© Романова В.О., Кузьмінова Н.В., Сєркова В.К.
УДК: 616.12-005.4:611.018.74

Романова В.О., Кузьмінова Н.В., Сєркова В.К.
Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1 (вул. Пирогова 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

ПОКАЗНИКИ ВАЗОРЕГУЛЮЮЧОЇ І ТРОМБОГЕННОЇ ФУНКЦІЙ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Резюме. *В даній роботі визначено значимість порушення вазорегулюючої та тромбогенної функції судинного ендотелію в якості критеріїв тяжкості ІХС та предикторів дестабілізації атеросклеротичного процесу.*
Ключові слова: *ішемічна хвороба серця, ендотеліальна дисфункція, ендотелій-залежна вазодилатація, ендотелій-незалежна вазодилатація, ендотелін-1, фактор Віллебранда.*

Вступ

Ішемічна хвороба серця (ІХС) продовжує утримувати перше місце серед серцево-судинних (СС) захворювань за частотою ускладнень і числом смертей і є наріжним каменем сучасної кардіології [5, 10, 11]. Прогноз для хворих на ІХС залежить, головним чином, від прогресування коронарного атеросклерозу. В якості одного з ключових етапів розвитку і прогресування атеросклерозу й ІХС є порушення функції ендотелію, яке може грати не менш важливу роль, ніж морфологічні зміни судин, що обумовлені атеросклерозом [4, 13, 14].

У фізіологічних умовах ендотелій судин забезпечує адекватну вазодилатацію, пригнічує активацію й адгезію тромбоцитів та згортальну активність крові, перешкоджає запальним процесам, контролює ріст гладком'язових клітин [8]. Крім того, що ендотелій служить бар'єром між циркулюючою кров'ю і судинною стінкою, він являє собою активну тканину, яка продукує вазоактивні речовини. Дисбаланс між ними призводить до дисфункції ендотелію: порушення регуляції судинного тонусу, зменшення цілісності судинної стінки, активації запальних і аутоімунних реакцій, що сприяє процесам атерогенезу й атеротромбогенезу [7].

Є дані про те, що функції ендотелію порушуються раніше, ніж з'являються клінічні та морфологічні ознаки атеросклерозу. А.Н.Клімов і В.А.Нагорнєв відзначають, що, в цілому, питання бути чи не бути атеросклерозу визначається взаємодією ліпопротеїдів плазми крові з артеріальної стінкою [3]. Низкою авторів ендотеліальна дисфункція (ЕДФ) розглядається не тільки як складова частина патологічного процесу, але і як первинний пусковий механізм дестабілізації атеросклеротичної бляшки і розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) [12]. У даний час ЕДФ вважається предиктором високого ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [2]. Незважаючи на велику кількість досліджень по ролі ЕДФ у розвитку і прогресуванні атеросклерозу та ІХС, наявні відомості недостатньо охоплюють всі ланки функціональних змін ендотелію, їх взаємозв'язок з основними проявами ІХС, ступенем її тяжкості, активацією атеросклеротичного процесу.

Мета дослідження: визначити значимість порушення вазорегулюючої та тромбогенної функцій ендотелію як критерію тяжкості і дестабілізації ІХС.

Дане дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І.Пирогова "Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та можливості їх корекції у хворих із серцево-судинною патологією", № державної реєстрації 0113U007670.

Матеріали та методи

Обстежено 135 хворих на ІХС (94 чоловіків і 41 жінка); середній вік - 57,24±5,12 років. Контрольну групу скла-

ли 30 практично здорових осіб, співставних за статтю (22 чоловіків і 8 жінок) і віком (середній вік - 55,37±4,82 років). Початку дослідження передував скринінг, ретельний збір скарг та анамнезу, отримання інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні відповідно до етичних норм Хельсинкської декларації (1983 р.).

У 92 пацієнтів була діагностована стабільна ІХС, в тому числі у 45 - стенокардія напруги II функціонального класу (ФК) і у 47 - III ФК; у 43 - нестабільна (прогресуюча) стенокардія. Діагноз стабільної ІХС був встановлений відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2013) та чинного наказу МОЗ України №816 від 23.11.2011 р. і базувався на наявності нападів стенокардії, перенесеного інфаркту міокарда в анамнезі (79 хворих), даних коронарографії (73 пацієнта) і/або результатах велоергометричної проби. Діагноз нестабільної стенокардії встановлювали на підставі клінічної картини прогресування хвороби: збільшення частоти нападів стенокардії напруги, поява нападів стенокардії спокою протягом останніх чотирьох тижнів, зниження толерантності до фізичного навантаження, наявності транзиторних змін сегмента ST або зубця Т на ЕКГ. При цьому підвищення рівнів МВ-КФК і тропоніну Т в крові було відсутнє або незначне.

