

УДК 616-018.74:[616.839-008.6+616.366-002.2

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ СОМАТОФОРМНОЮ ВЕГЕТАТИВНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ТА ХРОНІЧНИМ НЕКАМЕНЕВИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Антонів А.А., Павленко А.В., Михайлу А.В.
Буковинський державний медичний університет

Стаття присвячена аналізу показників ендотеліальної дисфункції у хворих із соматоформною вегетативною дисфункцією та хронічним некаменевим холециститом. Встановлено можливість усунення дисбалансу ендотеліальної дисфункції у хворих із поєднаною патологією.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, соматоформна вегетативна дисфункція, гіпертонічна хвороба, хронічний некаменевий холецистит.

Постановка проблеми. Незважаючи на значне поширення соматоформної вегетативної дисфункції (СВД) та наявність робіт, присвячених даній проблемі, роль патогенетичних механізмів її виникнення та прогресування у хворих на патологію ГБС, зокрема при хронічному некаменевому холециститі (ХНХ), до теперішнього часу остаточно не визначена.

Аналіз останніх досліджень. Численними дослідженнями останніх років доведено патогенетичну роль ЕД у розвитку розладів регуляції судинного тонуусу. Суть ЕД полягає у генетично детермінованому або набутому порушенні динамічної рівноваги між функціонально антагоністичними вазоактивними чинниками ендо-, пара- та автокринної дії [1; 2; 3]. Встановлено, що генетичні дефекти на рівні ендотеліальних клітин реалізуються в порушенні балансу аргіназного і NO-синтазного шляхів метаболізму L-аргініну [4] або функціональної взаємодії між NO, ET-1 та функціонально антагоністичними ейкозаноїдами [5]. Підтверджуючи роль ЕД у патогенезі СВД низка авторів вказують на гіперпродукцію ET-1, фібрoneктину та низки розчинних молекул клітинної адгезії: розчинної молекули судинної клітинної адгезії-1 (sVCAM-1) та sE-селектину у крові хворих на ГіперТТ та КН СВД, що супроводжувалось істотним дефіцитом NO [6,7]. Водночас, у пацієнтів з ГіпоТТ СВД будь-яких змін вмісту даних маркерів ЕД у крові не спостерігалось [8]. Низ-

ка інших авторів вказує на періодичне зростання вмісту в крові NO у пацієнтів з ГіпоТТ СВД, що зумовлює загострення захворювання [4]. Ймовірно роль у виникненні та прогресуванні СВД відіграє ET-1, екскреція якого із сечею у хворих на СВД за ГіперТТ зростає із збільшенням віку хворих [6; 7]. Це сприяє підвищенню чутливості судинної стінки до вазоконстрикторів – КА та серотоніну [9]. Важливе значення у патогенезі судинних розладів при СВД мають інші речовини, які синтезує ендотелій [10]. Серед них найбільшою активністю відрізняється NO [3]. Доведено, що ефекти багатьох вазодилататорів: АХ, брадикініну, гістаміну реалізуються саме через вивільнення NO, який активує гуанілатциклазу та синтез циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), що сприяє розширенню судин та гальмуванню агрегації тромбоцитів [6; 7]. Більшість авторів [9] вважають, що у таких хворих судинний спазм та підвищення АТ виникають не лише через розлади центрального та нейро-гуморально-медіаторного ланцюгів, але й пов'язані із зниженням синтезу та рівня секреторної функції судинної стінки та впливом простагліну (PG F_{1α}).

Невирішені завдання. Потребують також подальшого вивчення особливості впливу дисфункції вегетативної нервової системи та розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД), дискінезій жовчного міхура та жовчовивідних шляхів при різних варіантах перебігу захворювання у пацієнтів

з ХНХ для пояснення причин та механізмів розвитку та прогресування СВД.

