

МЕТАБОЛІТИ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У СПОЛУЧЕННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Я.В.Лазур

Ужгородський національний університет

Вступ

Останніми роками спостерігається суттєве збільшення кількості випадків поєданої патології органів дихання і серцево-судинної системи [1, 5, 6]. На особливу увагу заслуговують хворі із ішемічною хворобою серця (ІХС) і хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ), з формуванням у пацієнтів синдрому взаємного обтяження, що створює проблеми при підборі адекватної терапії [2, 8, 11, 13, 14].

Дефіцит NO виконує важливу функцію в патогенетичних механізмах становлення і прогресування ІХС. Дефіцит NO сприяє вазоконстрикції, посиленню проліферативних, імунізапальних і тромбогенних судинних ефектів, вільнорадикальному ушкодженню мембран клітин, зниженню протиінфекційної активності [4]. Встановлено зниження базального рівня NO у пацієнтів із есенціальною гіпертензією та ІХС, більш виражене при сполученні цих захворювань [12]. Ці факти закономірно демонструють зниження синтезу NO при серцево-судинній патології як одного з компонентів, що складають ендотеліальну дисфункцію. Запобігання інактивації оксиду азоту супероксидом пояснює здатність гіпероксиддисмутази покращувати мікроциркуляцію при запальних процесах і нормалізувати кровотік після вазоспазму і інших порушень кровообігу [15]. Взаємодія оксиду азоту з клітинами-мішенями відіграє важливу роль в цитотоксичній дії макрофагів [7] у розслабленні м'язів судин, у тому числі і легень [7].

Мета роботи - вивчення вмісту метаболітів оксиду азоту у хворих на ІХС у сполученні з ХОЗЛ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 123 пацієнти на ІХС у сполученні з ХОЗЛ, у віці від 35 до 64 років (середній вік - $54,85 \pm 1,09$ років), серед них 78 (63,4%) чоловіків і 45 (36,6%) жінок. Тривалість ІХС від 3 до 20 років (в середньому - $12,73 \pm 0,65$ років), а ХОЗЛ - від 3 до 12 років, середня тривалість - $6,9 \pm 1,3$ роки. Серед обстежених хворих негативну звичку (паління) виявлено у 53 чоловік та у 19 жінок (всього 72 хворих; 58,5%).

Діагноз ХОЗЛ і його стадії встановлювали на підставі Наказу № 311 МОЗ України (1999). Ступінь ДН визначалася за результатами клінічних і додаткових методів дослідження і оцінювалася згідно класифікації А.Г. Дембо [8, 11]. ДН 0 ст. діагностовано в 27 (22,0%) хворих ХОЗЛ, ДН I ст. - у 87 (70,7%) пацієнтів, ДН II ст. - в 9 (7,3%) хворих.

Діагноз ІХС встановлювали згідно критеріїв ВООЗ (1999) та рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2007). Усім хворим була проведена стратифікація ризику стабільної стенокардії за клінічною оцінкою та деталізацією історії хвороби, даних об'єктивного обстеження, включаючи електрокардіограми (ЕКГ) в стані спокою у 12 класичних відведеннях (для виявлення можливих гострих вогнищевих, ішемічних і рубцевих змін міокарда, порушень ритму і провідності), оцінкою погіршення функціонального стану.

Для уточнення ФК стабільної стенокардії при відсутності протипоказань хворим проводився велоергометричний тест (ВЕМ) під контролем ЕКГ. При визначенні ФК дотримувалися критеріїв Канадської асоціації серця. Стенокардія напруги встановлена у 82 (66,7%) хворих, з яких П ФК - у 49 (39,8%) хворих і Ш ФК - у 33 (26,8%) хворих; у решти (41 чол.; 33,3%) - коронаросклероз.

Для оцінки класу серцевої недостатності (СН) користувалися класифікацією хронічної серцевої недостатності Нью-Йоркської асоціації кардіологів - NYHA (1973 р.), що базується на клінічній оцінці наявності і виразності обмеження функціонального стану хворих, тобто їх толерантності до повсякденного фізичного навантаження. У 25 (20,3%) хворих виявлена серцева недостатність ФК П, у решти хворих СН не спостерігалася.

У всіх хворих, що знаходилися під спостереженням, додатково вивчали кінцеві стабільні метаболіти NO в крові. Даний метод базується на відновленні нітратів (NO_3) до нітритів (NO_2) з визначенням останніх за реакцією з реактивом Грися. Оптичну щільність вимірюють на спектрофотометрі СФ - 46 (ФЕК) при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок кількості нітритів здійснюється за калібрувальним графіком, побудованим за нітритом азоту.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали за допомогою одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica) [10].

