

Показатели гемоваскулярного гомеостаза и уровень васкулотропных аутоантител у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью



В. Ю. Жаринова, Ж. С. Бутинец

ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины», Киев

Цель работы — определить и сопоставить показатели функционального состояния эндотелия, активности тромбоцитов, реологических свойств крови и уровней аутоантител к TgM-03, PAPPA-A, ANCA, eNOS у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) и клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса и без таковой.

Материалы и методы. Обследовано 75 больных в возрасте 60–74 года (средний возраст 68,4 года \pm 4,2 года). У 45 пациентов (основная группа) диагностирована ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, ХСН IIA–IIB стадии с систолической дисфункцией левого желудочка. У 30 больных (группа сравнения) тоже была ИБС: стабильная стенокардия напряжения II–III ФК, ХСН I стадии с сохраненной фракцией выброса. Все они лечились в стационаре кардиологического отделения ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарёва НАМН Украины». Группу контроля составили здоровые лица пожилого возраста ($n = 22$, средний возраст 64 года \pm 3,6 года). Функциональное состояние эндотелия (ФСЭ) оценивали на средней трети внутренней поверхности предплечья по методу лазерной доплеровской флоуметрии на двухканальном лазерном доплеровском флоуметре «ЛАКК-2» (РФ). Агрегационную активность тромбоцитов изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «230LA» («Биола», РФ) турбодиметрическим методом, вязкость крови — с помощью ротационного вискозиметра «АКР-2» (РФ) при скоростях сдвига 10 c^{-1} , 20 c^{-1} , 200 c^{-1} с расчетом индекса деформируемости (ИДЭ) и индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ). Уровень аутоантител к TgM-03, PAPPA-A, ANCA, eNOS определяли на ИФА-анализаторе StatFax 2100 (USA) иммуноферментным методом. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов исследования показывает, что у больных пожилого возраста с ХСН и ФВ < 45% по сравнению с группой пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и группой контроля отмечаются: снижение показателя микроциркуляции — $(3,24 \pm 0,77)$, $(6,97 \pm 0,03)$ и $(8,53 \pm 0,09)$ пф. ед., капиллярного резерва — $(133,5 \pm 10,3)$, $(147,9 \pm 11,2)$ и $(189,0 \pm 13,5)\%$, расчетного показателя, характеризующего ФСЭ, — $(46,8 \pm 1,8)$, $(60,4 \pm 2,2)$ и $(74,6 \pm 3,1)\%$; повышение уровня спонтанной — $(6,43 \pm 0,42)$, $(5,14 \pm 0,44)$ и $(2,70 \pm 0,15)\%$ соответственно, адреналин-индуцированной — $(47,89 \pm 5,22)$, $(38,62 \pm 4,46)$ и $(16,80 \pm 0,80)\%$ и АДФ-индуцированной — $(51,88 \pm 3,99)$, $(36,62 \pm 3,05)$ и $(12,20 \pm 0,10)\%$ агрегации тромбоцитов и увеличение вязкости крови. Также у лиц с систолической дисфункцией миокарда наблюдалось значительное повышение титра изучаемых аутоантител к TgM-03 — $(17,0 \pm 1,8)$, $(10,7 \pm 1,2)$ и $(7,0 \pm 0,6)$ усл. ед., PAPPA-A — $(52,2 \pm 3,1)$, $(4,0 \pm 1,1)$ и $(8,0 \pm 0,7)$ усл. ед., ANCA — $(24,6 \pm 2,1)$, $(12,2 \pm 0,7)$ и $(6,0 \pm 0,4)$ усл. ед., eNOS — $(15,0 \pm 1,3)$, $(6 \pm 0,4)$ и $(9,5 \pm 0,4)$ усл. ед. по сравнению с аналогичными показателями больных без таковой. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о взаимосвязи повышенного титра васкулотропных аутоантител с изменением показателей гемоваскулярного гомеостаза.

Статья надійшла до редакції 13 лютого 2014 р.

Жаринова Вікторія Юрїївна, д. мед. н., проф.
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 67

© В. Ю. Жаринова, Ж. С. Бутинец, 2014

Выводы. У больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса < 45 % по сравнению с больными хронической ишемической болезнью сердца без сниженной фракции выброса, сопоставленных по факторам сердечно-сосудистого риска, наблюдается более выраженная эндотелиальная дисфункция сосудов микроциркуляции по данным пробы с реактивной гиперемией, что ассоциируется с повышением агрегационной активности тромбоцитов, увеличением вязкости крови и титра васкулотропных аутоантител к TgM-03, PAPPA-A, ANCA, eNOS. Титры васкулотропных аутоантител коррелируют с повышением вязкости крови в микрососудах, уровнем адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов и уменьшением прироста кровотока в сосудах микроциркуляции в условиях манжеточной пробы.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, функциональное состояние эндотелия, агрегационная активность тромбоцитов, вязкость крови, капиллярный резерв, васкулотропные аутоантитела.