Мета роботи. Метою нашого дослідження було встановити зміни показників ендотеліальної дисфункції у хворих на хронічний некаменевий холецистит залежно від типу супровідної СВД та гіпертонічної хвороби. Для реалізації цієї мети обстежено 138 хворих на ХНХ із супровідною СВД. Залежно від варіанту перебігу СВД хворі на ХНХ були поділені на три групи: перша – хворі (31 особа) на ХНХ та СВД за ГіперТТ; друга – хворі на ХНХ із СВД за ГіпоТТ (35 осіб) та третя – хворі на ХНХ із КН (22 особи). Четверту групу склали 40 осіб, хворих на ГХ II стадії. Контрольну групу склали 30 ПЗО відповідного віку. Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) за методом L.C. Green із співавт., активністю ендотеліальної (eNOS) та індукцибельної NO-синтази (iNOS) та ендотеліну-1 (DRG) методом імуноферментного аналізу. Кількість десквамованих ендотеліоцитів у крові визначали за методом J. Hladovec у модифікації Н.Н.Петрищева та співавт. Ендотелій-залежну вазодилатацію плечової артерії (ЕЗВД ПА) проводили шляхом неінвазивного доплерографічного дослідження на апараті «SONOLINE VERSA PLUS» («Siemens», Німеччина) лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц. Вивчали ЕЗВД ПА при проведенні проби з реактивною гіперемією за методикою D. Celermajer та співавт. (1992). Дослідження здійснювалося після 10-ти хв. відпочинку хворого в горизонтальному положенні. Діаметр ПА вимірювався на 3-10 см вище ліктьового згину, на межі між середнім та внутрішнім шарами артерії, та визначався як середнє значення трьох послідовних вимірів. Оцінювали приріст діаметру ПА у відповідь на реактивну гіперемію, що створювалась окклюдією манжетою сфінгоманометра протягом 5 хв. Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках шляхом визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уілкі. Вірогідність різниці середньої арифметичної та її похибки між групами дослідження визначали за допомогою двостороннього непарного t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$. t-критерій Стьюдента застосовували лише в разі нормального розпо-

ділу за рівності генеральних дисперсій вибірок, що порівнювалися, яку перевіряли за допомогою F-критерію Фішера. В інших випадках використовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз проводили шляхом визначення лінійного параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона та непараметричного коефіцієнта кореляції рангів Спірмена. Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою програми Primer of Biostatistics. Version 4.03 (S. Glantz, США).

Виклад основного матеріалу дослідження.

Результати проведеного дослідження показали, що у 100% обстежених хворих на ХНХ із супровідною СВД було встановлено вірогідну ЕД, однак спрямованість змін функціонального стану ендотелію відрізнялась залежно від форми СВД, а також при ГХ (табл. 1). Зокрема, у пацієнтів 1-ї, 3-ї та 4-ї груп було встановлено вірогідне зниження вмісту в крові NO – відповідно у 1,5 раза, 2,6 та 1,9 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$). Мінімальні значення показника (зниження більше, як на 50%) були зареєстровані у пацієнтів з КН, що вказує на істотний фактор ризику відносно подальшого прогресування цієї форми СВД у ІХС. Водночас, як вказують дані, викладені в табл. 1, у пацієнтів із поєднаним перебігом ХНХ та СВД за ГіпоТТ спостерігалось істотне зростання вмісту NO у крові (у 1,5 раза, $p < 0,05$) у порівнянні з групою ПЗО, що вірогідно відрізнялось від значень показників у групах порівняння ($p < 0,05$). Було також встановлено, що інтенсивність нітрозитивного стресу у даної групи пацієнтів зростала із збільшення інтенсивності запального процесу у ЖМ та ступенем дискінезії ЖВШ за біліарним типом. Проведений кореляційний аналіз вказує на наявність кореляційного взаємозв'язку та взаємозалежності між показниками ДАТ та вмістом NO у крові ($r = -0,74$, $p < 0,05$), АТ та активністю iNOS у крові ($r = -0,62$, $p < 0,05$), вмістом NO та вмістом у крові ГВ ($r = -0,65$, $p < 0,05$) у цій групі пацієнтів. Патологічна гіперпродукція NO лейкоцитами внаслідок запального процесу стінки ЖМ та ЖВШ сприяла активації нітрозитивного стресу та розвитку генералізованої венозної дилатації, що призвело до зниження периферичного опору судин та прогресування СВД за ГіпоТТ. Водночас, гіперпродукцію NO можна розцінювати, як

Таблиця 1

Показники функціонального стану ендотелію у хворих на некаменевий холецистит залежно від типу супровідної СВД та гіпертонічної хвороби (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	ХНХ із СВД за Гіпер ТТ, n=31	ХНХ із СВД за Гіпо ТТ, n=35	ХНХ із КН, n=22	ХНХ із ГХ, n=40
NO, мкмоль/л	19,57±0,475	12,62±0,632*	28,99±0,408**/**	7,53±0,543**/**/**	10,32±0,343**/**/**/#
iNOS, нмоль/хв х л	0,50±0,014	0,74±0,020*	1,35±0,027**/**	0,91±0,012**/**/**	0,98±0,015**/**/**
eNOS, пмоль/хв х мг білка	37,22±1,353	25,15±1,228*	31,67±1,126**/**	15,39±1,315**/**/**	17,48±1,219**/**/**
ЕТ-1, пмоль/л	6,07±0,914	14,04±0,790*	11,65±0,327**/**	16,14±0,472**/**/**	15,22±0,827**/**/**
ЕЗВД ПА, %	14,11±1,215	9,60±1,323*	15,84±1,762	8,47±1,513**/**/**	7,58±1,239**/**/**
КДЕ х104/л	3,05±0,204	4,11±0,121*	3,23±0,118**	4,80±0,150**/**/**	5,62±0,104**/**/**/#

Примітка: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$);

** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СВД за ГіперТТ ($p < 0,05$);

*** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СВД за ГіпоТТ ($p < 0,05$);

– різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на СВД з КН ($p < 0,05$).