Отримані результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень виявилось дефіцит продукції метаболітів NO у крові в обстежених хворих із сполученою патологією. Причому, в 68 хворих (55,3%) рівень сумарних метаболітів не підіймався вище $21,2 \pm 1,3$ мкмоль/л, у 38 хворих (30,9%) - досягав лише $16,9 \pm 1,1$ мкмоль/л і лише у 17 (13,8%) хворих концентрація оксиду азоту відповідала показникам нижньої межі норми ($23,8 \pm 1,4$ мкмоль/л).

У хворих на ІХС при морбідному перебігу з ХОЗЛ рівень NO_2 був нижчим в 1,16 рази і дорівнював $9,5 \pm 0,6$ мкмоль/л (при нормі $11,0 \pm 0,6$ мкмоль/л; $P < 0,01$). Вміст нітратів складав у середньому $9,4 \pm 0,6$ мкмоль/л (при нормі $14,2 \pm 0,7$ мкмоль/л; $P < 0,01$), тобто був в 1,51 рази менше норми. Сума кінцевих метаболітів NOx в обстежених достовірно зменшувалася референтної норми в 1,33 рази (при нормі $25,2 \pm 1,3$ мкмоль/л $P < 0,01$), що свідчило про наявність дефіциту NO.

Аналіз показників метаболітів NO в обстежених хворих в залежності від ФК стенокардії довів, що рівень нітроксидів достовірно вище у хворих з ФК III ніж при ФК II класу, тоді як найменший їх вміст відмічався у хворих з коронарсклерозом (табл. 1). Рівень нітратів у хворих із П ФК стенокардії напруги у сполученому перебігу з ХОЗЛ був в 1,12 рази нижче норми ($9,8 \pm 0,4$ мкмоль/л; $P < 0,05$), рівень NO_3 - в 1,48 рази ($9,6 \pm 0,4$ мкмоль/л; $P < 0,01$). Сума кінцевих метаболітів NO у крові хворих на стенокардію напруги II ФК при сполученому перебігу з ХОЗЛ була в 1,3 рази ($P < 0,05$) нижче здоро-

вих осіб. Рівень нітратів у хворих на стенокардію III ФК був в 1,06 рази ($10,4 \pm 0,7$ мкмоль/л; $P < 0,05$) нижче норми, однак невірогідно вище ніж показник нітратів у групі пацієнтів із стенокардією II ФК. При порівнянні з групою контролю рівень нітратів у пацієнтів без стенокардії (з коронарсклерозом) був в 1,28 рази нижче ($P < 0,05$), нітритів - в 1,53 рази, тому сумарний показник NO у хворих із сполученою патологією внутрішніх органів складав у середньому $17,9 \pm 1,1$ мкмоль/л, тобто зменшувався в 1,41 рази ($P < 0,01$). Установлено, що при стенокардії й атеросклерозі має місце дефіцит NO, може збільшуватися за рахунок його інактивації надлишково продукованим супероксидним аніон-радикалом [6]. У той же час установлено, що в умовах гіпоксії, що виникає при стенокардії, при відновленні кровотоку відбувається приплив молекулярного кисню і кальцію, що збільшує вміст киснепохідних вільних радикалів, у тому числі й індукцйбельної синтази оксиду азоту, що призводить до посилення синтезу NO в організмі [3, 4].

Таблиця 1

Показники метаболітів оксиду азоту у хворих на ІХС у сполученні з ХОЗЛ ($M \pm m$)

Обстежені хворі	NO_2 мкмоль/л	NO_3 мкмоль/л	$\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ мкмоль/л
норма	$11,0 \pm 0,6$	$14,2 \pm 0,7$	$25,2 \pm 1,3$
стенокардія II ФК	$9,8 \pm 0,4^*$	$9,6 \pm 0,4^{**}$	$19,4 \pm 1,1^{**}$
стенокардія III ФК	$10,4 \pm 0,7$	$9,4 \pm 0,5^{**}$	$19,8 \pm 1,2^*$
без стенокардії	$8,6 \pm 0,5^{**}$	$9,3 \pm 0,4^{**}$	$17,9 \pm 1,1^{**}$

Примітка: вірогідність різниці стосовно норми * - при $P < 0,05$; ** - при $P < 0,01$.