Старение — важный фактор риска развития многих сердечно-сосудистых заболеваний, и среди наиболее неблагоприятных из них — хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Прогрессирование ХСН сопровождается замедлением скорости кровотока в сосудах различного диаметра [7] и нарушением стабильности гемоваскулярного гомеостаза [21]. Основную роль в поддержке стабильности гемоваскулярного гомеостаза играет эндотелий, однако при ХСН на фоне длительного изменения состояния гемоваскулярного гомеостаза функциональное состояние эндотелия существенно нарушается, что, согласно результатам многочисленных исследований, может приводить к увеличению риска развития острых коронарных событий, дестабилизации заболевания и смерти [25].

Исследования, проведенные в течение двух последних десятилетий, предоставили убедительные доказательства причастности активации воспаления к прогрессированию эндотелиальной дисфункции при ХСН [1]. Показано, что активация локального воспаления и аутоимунные реакции способствуют потере эндотелием функции регулятора сосудистого тонуса, защитных анти-тромботических и фибринолитических свойств [12]. Это приводит к активации вазоконстрикторных реакций, внутрисосудистого тромбообразования, ухудшению кровотока в микрососудах и развитию синдрома капилляротрофической недостаточности [19].

Активация локальных аутоимунных воспалительных реакций сопровождается выработкой тканеспецифических аутоантител, маркирующих повреждение сосудистой стенки и способных усугублять его [17]. Так, у больных с сердечно-сосудистой патологией повышенный титр аутоантител к TgM-03 может сопровождаться нарушениями свертываемости крови, к белку PAPPA-A — свидетельствует о воспалении и повреждении атеросклеротической бляшки, а также является предиктором неблагоприятного прогноза у больных ИБС [11]. Аутоантитела к eNOS свидетельствуют о нарушении синтеза эндотелиоцитами азота оксида. Повышенное содержание ANCA (антитела к нейтрофильным цитоплазматическим антигенам) свидетельствует о воспалительных изменениях в стенках сосудов [8].

Цель работы — определить и сопоставить показатели функционального состояния эндотелия, активности тромбоцитов, реологических свойств крови и уровней аутоантител к TgM-03, PAPPA-A, ANCA, eNOS у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и без таковой.

Материалы и методы

Обследовано 75 больных в возрасте 60—74 года (средний возраст 68,4 года ± 4,2 года). У 45 пациентов (основная группа) диагностирована ИБС: стабильная стенокардия напряжения II—III ФК, ХСН IIА—IIБ стадии с систолической дисфункцией ЛЖ. У 30 пациентов (группа сравнения) тоже была ИБС: стабильная стенокардия напряжения II—III ФК, ХСН I стадии с сохраненной фракцией выброса (ФВ). Все они лечились в стационаре кардиологического отделения ГУ «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины». Отбор в группы проводили на основании тщательного сбора анамнеза, а также результатов клинических, инструментальных и лабораторных исследований (ЭКГ, ВЭМ, ЭхоКГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, анализов крови и мочи) (табл. 1). Все больные, согласно стандартам лечения ИБС и ХСН, до начала исследования получали терапию, включавшую ИАПФ, β-адреноблокаторы, диуретики, антитромбоцитарные препараты, статины. Группу контроля составили здоровые лица пожилого возраста (n = 22, средний возраст 64 года ± 3,6 года). Главным критерием включения пациентов в исследование были: ИБС, стабильная стенокардия напряжения II—III ФК, ХСН IIА—IIБ стадии, согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), ФВ < 45 %, согласие пациента на участие в исследовании. Возможные дополнительные критерии включения: гипертоническая болезнь (ГБ) I—II стадии; сахарный диабет 2 типа с легким течением в состоянии компенсации. Критерии исключения: острый ИМ, нестабильная стенокардия, пороки сердца, диастолическая дисфункция ЛЖ; рефрактерные к лечению СН и ГБ;