До дослідження не включали хворих з гострими чи загостренням хронічних запальних процесів, хворобами опорно-рухового апарату, онкологічними та системними захворюваннями, хронічною серцевою недостатністю IIБ-III ст., захворюваннями печінки та нирок з порушенням їх функції, захворюваннями дихальної системи, порушеннями в системі гемостазу, декомпенсованим цукровим діабетом, захворюваннями щитовидної залози, ожирінням 3-4 ступеня.

Всім хворим проведено лабораторні дослідження: ліпіди крові (холестерин, тригліцериди, холестерин ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ), ендотелін-1, фактор Віллебранда. Рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) в сироватці визначали імуноферментним (ІФА) методом (набір реактивів "Endotelin-1", виробництва "DRG" (США)). Фактор Віллебранда (ФВ) визначали за методикою із застосуванням ристоміцину на фотоелектроколориметрі [1]. Вазорегулюючу функцію ендотелію у хворих на ІХС оцінювали за результатами проб з реактивною гіперемією (ендотелій-залежна вазодилатація) і після прийому нітрогліцерину (ендотелій-незалежна вазодилатація) шляхом вимірювання діаметра плечових артерій [9]. Нормальною реакцією вважали приріст дилатації артерії на тлі реактивної гіперемії більше 10% від початкового діаметра, після вживання нітрогліцерину - більше 15% [6].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 10.0 і Microsoft Excel 2000. Достовірність відмінностей середніх показників в порівнюваних групах, кореляційних зв'язків між показниками оцінювали на основі t-критерію Стьюдента та коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати. Обговорення

Аналіз ЕЗВД у хворих на ІХС виявив її суттєве зниження у порівнянні з контролем, що визначалося в зменшенні відсотка приросту діаметра артерії у відповідь на пробу з декомпресією (на 52,6%, $p<0,05$).

Після застосування нітрогліцерину приріст діаметра плечової артерії склав 12,33±1,72%, що достовірно (на 31,2%, $p<0,05$) нижче показників контрольної групи. Нормальний тип судинно-рухової реакції на проведення проби з реактивною гіперемією спостерігався у 17 із 73 (23,3%) хворих на ІХС, а при введенні нітрогліцерину - у 21 (28,8%) пацієнтів. Патологічну вазоконстрикцію у пацієнтів з ІХС виявляли частіше при визначенні ЕЗВД, ніж при визначенні ЕНВЗД (у 15 (20,5%) і у 10 (13,7%) хворих, відповідно). Зменшення приросту діаметра плечової артерії менш ніж на 10% при проведенні проби з реактивною гіперемією встановлено у 41 хворого ІХС (56,2%) і менш, ніж на 15% при прийомі нітрогліцерину - у 42 (57,5%) хворих.

Найбільш виражені порушення як ЕЗВД, так і ЕНЗВД відзначені у пацієнтів з нестабільною стенокардією. У пацієнтів зі стабільною ІХС ступінь ЕДФ наростав по мірі збільшення її функціонального класу (табл. 1).

Можна вважати, що значне зниження показників ЕНЗВД, а не тільки ЕЗВД у хворих з нестабільною стенокардією, свідчить про більш виражену дисфункцію ендотелію і може бути не тільки критерієм, але і пре-

Таблиця 1. Показники функції ендотелію у хворих на ІХС в залежності від клінічного варіанту перебігу.

Показники	Контроль	ФК II СС	ФК III СС	P_1	НС	P_2	P_3
Δdrh, %	13,97±0,57	7,91±0,34*	6,46±0,31*	<0,05	5,16±0,24*	<0,05	<0,05
Δdng, %	17,92±0,76	13,35±0,57*	11,83±0,47*	<0,05	9,51±0,48	<0,05	<0,05
Ендотелін-1, нг/мл	4,01±0,36	7,28±0,41*	9,32±0,53*	<0,05	10,77±0,38*	<0,01	<0,05
Фактор Віллебранда,%	92,41±4,57	106,32±3,44*	114,63±3,71*	>0,05	137,95±4,21*	<0,001	<0,001
ЕТ-1/ФВх100, од.	4,34±0,25	6,85±0,21*	8,13±0,17*	<0,05	7,81±0,16*	<0,05	>0,05

Примітки: СС - стабільна стенокардія; НС - нестабільна стенокардія; * - вірогідність відмінностей показників по відношенню до контрольної групи при ($p<0,05$); P_1 - достовірність різниці показників між групами хворих II ФК та III ФК СС; P_2 - достовірність різниці показників між групами хворих з НС та хворих з II ФК СС; P_3 - достовірність різниці показників між групами хворих з НС та хворих з III ФК СС; Δdrh, % - відсоток приросту діаметру плечової артерії після проведення проби з декомпресією; Δdng, % - відсоток приросту діаметру плечової артерії після проведення проби з нітрогліцерином.