До факторів ризику розвитку ендотеліальної дисфункції у хворих із ІХС у сполученні з ХОЗЛ належить паління. Проведений аналіз зміни рівня метаболітів NO виявив, що більш суттєве зменшення нітритів і нітратів у крові спостерігалось у курців. У хворих на ІХС у морбідності з ХОЗЛ, які палять, рівень нітратів складав $9,3 \pm 0,5$ мкмоль/л ($P < 0,05$), а у пацієнтів, які ніколи не палили - $10,3 \pm 0,7$ мкмоль/л ($P < 0,05$), що було в 1,11 рази вище ніж у групі курців. Рівень нітритів у

курців знижувався до $9,4 \pm 0,6$ мкмоль/л ($P < 0,05$), у пацієнтів, які не палять - до $10,7 \pm 0,8$ мкмоль/л ($P < 0,05$). При цьому показники нітратів в обох групах були достовірно нижче відповідної норми ($P < 0,05-0,01$). Отже, у хворих-курців з ІХС у сполученні з ХОЗЛ порушення функції ендотелію вище.

Одночасно нами встановлено, що у хворих із морбідною патологією рівень метаболітів NO знаходився в певній залежності від особливостей клінічного перебігу ХОЗЛ. З зростанням тривалості анамнезу хронічної патології системи дихання рівень нітроксидів поступово зменшувався. Так, якщо ХОЗЛ було діагностовано протягом 5-ти років (17,1% випадків) вміст NOx складав у середньому $21,8 \pm 1,3$ мкмоль/л, при тривалості ХОЗЛ від 6 до 10 років (52,8% хворих) - $19,7 \pm 1,3$ мкмоль/л, найменший рівень сумарних метаболітів NO ($17,6 \pm 1,2$ мкмоль/л) відмічався у хворих з анамнезом захворювання більше 10 років (30,8% хворих). Таким чином, в середньому рівень вмісту NO навіть з нетривалим анамнезом хронічного захворювання системи дихання виявився пониженим у порівнянні із нормою і групою хворих з більш тривалим анамнезом ХОЗЛ (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст кінцевого метаболіту оксиду азоту у хворих на ІХС у сполученні з ХОЗЛ в залежності від тривалості захворювання та частоти загострень (M±m)

Критерій	Кількість хворих	Рівень NOx, мкмоль/л
Тривалість ХОЗЛ:		
- до 5-ти років	21 (17,1%)	$21,8 \pm 1,3$
- 6-10 років	65 (52,8%)	$17,6 \pm 1,2$
- більше 10 років	37 (30,8%)	$17,6 \pm 1,2$
Частота загострень ХОЗЛ:		
Рідкі (1-2 рази)	63 (51,2%)	$20,8 \pm 1,5$
Часті (3 і більше)	60 (48,8%)	$18,2 \pm 1,4$

Аналіз показників NO у хворих із ІХС у сполученні з ХОЗЛ в залежності від частоти рецидивів хронічного захворювання системи дихання показав більш значне зменшення нітратів-нітритів у крові хворих з частими загостреннями ХОЗЛ. Вміст NOx у хворих з рідкими загостреннями ХОЗЛ був у середньому в 1,21 рази нижче норми ($P < 0,05$), а при частих рецидивах

хвороби - в 1,38 рази ($P < 0,05$). Рівень нітроксидів як у хворих із сполученою патологією внутрішніх органів не залежно від частоти загострень ХОЗЛ був порівнянний з показником контролю (див. табл. 2). За літературними даними зниження вмісту нітритів-нітратів у плазмі крові може бути не лише наслідком, але і можливою причиною частих загострень ХОЗЛ [3, 9].

Виходячи з наведених даних, можна припустити дефіцит NO у крові в пацієнтів з ІХС у сполученні з ХОЗЛ, що виражається в достовірному зниженні його стабільних метаболітів в плазмі крові: що вищий ступінь тяжкості ІХС, а також тривалий анамнез ХОЗЛ, то нижчий рівень метаболітів NO відмічався в пацієнтів цієї групи.

Висновки

1. У пацієнтів з коморбідною патологією (ІХС та ХОЗЛ) концентрація стабільних метаболітів NO у крові достовірно нижче показника норми $NO_2 + NO_3$ в плазмі крові (в 1,33 разів). Причому виявлена певна кореляційна залежність між ступенем вираженості ІХС та рівнем метаболітів NO у крові.

2. Виявлено розбіжність рівнів стабільних метаболітів NO в залежності від тривалості хронічного захворювання системи дихання та частотою його загострення у хворих із сполученим перебігом патології внутрішніх хвороб. При тривалому анамнезі ХОЗЛ та частих його загостреннях встановлено найбільш виражений дефіцит метаболітів NO.

