактивною гіперемією спостерігався у 9 (25,7%) з 35 хворих на МВС, а після прийому нітрогліцерину – у 11 (31,1%). Патологічну констрикцію при МВС визначали частіше при визначенні ЕЗВД, ніж ЕНЗВД (у 10 (28,6%) і у 7 (20,0%) хворих відповідно). Частота зниження вазодилатаційної реакції суттєво не відрізнялась при визначенні як ЕЗВД, так і ЕНЗВД (у 16 (45,7%) і в 17 (48,6%) пацієнтів). Зіставлення цих даних свідчить, що розвиток МВС відбувається на тлі порушення як ЕЗВД, так і ЕНЗВД, однак порушення ЕЗВД зустрічалося частіше (74,3%) і було значнішим, ніж порушення ЕНЗВД, яке відмічено у 68,9% хворих на МВС.

Відомо, що найвагомішими вазоактивними сполуками, що секретиються ендотелієм судин, є оксид азоту та ЕТ-1

[5]. Проведений аналіз біохімічного маркера порушення вазоконстрикторної функції ендотелію – ET-1 у 31 хворого на МВС виявив достовірне підвищення його рівня по відношенню до показників у здорових осіб – відповідно 10,12 (7,15; 11,92) і 4,01 (3,42; 4,69) пг/мл. У хворих на МВС III ФК відзначено подальше прогресивне зростання рівня ET-1 порівняно з таким у пацієнтів з II ФК [12,34 (8,12; 14,91) і 8,97 (6,78; 10,1) пг/мл], що може бути розцінено як критерій важкості захворювання і негативний прогностичний чинник.

Висновки

У 74,3% хворих на мікроvasкулярну стенокардію має місце порушення вазорегулювальної функції ендотелію, яке зростає по мірі збільшення ступеня важкості захворювання і свідчить про роль ендотеліальної дисфункції у його виникненні і прогресуванні.

У хворих на мікроvasкулярну стенокардію виявлено порушення як ендотелійзалежної, так і ендотелійнезалежної вазодилатації, з перевагою порушень ендотелійзалежної, що підтверджується зміною коефіцієнта інтегрального показника ендотеліальної дисфункції.

Порушення вазорегулювальної функції ендотелію у хворих на мікроvasкулярну стенокардію, за даними проби з реактивною гіперемією, супроводжується підвищенням концентрації в сироватці крові біохімічного фактора вазоконстрикції – ендотеліну-1. Зростання рівня ендотеліну-1 асоціюється з функціональним класом стенокардії, що дає можливість розцінювати рівень ET-1 як один з критеріїв тяжкості і прогнозу захворювання.

Комплексне вивчення функції ендотелію у хворих на МВС з паралельним використанням оцінки вазорегулювальної функції за методом Celermajer [11] та з визначенням біохімічного критерію, що характеризує процеси вазоконстрикції (ендотеліну-1), дозволить детальніше оцінити роль дисфункції ендотелію в механізмі розвитку мікроvasкулярної стенокардії та визначити її діагностичне і прогностичне значення.

Список літератури

1. Алексеева О.П. Коронарный синдром X (КС-X): патогенез, диагностика, лечение / О.П. Алексеева, И.В. Долбин // Казанский мед. журн. – 2009. – № 6. – С. 769–775.
2. Джурич Д. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения / Д. Джурич, Е. Стефанович, Н. Тасич [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 11. – С. 24–27.
3. Затеищикова А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение / А.А. Затеищикова, Д.А. Затеищиков // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 68–78.
4. Значение стресс-эхокардиографии у пациентов с ангиографически неизменными коронарными артериями / Я.К. Рустамова, М.Н. Алехин, Д.В. Сальников [и др.] // Кардиология. – 2008. – № 12. – С. 4–9.
5. Карпов Р.Н. Современные проблемы атеросклероза / Р.Н. Карпов, В.А. Дудко // Врач. – 2000. – № 2. – С. 7–9.
6. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine / D. Zipes, P. Libby, R. Bonow [et al.] // 8 edn. Saunders-Elsevier, Philadelphia 66. – 2008.
7. Camici P.G. Coronary microvascular dysfunction / P.G. Camici, F. Crea // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 830–840.
8. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory / B.L. Sharaf, C.J. Pepine, R.A. Kerensky [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 87. – P. 937–941.
9. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms / R. Bugiardini, O. Manfrini, C. Pizzi [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2518–2523.
10. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (38) – P. 2949–3003.
11. Non-invasive detection in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
12. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease. Results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) / B.D. Johnson, L.J. Shaw, S.D. Buchthal [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2993–2999.
13. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events / L. Jespersen, A. Hvelplund, S.Z. Abildstrøm [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 734–744.

Показатели вазорегулирующей функции эндотелия у больных с микроваскулярной стенокардией

В.К. Серкова, В.А. Романова

РЕЗЮМЕ. Цель – оценить диагностическую и прогностическую значимость нарушений вазорегулирующей функции эндотелия у больных с микроваскулярной стенокардией (МВС).**Материал и методы.** В динамике обследованы 35 пациентов с МВС, диагноз которой основывался на европейских рекомендациях 2013 г. Критериями дисфункции эндотелия были снижение показателей эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации и повышение уровня эндотелина-1.**Результаты.** У 74,3% больных с МВС выявлены нарушения как вазоконстрикторной, так и вазодилатирующей функции эндотелия по данным пробы с реактивной гиперемией, что сопровождалось изменениями биохимического критерия вазоконстрикторной функции эндотелия – эндотелина-1, уровень которого нарастает по мере увеличения тяжести заболевания и имеет прогностическое значение.**Вывод.** Изучение функции эндотелия у больных с МВС позволит более детально оценить роль дисфункции эндотелия в механизме развития МВС и определить ее диагностическое и прогностическое значение.**Ключевые слова:** микроваскулярная стенокардия, дисфункция эндотелия, эндотелин-1.**Vasoregulatory endothelium function indicators in the patients with microvascular angina**

V.K. Serkova, V.O. Romanova

SUMMARY. Aim – to evaluate the diagnostic and prognostic significance of vascular regulating endothelial function disorders in the patients with microvascular angina (MVA).**Materials and methods:** Our study involved 35 patients with MVA. Its diagnosis was made in accordance with the 2013 year European recommendations. The criteria of endothelial dysfunction (EDF) included the decline in endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation and an increased endothelin-1 level.**Results.** Disorders in the vasoconstrictory and vasodilatory endothelial functions revealed by the reactive hyperemia test were registered in 74.3% of MVA patients. Such disorders were accompanied by the changes of the biochemical vasoconstrictory function of the endothelium, endothelin-1. The level of endothelin-1 increased with an increasing disease severity and had the prognostic value.**Conclusion.** The study of endothelial function in patients with microvascular angina will allow assess in more detail the role of endothelial dysfunction in the mechanism of microvascular angina development and determine its diagnostic and prognostic value.**Key words:** microvascular angina, endothelial dysfunction, endothelin-1.**Адреса для листування:**Валентина Олександрівна Романова
21027, Вінниця, вул. Космонавтів, 61/2