компенсаторну реакцію організму на розвиток гіпертонічної, гіперкінетичної ДЖМ та ЖВШ з метою її усунення, тобто відновлення нормальної скоротливої здатності ЖМ та тonusу сфінктерного апарату ЖВШ. Зміни вмісту метаболітів NO у сироватці крові у пацієнтів з ХНХ із супровідною СВД за ГіпоТТ виникли внаслідок індукції запальним процесом прозапальної iNOS.

Згідно з отриманими даними (табл. 1), активність iNOS у хворих на ХНХ усіх груп була істотно підвищена: у хворих 1-ї групи перевищувала показник у ПЗО у 1,5 раза ($p < 0,05$), 2-ї групи – у 2,7 раза ($p < 0,05$), 3-ї групи – у 1,8 раза, у 4-ї групі – у 2,0 раза ($p < 0,05$). Як видно з даних, наведених у таблиці 1, максимальне підвищення активності iNOS спостерігається у хворих на ГіпоТТ СВД. Таким чином, саме через патологічну індукцію активності iNOS у більшості хворих на ХНХ, ймовірно, виникає та прогресує СВД за ГіпоТТ. Водночас, у хворих інших груп спостереження було встановлено істотну вірогідну активацію даного фермента – активного модулятора запальної реакції, яка була значно меншою інтенсивності і не призвела у пацієнтів 1-ї, 3-ї та 4-ї груп до гіперпродукції NO. Важливим, також, є той факт, що у пацієнтів зазначених груп існує вірогідне гальмування активності eNOS, тобто істинні прояви ЕД, що є також істотним фактором ризику формування як СВД, так і ГХ. Зокрема, у хворих 1-ї, 2-ї, 3-ї та 4-ї груп активність фермента була загальмованою відповідно у 1,5 раза, 1,2, 2,4 та 2,1 раза ($p < 0,05$). Максимальне зниження, тобто максимальні прояви ЕД спостерігалися у хворих із коморбідним перебігом ХНХ та СВД з КН та ГХ II стадії.

Іншим вірогідним чинником і причиною розвитку ЕД у обстежених хворих стало підвищення абсолютної КДЕ у 1, 3, 4 групах порівняння (табл. 1): у хворих 1-ї групи – на 32,3% ($p < 0,05$), 3-ї групи – 54,8%, у 4-ї групі – на 80,0% ($p < 0,05$), у хворих 2-ї групи зміни були невірогідні ($p > 0,05$). Цей факт пояснює формування дефіциту активності eNOS та вмісту NO у крові у хворих 1, 3 та 4 груп і корелює за даним показником у щільній взаємозалежності ($p < 0,05$). Спричинена оксида-

тивним стресом, ЕД виникла у хворих на СВД та ГХ із ХНХ за посиленого злущування ендотеліоцитів внаслідок посилення процесів апоптозу або цитотоксичного впливу прозапальних медіаторів та цитокінів, зокрема ІЛ-1 β ,6. Своєрідним підтвердженням ЕД у хворих на ХНХ із супровідною СВД та ГХ є встановлені порушення ЕЗВД ПА (табл. 1). Так, у хворих 2-ї групи показник мав тенденцію до підвищення ($p < 0,05$), а у хворих 1-ї, 3-ї та 4-ї груп – вірогідно знижувався відповідно у 1,5, 1,7 та 1,9 раза ($p < 0,05$). Таким чином, приріст діаметру ПА менше, як на 10% після манжеткової проби, що було встановлено у 1, 3, 4 групах обстежених осіб вказують на істотну ЕД у цієї категорії хворих. Істотним фактором, що сприяє прогресуванню судинних та мікроциркуляторних розладів у хворих на СВД та ГХ, є ET-1, який, за умов дефіциту вазодиліаторів, істотно зростає в усіх групах обстежених хворих (рис. 4.3): у 1-ї групі – у 2,3 раза ($p < 0,05$), 2-ї групі – в 1,9 раза ($p < 0,05$), 3-ї групі – у 2,6 раза ($p < 0,05$), у 4-ї групі – в 2,5 раза ($p < 0,05$). Саме співвідношення двох конкуруючих сполук, що забезпечують паракринну регуляцію тonusу судин та сфінктерів ШКТ впливає на формування дискінезій та дистоній, встановлених у наших хворих. При підрахунку коефіцієнта співвідношення ET-1/NO у хворих було встановлено, що у 2-ї групі хворих зазначений коефіцієнт відрізняється від показника у ПЗО у 1,5 раза ($p < 0,05$), водночас, у хворих 1-ї, 3-ї та 4-ї груп дане співвідношення істотніше перевищує контрольний показник: відповідно у 3,3, 5,3 та 4,0 раза ($p < 0,05$), що свідчить на користь розвитку ангіоспазмів і гіпертонусу сфінктерів ГБС внаслідок ЕД, а також розладів функціонування нитрегічної регуляції.