Література

1. Амосова Е. Н. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией / Е. Н.Амосова, Б. Н.Маньковский // *Здоров'я України*. - 2004. - № 9. - С. 14-15.
2. Бабак О. Я. Апоптоз и его роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Современное состояние вопроса / О. Я.Бабак, В. Д.Немцова, Ю. Н.Шапошникова // *Укр. терапевт. журнал*. - 2004. - № 2. - С. 4-11.
3. Блажко В.И. Роль оксида азота в реакции обструктивного заболевания легких / В.И. Блажко, В.В. Ефимов, Т.Н. Бондарь // *Український терапевтичний журнал*. - 2005. - № 2. - С. 52-54.

4. Братусь В. В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В. В. Братусь // Укр. ревматол. журнал. - 2003. - № 4 (14). - С. 3-10.

5. Визир В. А. Перспективы реверсии эндотелиальной дисфункции у больных с застойной сердечной недостаточностью / В. А. Визир, А. Е. Березин // Клиническая медицина. - 2000. - № 7. - С. 36-39.

6. Гипоксия и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.А. Монастырская, Б.В. Спириин [и др.] // Вестник Рос. АМН. - 2000. - № 4. - С. 44-48.

7. Звягина Т.В. Клиническое значение изменений метаболизма оксида азота в пульмонологии / Т.В. Звягина, Т.В. Аникеева, Т.М. Белоконь // Украинский пульмонологический журнал. - 2002. - № 1. - С. 66-68.

8. Козачок Н.Н. Актуальные вопросы диагностики и лечения хронического обструктивного заболевания легких [Электронный ресурс] / Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. - 2008. - Режим доступа: <http://immuno.health-ua.com/article/245.html>.

9. Козлова И.В. NO-синтаз продуцирующие клетки пищевода у пациентов бронхиальной астмой / И.В. Козлова, И.М. Кветной // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2004. - № 3. - С. 57.

10. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

11. Лещенко И.В. Основные положения международных клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / И.В. Лещенко, Н.А. Эсаулова // Пульмонология. - 2005. - № 3. - С. 101-111.

12. Ремихова М.И. Роль оксида азота в регуляции легочных функций / М.И. Ремихова // Вестник Службы крови России. - 2000. - № 2. - С. 53-57.

13. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких / А.Г. Чучалин; пер. с англ. - М.: Атмосфера, 2005. - 9 с.

14. Юдина Л.В. Хроническое обструктивное заболевание легких: вопросы современной диагностики и лечения / Л.В. Юдина // Дистанційне навчання. - 2009. - № 8 (64). - С. 24-30.

15. Prieto L. Effect of allergen-specific immunotherapy with purified Alt al on AMP responsiveness, exhaled nitric oxide and

exhaled breath condensate pH: randomized double blind study / L. Prieto, R. Palacios, D. Aldana // Allergy, Asthma and Clinical Immunology. - 2010. - № 6. - P. 27.

Резюме

Лазур Я.В. Метаболіти оксиду азоту у хворих на ішемічну хворобу серця у сполученні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Нами було встановлено, що у пацієнтів з морбідною патологією (ішемічна хвороба серця (ІХС) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ)) концентрація стабільних метаболітів NO у крові достовірно нижче показника норми NO₂ + NO₃ в плазмі крові (в 1,33 разів). Виявлено розбіжність рівнів стабільних метаболітів NO в залежності від тривалості хронічного захворювання системи дихання та частотою його загострення у хворих із сполученим перебігом патології внутрішніх хвороб.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, метаболіти NO.

Резюме

Лазур Я. В. Метаболиты оксида азота у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких.

Нами было установлено, что у пациентов с морбидной патологией (ишемическая болезнь сердца и хроническое обструктивное заболевание легких) концентрация стабильных метаболитов NO в крови достоверно ниже показателя нормы NO₂ + NO₃ в плазме крови (в 1,33 раза). Выведено расхождение уровней стабильных метаболитов NO в зависимости от продолжительности хронического заболевания системы дыхания и частоты его обострения у больных с сочетанным течением патологии внутренних болезней.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническое обструктивное заболевание легких, метаболиты NO.

Summary

Lazur Ya. V. Metabolite of oxide of nitrogen for patients by ischemic heart trouble in combination with the chronic obstructive disease of lungs.

It was set by us, that for patients with morbid pathology (ischemic heart trouble and chronic obstructive disease of lungs) concentration stable metabolite NO in blood for certain below than index of norm of NO₂ + NO₃ in plasma of blood (in 1,33 time). Divergence of levels is exposed stable metabolite NO depending on duration of chronic disease of the system of breathing and frequency of his intensifying for patients with the combination flow of pathology of internal illnesses.

Key words: ischemic heart trouble, chronic obstructive disease of lungs, metabolites NO.

Рецензент: д.мед.н., проф. Ю.Г.Бурмак