Т а б л и ц а 1

Клинико-демографическая характеристика больных

Показатель	Основная группа (n = 80)	Группа контроля (n = 22)
Возраст (M ± m), годы	68,4 ± 4,2	64 ± 3,6
Женщины	35 (43,8 %)	12 (54,5 %)
Мужчины	45 (56,2 %)	10 (45,5 %)
Курение	9 (11,3 %)	–
ФВ > 45 %	35 (43,8 %)	22 (100,0 %)
ФВ < 45 %	45 (56,3 %)	–
Систолическое АД, мм рт. ст.	143,4 ± 5,2	126,7 ± 6,3
Диастолическое АД, мм рт. ст.	72,4 ± 6,7	67,3 ± 5,8
ЧСС в 1 мин	72,5 ± 8,2	65,8 ± 6,2
Сахарный диабет 2 типа (легкое течение)	4 (5,0 %)	2 (9,1 %)
Лечение		
Ингибиторы АПФ	75 (93,8 %)	20 (90,9 %)
β-Адреноблокаторы	68 (85,0 %)	18 (81,8 %)
Диуретики	34 (42,5 %)	13 (59,1 %)
Антитромбоцитарные препараты	78 (97,5 %)	20 (90,9 %)
Статины	74 (92,5 %)	17 (77,3 %)

хроническая почечная и печеночная недостаточность; онкологические заболевания; соматическое заболевание, способное повлиять на результаты исследования; сосудистая деменция или другие мнестические нарушения; отказ от участия в исследовании. Клиническое обследование пациентов проводили в соответствии с принятыми стандартами диагностики ИБС и СН (Рекомендации Украинской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний. — Киев, 2012).

Функциональное состояние эндотелия оценивали по методу лазерной доплеровской флоуметрии на двухканальном лазерном доплеровском флоуметре «ЛАКК-2» (РФ) на средней трети внутренней поверхности предплечья [5, 6]. Исследование осуществляли следующим образом.

На первом этапе методом лазерной доплеровской флоуметрии определяли показатель микроциркуляции (ПМ, пф. ед.) — уровень капиллярного кровотока кожи путем определения объемной скорости кровотока кожи на средней трети внутренней поверхности предплечья в состоянии покоя (ПМ_{исх}). На втором этапе исследовали капиллярный резерв кровотока, рассчитываемого как разницу между ПМ путем проведения

30-секундной окклюзионной пробы, регистрирующей ПМ на пике гиперемии (ПМ_{max}) и в течение 6 мин после восстановления кровотока.

На третьем этапе изучали функциональное состояние эндотелия микрососудов путем проведения 3-минутной пробы, которое рассчитывали как разницу приростов ПМ на пике реактивной гиперемии при проведении 30-секундной и 3-минутной пробы [10].

Агрегационную активность тромбоцитов венозной крови изучали на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «230LA» («Биола», РФ) турбодиметрическим методом [9]. Забор венозной крови для проведения исследования проводили в силиконированную пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия в объемном соотношении 1:9 (конечная концентрация цитрата в пробирке 0,38%). После отбора смесь кровь — цитрат центрифугировали при 165–200 г (соответствует режиму 1000 об./мин). Полученную богатую тромбоцитами плазму отбирали в чистую пластиковую пробирку и в дальнейшем использовали для изучения агрегации тромбоцитов. Плазму, бедную тромбоцитами, получали центрифугированием осадка клеток крови, оставшейся в пробирке после отбора богатой тромбоцитами плазмы при 1500 г в течение 15 мин (режим соответствует 3000 об./мин).

Оценивали уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. В качестве индукторов использовали АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л, адреналин 1 мкмоль/л. На кривых светопропускания оценивали степень агрегации тромбоцитов.

Также исследовали вязкость крови с помощью ротационного вискозиметра «АКР-2» (РФ) при скоростях сдвига 20 с⁻¹, 100 с⁻¹ и 200 с⁻¹ с расчетом индекса деформируемости (ИДЭ) и индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ). ИАЭ рассчитывали как частное показателя вязкости крови при скорости сдвига 20 с⁻¹ и 100 с⁻¹. Индекс деформируемости является соотношением показателя вязкости крови при скорости сдвига 100 с⁻¹ и 200 с⁻¹.

С помощью стандартизированных для иммуноферментного анализа тест-систем группы «ЭЛИТ-тест» (МИЦ «Иммункулус», РФ) определяли в сыворотке крови содержание 4 маркерных аутоантител, взаимодействующих с антигенами сосудистой стенки [14]. В качестве антигена использовали тромбоцитарный антиген ТгМ-03 — слабоанионный компонент мембран тромбоцитов, антиген ANCA — сильноанионный компонент цитоплазмы нейтрофилов и клеток эндотелия сосудов, NO-синтазу (NOS), фрагменты белка PAPP-A. Среднюю индивидуальную иммунореактивность сывороток и парциальное содержание аутоантител к отдельным антигенам оценивали согласно инструкции производителя, используя компью-