диктором активації атеросклеротичного процесу.

У всіх хворих на ІХС визначено проатерогенні зміни ліпідного профілю сироватки крові, що призводило до достовірного зростання індексу атерогенності. Не виявлено суттєвої різниці у рівні показників ліпідів крові в залежності від ФК стенокардії та при дестабілізації процесу.

У клітинах ендотелію синтезуються і накопичуються ендотелін-1, що володіє властивостями вазоконстриктора, і фактор Віллебранда, який відображує прокоагулянтну функцію ендотелію. У разі пошкодження клітини ендотелію збільшується вивільнення ендотеліну-1 і фактору Віллебранда і, відповідно, їх надходження в кров, що дає підстави використовувати ці показники в якості індикаторів ендотеліальної дисфункції.

Виявлено суттєве збільшення як рівня ЕТ-1 так і фактору Віллебранда в обстежених хворих на ІХС, причому ступінь підвищення рівня ЕТ-1 у пацієнтів зі стабільною ІХС був суттєво більшим, ніж ступінь збільшення активності фактору Віллебранда (187,28% проти 42,76%, відповідно) (табл. 1). Це може свідчити про відсутність паралелізму в порушенні різних ланок функцій ендотелію. Найбільш високі величини біохімічних показників ЕДФ визначені у пацієнтів з нестабільною стенокардією та у хворих з ІІІ ФК стабільної стенокардії. У хворих з нестабільним перебігом процесу на відміну від пацієнтів зі стабільною ІХС відзначено значно більший ступінь зростання фактору Віллебранда, що свідчить про підвищення прокоагулянтної активності у пацієнтів цієї групи і може бути розцінено як несприятлива прогностична ознака.

Отже, як порушення ЕЗВД за даними "манжеткової" проби, так і підвищений рівень ендотеліну-1 в крові відображують наявність ураження вінцевого русла і тяжкість клінічного стану хворих на ІХС. Рівень ендотеліну-1 перевищував більш, ніж у 2 рази контрольні цифри як у хворих зі стабільною ($p<0,05$), так і у пацієнтів з нестабільною (прогресуючою) стенокардією ($p<0,01$). Це дає підстави вважати, що підвищення рівнів ЕТ-1 і фактору Віллебранда зможе служити неінвазивним індикатором підтвердження діагнозу ІХС та відображати не тільки ступінь важкості захворювання, а і дестабілізацію процесу.

До теперішнього часу немає єдиного уявлення про паралелізм порушень різних функцій ендотелію. За отриманими нами даними, існують відмінності в зміні співвідношення порушених функцій ендотелію в залежності від тяжкості та характеру перебігу процесу. У пацієнтів з ІІ ФК стабільної ІХС переважало порушення вазорегулюючої функції при меншому ступені активації тромбогенної ланки, в той час як у пацієнтів з ІІІ ФК мало місце приблизно однакове посилення вазоконстрикторної та прокоагулянтної здатності ендотелію. Нестабільність атеросклеротичного процесу супроводжувалась більшим ступенем активації прокоагулянтної функції ендотелію, відображенням чого є значне ($p<0,001$) підвищення рівня фактору Віллебранда.

Співставлення біохімічних показників, що характеризують функцію ендотелію і ліпідний склад крові, виявило наявність досить вираженого негативного зв'язку вмісту в крові ЕТ-1 і фактору Віллебранда з рівнем ХС у ЛПВЩ ($r=-0,59$, $p<0,01$ і $r=-0,55$, $p<0,01$, відповідно) і позитивного зв'язку з індексом атерогенності ($r=0,53$, $p<0,01$ і $r=0,48$, $p<0,01$, відповідно).

Отже, одночасне визначення різних функцій судинного ендотелію у хворих на ІХС виявило певні розбіжності в залежності від ступеня важкості і варіантів перебігу захворювання. Різноманітні функції ендотелію порушуються не одночасно та не в однаковій мірі.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Виразність порушення ендотелій-залежної вазодилатації за даними проби з оклюзією і рівень ендотеліну-1 в крові знаходяться в прямій залежності від ступеня ураження вінцевого русла і тяжкості клінічного стану хворих з ішемічною хворобою серця.

2. Підвищення активності фактору Віллебранда в крові свідчить про збільшення його вивільнення з ушкоджених клітин ендотелію і дає підстави використовувати його в якості індикатора порушення тромбогенної функції судинного ендотелію та дестабілізації атеросклеротичного процесу.