Висновки. Таким чином, проведені дослідження вказують на істотну розбалансованість показників функціонального стану ендотелію із формуванням ЕД у пацієнтів, хворих на ХНХ із ГіперТТ СВД та КН, ГХ II стадії, а також формування значної інтенсивності нитрозитивного стресу у пацієнтів з поєднаним перебігом ХНХ та ГіпоТТ СВД, які складають переважну більшість.

Список літератури:

1. Вплив модуляторів активності синтази оксиду азоту та аргінази на порушення судинного тonusу при артеріальній гіпертензії / О. В. Базиліук, А. В. Коцюруб, О. М. Буханевич та ін. // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 64-66.
2. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хвороб / В. М. Коваленко, М. І. Лутай, Ю. М. Сіренко. – К.: Медицина, 2011. – 96 с.
3. Коваленко В. Н. Корекція вегетативної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу та нейроциркуляторну дистонію / В. Н. Коваленко, О. Г. Несукай // Ліки. – 2005. – № 1-2. – С. 118-124.
4. Скворцов В. В. Нейроциркуляторная дистония актуальные вопросы диагностики и лечения / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко, О. В. Орлов // Лечащий врач. – 2008. – № 5. – С. 22-25.
5. Сова С. Г. Современные подходы к лечению синдрома вегетативной дисфункции / С. Г. Сова // Здоров'я України. – 2008. – № 7/1. – С. 7.
6. Кричун І. І. Вплив комплексного лікування з використанням глутаргіну і ербісолу на плазмовий вміст адгезивних молекул (фібронектину, SVCAM-1 і SE-селектину) у хворих на вегето-судинну дистонію / І. І. Кричун // Бук. мед. вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 33-37.
7. Кричун І. І. Вплив комплексного лікування з використанням глутаргіну і ербісолу на плазмовий вміст тахікінінів у хворих на вегето-судинну дистонію / І. І. Кричун // Клініч. та експеримент. патол. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 40-45.
8. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод ее коррекции / Н. П. Лямина, В. Н. Сенчихин, Д. А. Покидьшев [и др.] // Кардиология. – 2001. – № 9. – С. 17-21.
9. Нейроциркуляторна дистонія: [мет. рек. для студентів мед. факультету та дільничних терапевтів] / М. І. Фатула, І. М. Петрик, Я. І. Ігнатко [та ін.]. – Ужгород: Інформ. Центр УЦМКЛ, 2001. – 31 с.

10. Швед О. В. Стан ендотелійзалежної вазодилатації у хворих на конституційно-обумовлену вегето-судинну дистонію / О. В. Швед // Хист.- 2004. – № 5. – С. 66.

Антонів А.А., Павленко А.В., Михайла А.В.

Буковинський державний медичний університет

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С СОМАТОФОРМНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Аннотация

Статья посвящена анализу показателей эндотелиальной дисфункции у больных с соматоформной вегетативной дисфункцией и хроническим некаменевым холециститом. Установлена возможность устранения дисбаланса показателей эндотелиальной дисфункции у больных с соединенной патологией.

Ключевые слова: эндотелиальной дисфункции, соматоформна вегетативная дисфункция, гипертоническая болезнь, хронический некаменевый холецистит.

Antoniv A.A., Pavlenko A.V., Mykailu A.V.

Bukovinian State Medical University

CHANGES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SOMATOFROM VEGETATIVE DYSFUCNTION AND CHRONIC ACALCULOUS CHOLECYSTITIS

Summary

The article deals endothelial dysfunction in patients with comorbid course of somatoform vegetative dysfunction and chronic acalculouscholecystitis. The possibility to eliminate imbalance endothelial dysfunction in patients with comorbid pathology has been found.

Keywords: endothelial dysfunction, somatoform vegetative dysfunction, hypertension, chronic acalculous cholecystitis.