терную программу, прилагаемую к тест-наборам [26]. Для получения нормализованных уровней аутоантител иммунореактивность исследуемых образцов сыворотки крови с каждым из антигенов сравнивали с реакцией контрольной сыворотки. В дальнейшем оценивали только особенности индивидуальных «профилей», то есть отклонения относительно содержания тех или иных аутоантител от нормы [14, 20, 24].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 8.0 (StatSoft, США). Для сравнительного анализа выборок с нормальным распределением применяли дисперсионный анализ ANOVA, парный t-тест Стьюдента для независимых и зависимых совокупностей. При анализе выборок, не отвечающих законам нормального распределения, использовали непараметрические методы: для связанных совокупностей — парный критерий Вилкоксона, для независимых — U-критерий Манна — Уитни. Достоверными отличия считали при $p < 0,05$. При оценке связей качественных признаков, признаков с распределением, отличающимся от нормального, или признаков с неопределенным распределением применяли корреляционный анализ Спирмена.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам у больных с ФВ < 45 % по сравнению с больными с сохранен-

ной ФВ и группой контроля отмечаются снижение показателя микроциркуляции, капиллярного резерва, а также уменьшение расчетного показателя, характеризующего функциональное состояние эндотелия (табл. 2).

Так как развитие эндотелиальной дисфункции при СН тесно связано с изменением других показателей гемоваскулярного гомеостаза, мы изучали также уровень агрегационной активности тромбоцитов и реологические свойства крови в двух группах.

У больных ХСН IIА—IIБ стадии ФВ < 45 % уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов был выше, чем у пациентов с ХСН I стадии и сохраненной ФВ (табл. 3).

Важную роль в ухудшении перфузии тканей у больных с ХСН играет нарушение реологических свойств крови. Выраженное уменьшение скорости кровотока в совокупности с активацией воспаления, свободнорадикального окисления и активности тромбоцитов приводит к увеличению вязкости крови, снижению деформируемости эритроцитов (табл. 4) и служит дополнительным фактором развития хронической тканевой гипоксии при ХСН.

При анализе титров васкулотропных аутоантител — маркеров повреждения сосудистой стенки и локальных воспалительных реакций — было отмечено их повышение у больных ИБС с клинически выраженной ХСН по сравнению с аналогичными больными без таковой (табл. 5).

Т а б л и ц а 2

Оценка сосудодвигательной функции эндотелия у пациентов пожилого возраста с ХСН в зависимости от состояния систолической функции ЛЖ ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n = 22)	ФВ > 45 % (n = 30)	ФВ < 45 % (n = 45)
ПМ _{исх} , пф. ед.	5,40 ± 0,03	4,03 ± 0,04*	3,24 ± 0,77***
ПМ _{мах} , пф. ед.	8,53 ± 0,09	6,97 ± 0,03*	3,24 ± 0,77***
Капиллярный резерв, %	189,0 ± 13,5	147,9 ± 11,2*	133,5 ± 10,3**
Эндотелиальная функция, %	74,6 ± 3,1	60,4 ± 2,2*	46,8 ± 1,8***

Различия относительно контрольной группы статистически значимы: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Различия относительно группы с ФВ > 45 % статистически значимы: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$.

Т а б л и ц а 3

Показатели агрегационной активности тромбоцитов у больных пожилого возраста с ХСН в зависимости от состояния систолической функции ЛЖ ($M \pm m$), %

Тип агрегации	Контрольная группа (n = 22)	ФВ > 45 % (n = 30)	ФВ < 45 % (n = 45)
Спонтанная	2,70 ± 0,15	5,14 ± 0,44*	6,43 ± 0,42**
Адреналин-индуцированная	16,80 ± 0,80	38,62 ± 4,46*	47,89 ± 5,22**
АДФ-индуцированная	12,20 ± 0,10	36,62 ± 3,05*	51,88 ± 3,99**

* Различия относительно контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$).

Различия относительно группы с ФВ > 45 % статистически значимы ($p < 0,05$).

Т а б л и ц а 4

Реологические свойства крови у больных пожилого возраста с ХСН в зависимости от состояния систолической функции ЛЖ (M ± m)

Показатель	Контроль (n = 22)	ФВ > 45 % (n = 30)	ФВ < 45 % (n = 45)
20 с ⁻¹	4,03 ± 0,01	4,18 ± 0,00*	4,55 ± 0,04**
Вязкость, мПа · с	100 с ⁻¹	3,48 ± 0,03	3,96 ± 0,07**
	200 с ⁻¹	3,37 ± 0,10	3,80 ± 0,06**
ИАЭ, усл. ед.	1,03 ± 0,01	1,13 ± 0,03*	1,18 ± 0,03**
ИДЭ, усл. ед.	1,05 ± 0,02	1,04 ± 0,02*	1,03 ± 0,01**

* Различия относительно контрольной группы статистически значимы (p < 0,05).