3. Порушення вазорегулюючої функції ендотелію в більшій мірі свідчить про тяжкість клінічного стану хворих, в той час як підвищення прокоагулянтної функції свідчить про активацію і дестабілізацію атеросклеротичного процесу.

Перспективою подальших розробок є проведення досліджень з метою визначення чинників, що можуть використовуватись для раннього виявлення дестабілізації атеросклеротичного процесу і прогресування пов'язаних з ним захворювань. Виявлення біохімічних маркерів пошкодження судинного ендотелію дозволить сформувати групи ризику і своєчасно організувати проведення профілактичних заходів на ранніх етапах захворювання, тим самим сприяючи попередженню виникнення серцево-судинних ускладнень.

Список літератури

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза /З.С.Баркаган, А.П.Момот.- Москва: Ньюдиамед.- 2001.- 296 с.
2. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы /С.В.Билецкий, С.С.Билецкий //Внутрішня медицина.- 2008.- №2.- С.36-41.
3. Климов А.Н. Изучение иммунологических механизмов развития атеросклероза и новые методы его диагностики и лечения /А.Н.Климов, В.А.Нагорнев, А.Д.Денисенко //Медицинский акад. журнал.- 2005.- Т.5, №2.- С.18-32.
4. Лутай М.И. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудодвигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий /М.И.-

Лутай, И.П.Голикова //Укр. кардиол. журнал.- 2003.- №6.- С.1-6.
5. Порівняльна характеристика профілактики серцево-судинних захворювань в Україні та Європі за даними EUROASPIRE IV: Госпітальна лінія /В.М.Коваленко, М.М.Долженко, Є.Г.Несукай [та ін.] //Артериальная гипертензия.- 2016.- №1(45).- С.29-34.
6. 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.
7. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза /Ю.П.Никитин, Г.И. Симонова, М.А.Хорева [и др. / /Атросклероз.- 2011.- Т.7, №1.- С.60-69.
8. Brevetti G. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? /G.Brevetti, V.Schiano, M.Chiariello // Atherosclerosis.- 2008.- Vol.197.- P.1-11.
9. Celermajer DS Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S.Celermajer, K.E.Sorensen // Lancet.- 1992.- Vol.340.- P.1111-1115.
10. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease //Eur. Heart J.- 2013.- Vol.34.- P.2949-3003.
11. EURObservation research programmer: EUROASPIRE. The EUROASPIRE survey of cardiovascular prevent and diabetes in 24 countries in Europa / K.Kotseva, L.Ryden, G. De Backer [et al.] //Eur.Yeart J.- 2015.- Vol.36.- P.950-961.
12. Myocardial no-reflow in humans / G.Niccoli, F.Burzotta, L.Galiuto [et al.] //J. Am. Coll. Cardiol.- 2009.- Vol.54(4).- P.281-292.
13. Sima A.V. Vascular endothelium in atherosclerosis /A.V.Sima, C.S.Stancu, M.Simionescu //Cell Tissue Res.- 2009.- Vol.335.- P.191-203.
14. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction /P.M.Vanhoutte //Circ. J.- 2009.- Vol.73.- P.595-601.

Романова В.А., Кузьминова Н.В., Серкова В.К.

ПОКАЗАТЕЛИ ВАЗОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ И ТРОМБОГЕННОЙ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Резюме. *В данной работе определена значимость нарушения вазорегулирующей и тромбогенной функций сосудистого эндотелия в качестве критериев тяжести ИБС и предикторов дестабилизации атеросклеротического процесса.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, эндотелий-зависимая и эндотелий-независимая вазодилатация, эндотелин-1, фактор Виллебранда.*

Romanova V.A., Kuzminova N.V., Serkova V.K.

INDICATORS OF VASOREGULATION AND THROMBOGENIC ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Summary. *In this work we accessed the importance of vasoregulation and thrombogenic endothelial dysfunction as criterias of coronary heart disease severity and predictors of atherosclerotic process destabilization.*

Key words: *coronary heart disease, endothelial dysfunction, endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation, endothelin-1, von Willebrand factor.*

Рецензент - д.мед.н., проф. Осовська Н.Ю.

Стаття надійшла до редакції 12.05.2016 р.

Романова Валентина Олександрівна - аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І.Пирогова; romanova1270@gmail.com
Кузьмінова Наталія Віталіївна - д. мед. н. професор кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І.Пирогова; kuzminova5507@mail.ru
Сєркова Валентина Костянтинівна - д. мед. н. професор кафедри внутрішньої медицини №1 ВНМУ ім. М.І.Пирогова; serkova.md@yandex.ru