* Различия относительно группы с ФВ > 45 % статистически значимы (p < 0,05).

Т а б л и ц а 5

Уровень аутоантител у больных пожилого возраста с ХСН с разной сократительной способностью миокарда (M ± m), усл. ед.

Показатель	Контрольная группа (n = 22)	ФВ > 45 % (n = 30)	ФВ < 45 % (n = 45)
Аутоантитела к TrM-03	7,0 ± 0,6	10,7 ± 1,2	17,0 ± 1,8*
Аутоантитела к eNOS	6,0 ± 0,4	9,5 ± 0,4*	15,0 ± 1,3**
Аутоантитела к ANCA	6,0 ± 0,4	12,2 ± 0,7**	24,6 ± 2,1***
Аутоантитела к PAPPA-A	8,0 ± 0,7	14,01 ± 1,10**	52,2 ± 3,1***

Различия относительно контрольной группы статистически значимы: * p < 0,05; ** p < 0,01.

Различия относительно группы с ФВ > 45 % статистически значимы: * p < 0,05; ** p < 0,01.

Повышение титра указанных аутоантител у больных ХСН ишемического генеза можно объяснить ассоциацией эндотелиальной дисфункции с воспалением, уязвимостью атеросклеротических бляшек и их повышенной тромбогенностью, что может способствовать прогрессированию поражений органов и тканей у больных ХСН. Согласно данным [16], белок PAPPA-A является более чувствительным маркером воспаления и повреждения атеросклеротической бляшки, поэтому повышение уровня PAPPA-A у больных ИБС может свидетельствовать о начальных этапах дестабилизации атеросклеротической бляшки [4]. Выявление повышенных уровней PAPPA-A в плазме крови ассоциируется с увеличением риска развития острого коронарного синдрома у больных ИБС [25]. Повышенное содержание аутоантител к ANCA (антитела к нейтрофильным цитоплазматическим антигенам) у больных ХСН свидетельствует о воспалительных процессах в сосудах малого и среднего диаметра. Повышение титра аутоантител к eNOS приводит к нарушению функциональной активности фермента eNOS, вызывающего снижение эндотелиальной функции.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о взаимосвязи повышенного титра васкулотропных аутоантител и изменений показателей гемовазкулярного гомеостаза. Так, уровень аутоантител к eNOS положительно коррелирует с вязкостью крови при скорости сдвига 200 с⁻¹

(r = 0,44; p < 0,05) и отрицательно с показателем, характеризующим функциональное состояние эндотелия в пробе с реактивной гиперемией (r = -0,41; p < 0,05). Кроме того, отмечена корреляция титров аутоантител к PAPPA-A с уровнем адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов (r = 0,50; p < 0,05) и вязкостью крови при скорости сдвига 20 с⁻¹ (r = 0,53; p < 0,05).

Выводы

У больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и клинически выраженной хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса < 45 % по сравнению с больными хронической ишемической болезнью сердца без сниженной фракции выброса, сопоставленных по факторам сердечно-сосудистого риска, наблюдается более выраженная эндотелиальная дисфункция сосудов микроциркуляции, по данным пробы с реактивной гиперемией. Это ассоциируется с повышением агрегационной активности тромбоцитов, увеличением вязкости крови и титра васкулотропных аутоантител к TrM-03, PAPPA-A, ANCA и eNOS.

Титры васкулотропных аутоантител коррелируют с повышением вязкости крови в микрососудах, уровнем адреналин-индуцированной агрегации и уменьшением прироста кровотока в сосудах микроциркуляции в условиях манжеточной пробы.

Література

1. Билецкий С. В., Билецкий С. С. Эндотелиальная дисфункция и патология ССС // Внутр. медицина. — 2008. — № 2 (8). — С. 48–51.
2. Данилова Т. А., Куприянова А. Г., Куренкова Т. В. и др. Гетерофильные антитела к антигенам интерстициальной соединительной ткани эндотелия сосудов миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Вестн. трансплантол. и искусств. органов. — 2004. — Т. 3. — С. 5–8.
3. Дядык А. И., Багрий А. Э. Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых. — К.: ООО «Люди в белом», 2013. — С. 5–44, 83–104.
4. Гайковая Л. Б., Кухарчик Г. А., Нестерова Н. Н. и др. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии // Вестн. аритмол. — 2009. — № 58. — С. 52–59.
5. Козлов В. И., Мач Э. С. Инструкция по применению компьютеризированного лазерного анализатора микроциркуляции ЛАКК. — М.: Медицина, 2002. — 20 с.
6. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. — М.: Медицина, 2005. — 254 с.
7. Кошелева Н. А., Реброва А. П. Дисфункция эндотелия у больных ХСН // Вестн. совр. клин. мед. — 2009. — Т. 2, № 1. — С. 9–14.
8. Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний: Справочное пособие для врачей. — Ростов на Дону: ООО «Астро-мед», 2012.
9. Лішневська В. Ю. Роль дестабілізації гемоваскулярного гомеостазу в розвитку ішемії міокарда у пацієнтів старшого віку з ішемічною хворобою серця та можливості медикаментозної корекції виявлених змін: Дис. ...д-ра мед. наук. — К., 2004. — 336 с.
10. Лішневська В. Ю., Коркушко О. В., Дужак В. Г., Левіна І. Г. Спосіб визначення синтезуючої активності ендотелію: Деклараційний патент на корисну модель. Інститут геронтології АМНУ. 15.05.2006. Бюл. № 5.
11. Лерой Е. Раббани. Острые коронарные синдромы — не только некроз миоцитов // Междунар. мед. журн. — 2002. — № 1. — С. 12–16.
12. Малая Л. Т., Корж А. Н., Балковая Л. Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Х.: Торсинг, 2000. — С. 177–235.
13. Моисеева О. М., Митрофанова Л. Б., Накацева Е. В. и др. Сравнительный анализ содержания аутоантител в сыворотке крови как инструмент диагностики воспалительных заболеваний миокарда // Тер. арх. — 2012. — Т. 84, № 9. — С. 47–52.
14. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). — М.: Миклош, 2010. — 218 с.
15. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності // Укр. кардіол. журн. — 2013. — Дод. 1. — 43 с.
16. Шевченко О. П., Слесарева О. С., Шевченко А. О. Сравнительный анализ уровня протеина плазмы А и других маркеров воспаления в крови у больных с острым коронарным синдромом // Рос. кардіол. журн. — 2008. — № 6. — С. 35–36.
17. Kaya Z., Leib C., Katus H. A. Autoantibodies in Heart Failure and Cardiac Dysfunction // Circ Res. — 2012 — Vol. 6. — 110 (1). — P. 145–58. doi: 10.1161/circresaha.111.243360.
18. Consuegra-Sanchez L., Fredericks S., Kaski J. C. Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) and cardiovascular risk // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 203. — P. 346–352.
19. Quintana F. J., Gets G., Hed G. et al. Cluster analysis of human autoantibody reactivities in health and in type I diabetes mellitus: a bioinformatic approach to immune complexity // J. Autoimmun. — 2003. — Vol. 21. — P. 65–75.
20. El Assar M., Angulo J., Rodríguez-Mañas L. Oxidative stress and vascular inflammation in aging // Free Radic. Biol. Med. — 2013. — Vol. 65. — P. 14–17.
21. Golbidi S., Laher I. Exercise and the aging endothelium // J. Diabetes Res. — 2013–2013. — P. 789607. doi: 10.1155/2013/789607. Epub 2013 Aug 1.
22. Li X., Liu Q., Zhou T. et al. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque // Med. Hypotheses. — 2008. — Vol. 70. — P. 597–599.
23. Lund J., Qin Q. P., Ilva T. et al. Circulating pregnancy-associated plasma protein a predicts outcome in patients with acute coronary syndrome but no troponin I elevation // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 24–26.
24. Meroni P. L., De Angeles V., Tedesco F. Future trends // Autoantibodies. — Ed. by Y. Shoenfeld, M. E. Gershwin, P. L. Meroni. — Amsterdam: Elsevier, 2007. — P. 823–826.
25. Menghini R., Casagrande V., Federici M. MicroRNAs in Endothelial Senescence and Atherosclerosis // J. Cardiovasc. Transl Res. — 2013. — 6 (6). — P. 924–930. doi: 10.1007/s12265-013-9487-7. Epub 2013 Jun 29.
26. Morgan D. R., Dixon L. J., Hanratty C. G. et al. Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in elderly patients with chronic heart failure // Eur. J. Heart Failure. — 2004. — Vol. 6. — P. 901–908.
27. Poletaev A. B., Abrosimova A. A., Sokolov M. A. et al. Dialectics and implications of natural neurotropic autoantibodies in neurological disease and rehabilitation // Clin. Dev. Immunol. — 2004. — 11 (2). — P. 151–156.

Показники гемоваскулярного гомеостазу і рівень васкулотропних аутоантител у хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця та клінічно вираженою хронічною серцевою недостатністю

В. Ю. Жарінова, Ж. С. Бутинець

ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Мета роботи — оцінити та порівняти показники функціонального стану ендотелію, активності тромбоцитів, реологічних властивостей крові й рівнів аутоантител до TgM-03, PAPPA-A, ANCA, eNOS у хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку з клінічно вираженою хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (ФВ) і без такої.

Матеріали і методи. Обстежено 75 хворих віком 60–74 роки (середній вік 68,4 року ± 4,2 року). У 45 з них (основна група) був діагностований ішемічною хворобою серця (ІХС): стабільна стенокардія напруження II–III ФК, хронічна серцева недостатність (ХСН) ІА–ІБ стадії із систолічною дисфункцією лівого шлуночка. У 30 пацієнтів (група порівняння) була ІХС: стабільна стенокардія напруження II–III ФК, ХСН І стадії зі збереженою ФВ. Всі вони перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України». Групу контролю становили 22 здорові особи похилого віку (середній вік 64,0 року ± 3,6 року). Функціональний стан ендотелію (ФСЕ) оцінювали за методом лазерної доплерівської флоуметрії на двоканальному лазерному доплерівському флоуметрі «ЛАКК-2» (РФ) на середній третині внутрішньої поверхні передпліччя. Агрегаційну активність тромбоцитів вивчали на двоканальному лазер-

ному аналізаторі агрегації тромбоцитів «230LA» («Біола», РФ) турбодиметричним методом, в'язкість крові — за допомогою ротаційного віскозиметра «АКР-2» (РФ) за швидкостями зсуву 10 с^{-1} , 20 с^{-1} , 200 с^{-1} з розрахунком індексу деформації (ІДЕ) та індексу агрегації еритроцитів (ІАЕ). Рівень автоантитіл до TrM-03, PAPP-A, ANCA, eNOS визначали на ІФА-аналізаторі StatFax 2100 (USA) імуноферментним методом. Статистичну обробку даних проведено з використанням програми Statistica 8.0.

Результати та обговорення. Аналіз результатів дослідження свідчить, що у хворих з ХСН (ФВ < 45%) похилого віку порівняно з пацієнтами зі збереженою ФВ ЛШ і групою контролю спостерігаються: зниження показника мікроциркуляції — $(3,24 \pm 0,77)$, $(6,97 \pm 0,03)$ та $(8,53 \pm 0,09)$ пф. од., капілярного резерву — $(133,5 \pm 10,3)$, $(147,9 \pm 11,2)$ та $(189,0 \pm 13,5)\%$ і розрахункового показника, що характеризує ФСЕ, — $(46,8 \pm 1,8)$, $(60,4 \pm 2,2)$ та $(74,6 \pm 3,1)\%$; підвищення рівня спонтанної — $(6,43 \pm 0,42)$, $(5,14 \pm 0,44)$ і $(2,70 \pm 0,15)\%$ відповідно, адреналін-індукованої — $(47,89 \pm 5,22)$, $(38,62 \pm 4,46)$ та $(16,80 \pm 0,80)\%$, АДФ-індукованої — $(51,88 \pm 3,99)$, $(36,62 \pm 3,05)$ та $(12,20 \pm 0,10)\%$ агрегації тромбоцитів і збільшення в'язкості крові. Також у осіб із систолічною дисфункцією міокарда значно підвищений титр досліджуваних автоантитіл до TrM-03 — $(17,0 \pm 1,8)$, $(10,7 \pm 1,2)$ та $(7,0 \pm 0,6)$ ум. од.; PAPP-A — $(52,2 \pm 3,1)$, $(14,0 \pm 1,1)$ і $(8,0 \pm 0,7)$ ум. од.; ANCA — $(24,6 \pm 2,1)$, $(12,2 \pm 0,7)$ і $(6,0 \pm 0,4)$ ум. од., eNOS — $(14,96 \pm 1,3)$, $(6 \pm 0,4)$ і $(9,5 \pm 0,4)$ ум. од. порівняно з аналогічними показниками хворих без такої. Результати кореляційного аналізу свідчать про взаємозв'язок підвищеного титру васкулотропних автоантитіл зі зміною показників гемоваскулярного гомеостазу.

Висновки. У хворих на ішемічну хворобу серця похилого віку з клінічно вираженою хронічною серцевою недостатністю і фракцією викиду < 45% порівняно з хворими на хронічну ішемічну хворобу серця без такої спостерігається виразніша ендотеліальна дисфункція судин мікроциркуляції, за даними проби з реактивною гіперемією, що асоціюється з підвищенням агрегаційної активності тромбоцитів, збільшенням в'язкості крові й титру васкулотропних автоантитіл до TrM-03, PAPP-A, ANCA, eNOS. Титри васкулотропних автоантитіл корелюють з підвищенням в'язкості крові в мікросудинах, рівнем адреналін-індукованої агрегації і зменшенням приросту кровоплину в судинах мікроциркуляції в умовах манжеткової проби.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, функціональний стан ендотелію, агрегаційна активність тромбоцитів, в'язкість крові, капілярний резерв, васкулотропні автоантитіла.

Indicators of hemovascular homeostasis and level of vasculotropic autoantibodies in elderly coronary heart disease patients with clinically distinct chronic heart failure

V. Yu. Zharinova, J. S. Butynets

SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — evaluation of the functional state of the endothelium, the activity of platelets, blood rheology and levels of autoantibodies to TrM-03, PAPP-A, ANCA, eNOS in elderly patients suffering from coronary heart disease with distinct clinical congestive heart failure with reduced ejection fraction and without such.

Materials and methods. The study involved 75 patients aged 60–74 years (mean age 68.4 ± 4.2 years). 45 of them (the study group) had coronary heart disease (CHD): stable angina pectoris of II–III FC, chronic heart failure (CHF) of IIA–IIB stage with left ventricular systolic dysfunction. 30 patients (comparison group) had CHD: stable angina pectoris of II–III FC, CHF of stage I with preserved ejection fraction. They were hospitalized in the cardiology department of D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine. The control group consisted of 22 healthy elderly persons (mean age 64 ± 3.6 years). The functional state of the endothelium (FSE) was evaluated by using laser Doppler flowmetering in dual-channel laser Doppler flowmetering ЛАКК-2 (Russia) in the middle third of the inner surface of the forearm. Platelet aggregation activity was studied in dual-channel laser analyzer of platelet aggregation 230LA (Біола, Russia) by Turbodimetric method; blood viscosity — by using a rotary viscometer АКР-2 (Russia) at shear rate of 10 с^{-1} , 20 с^{-1} , 200 с^{-1} with the calculation of the strain index (SI) and erythrocyte aggregation index (EAI). The level of autoantibodies to TrM-03, PAPP-A, ANCA, eNOS was determined in ELISA analyzer StatFax 2100 (USA). Statistical processing of data was carried out using the program Statistica 8.0.

Results and discussion. Analysis of results of our study indicate that elderly patients with chronic heart failure (ejection fraction < 45%) compared to patients with preserved LVEF and control group revealed: decrease in microcirculation — 3.24 ± 0.77 , 6.97 ± 0.03 and 8.53 ± 0.09 pF. units, capillary reserve — 133.5 ± 10.3 , 147.9 ± 11.2 and $189.0 \pm 13.5\%$ and the estimation parameters characterizing FSE — 46.8 ± 1.8 , 60.4 ± 2.2 and $74.6 \pm 3.1\%$; increase of level of spontaneous — 6.43 ± 0.42 , 5.14 ± 0.44 and $2.70 \pm 0.15\%$, respectively, adrenaline-induced — 47.89 ± 5.22 , 38.62 ± 4.46 and $16.80 \pm 0.80\%$ and ADP-induced — 51.88 ± 3.99 , 36.62 ± 3.05 and $12.20 \pm 0.10\%$ aggregation of platelets and increased blood viscosity. Also, patients with systolic myocardial dysfunction had significantly increased titers of autoantibodies to TrM-03 — 17.0 ± 1.8 , 10.7 ± 1.2 and 7.0 ± 0.6 conv. units; PAPP-A — 52.2 ± 3.1 , 14.0 ± 1.1 and 8.0 ± 0.7 conv. units; ANCA — 24.6 ± 2.1 , 12.2 ± 0.7 and 6.0 ± 0.4 conv. units, eNOS — 14.96 ± 1.3 , 6.0 ± 0.4 and 9.5 ± 0.4 conv. units compared with the same parameters of patients without systolic myocardial dysfunction. The results of the correlation analysis reveal the relationship between high titer of vasculotropic autoantibodies and changing parameters of hemovascular homeostasis.

Conclusions. In elderly CHD patients with clinically distinct chronic heart failure and ejection fraction < 45%, compared to chronic CHD patients without chronic heart failure, revealed an expressive endothelial dysfunction of vascular microcirculation, according to the test with reactive hyperemia, which is associated with increased aggregation of platelet activity, increased blood viscosity and titer of vasculotropic autoantibodies to TrM-03, PAPP-A, ANCA, eNOS. Titers of vasculotropic autoantibodies correlate with an increased blood viscosity in microvessels, adrenaline-induced aggregation and reduced rates of flow in the microcirculation vessels in conditions of cuff sample.

Key words: chronic heart failure, functional state of the endothelium, platelet aggregation activity, blood viscosity, capillary reserve, vasculotropic autoantibodies.