4. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project / J. R. Anderson, J. O. Armitage, D. D. Weisenburger // Ann. Oncol. – 1998. – Vol. 9. - №7. – P. 717-720.
5. Familial Aggregation and Heterogeneity of Non-Hodgkin Lymphoma in Population-Based Samples / L.R. Goldin, O. Landgren, M.L. McMaster et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2005. – Vol.14. - №10. – P. 2402–6.
6. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10,211 cases and 11,905 controls from the InterLymph Consortium / S.S.Wang, S.L. Slager, P. Brennan et al. // Blood. – 2007. - DOI 10.1182/blood-2006-06-03194.
7. Malignant lymphoma in southern Tai-wan according to the revised European-American classification of lymphoid neoplasms / S. S. Chuang, C. N. Lin, C. Y. Li. // Cancer. – 2000. – Vol.89. - №7. – P.1586-1592.
8. Non-Hodgkin's lymphoma subtypes over time in an unselected population of 646 patients: a study of clinico-pathological data and incidence based on a review using the REAL-classification / H. Brincker, N. T. Pedersen, K. Bendix-Hansen, P. Johansen // Leuk. Lymphoma. – 2000. - Vol.39. - №5-6. – P.531-541.
9. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992 / R. Cartwright, H. Brincker, P. M.Carli et al. // Eur. J. Cancer. – 1999. - Vol. 35. - №4. – P.627-633.

УДК 616.12.-005.4-018.74
© Н.Э. Закирова, Ф.Х. Камилов, А.Н. Закирова, Р.М. Хамидуллина, 2008

Н.Э. Закирова, Ф.Х. Камилов, А.Н. Закирова, Р.М. Хамидуллина

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

Цель. Оценить роль нарушений вазодилатирующей и вазоконстрикторной функций эндотелия в развитии стенокардии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 83 больных ИБС, из них у 30 диагностирована стенокардия II функционального класса (ФК), у 27 – стенокардия III ФК, у 26 – стенокардия IV ФК. 25 здоровых лиц включены в контрольную группу. Для верификации ИБС использованы велоэргометрия, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография. Вазодилатирующую функцию эндотелия оценивали по эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНЗВД) плечевой артерии, вазоконстрикторную функцию изучали по уровню эндотелина - 1 (ЭТ-1).

Результаты. При стенокардии II ФК показатели ЭЗВД и ЭНЗВД, уровень ЭТ-1 были в пределах нормы. По мере возрастания ФК стенокардии отмечены угнетение вазодилатирующей функции эндотелия и повышение продукции ЭТ-1. Стенокардия IV ФК характеризовалась избыточной секрецией ЭТ-1 при низких показателях ЭЗВД и ЭНЗВД сосудов.

Заключение. Формирование клинического течения ИБС взаимосвязано с нарушениями вазодилатирующей и вазоконстрикторной функций эндотелия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, дисфункция эндотелия, эндотелийзависимая вазодилатация, эндотелин-1.

N.E. Zakirova, F.Kh.Kamilov, A.N. Zakirova, R.M. Khamidullina

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ISHEMIC HEART DISEASE

Aim. To clarify the role of disorders in endothelial vasodilating and vasoconstrictive functions in the development of stenocardia in patients with ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. The research enrolled 83 patients with IHD, among them 30 cases of functional class II (FC)-II stenocardia, 27 cases of FC-III stenocardia and 26 cases of FC-IV stenocardia. The control group contained 25 healthy persons. For verifying IHD we used bicycle ergometry, 24-hour ECG monitoring and echocardiography. Endothelial vasodilating function was assessed by endothelium-dependent (EDVD) and endothelium-independent (EIDVD) vasodilatation of the shoulder artery. Vasoconstrictive function was studied by the level of endothelin (ET-1).

Results. FC-II stenocardia showed EDVD, EIDVD values and the ET-I level being the norm. As FC stenocardia increased, endothelial vasodilating function became oppressed, and ET-1 production grew. FC-IV stenocardia was characterized by ET-1 excessive secretion against EDVD and EIDVD low values.

Conclusion. Formation of IHD clinical course is in interrelation with disorders in endothelial vasodilating and vasoconstrictive functions.

Keywords: ischemic heart disease, stenocardia, endothelial dysfunction, endothelium-dependent vasodilatation, endothelin-1.

Дисфункция эндотелия относится к ранним маркерам сосудистых нарушений и представляется существенным фактором развития атеротромбоза. Она характеризуется дисбалансом вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций [10, 11].

Основным веществом, продуцируемым эндотелием, является естественный вазодилатор – оксид азота (NO), который снижает адгезию форменных элементов крови к сосудистой стенке, угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и препятствует выделению тканевых факторов, повышающих вероятность тромбообразования [11]. Эндотелий служит источником и вазоконстрикторных факторов, важнейший из них – эндотелин-1 (ЭТ-1), способствующий атеросклеротическому поражению сосудов, развитию легочной и системной гипертензии, ишемическим повреждениям сердца и мозга [10].

В литературе имеются сведения, указывающие на нарушение функции эндотелия при экспериментальном атеросклерозе [8] и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 3, 4, 9]. Большинство клинических исследований посвящено оценке вазодилатирующей функции эндотелия, при этом наиболее часто применялись пробы с изучением эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии [5, 7, 9]. В ряде работ о функции эндотелия судили по уровню метаболитов NO и содержанию ЭТ-1 [3, 9].

Цель исследования: оценка роли нарушений вазодилатирующей и вазоконстрикторной функций эндотелия в развитии стенокардии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы

В исследование включены 83 больных ИБС со стабильной стенокардией (все мужчины, средний возраст 53,2±4,2 года), из них у 30 человек диагностирована стенокардия II функционального класса (ФК), у 27 – стенокардия III ФК, у 26 – стенокардия IV ФК. У большинства больных стенокардией в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда. Больные с артериальной гипертензией III степени, сложными нарушениями ритма сердца и хронической сердечной недостаточностью III-IVФК (NYHA), тяжелыми заболеваниями печени, почек, легких, крови, эндокринных органов, требующими коррекции, в исследование не включались. Базисная терапия при ИБС включала антиагреганты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины, нитраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В контрольную группу вошли 25 здоровых мужчин – добровольцев (средний возраст 49,9±6,1 года).

Для верификации ИБС проведены велоэргометрия, суточное мониторирование ЭКГ и эхокардиография.

Вазорегулирующую функцию эндотелия оценивали по эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой (ЭНЗВД) вазодилатации плечевой артерии с помощью ультразвука высокого разрешения на системе ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенной линейным датчиком с частотой 7 МГц [5]. Для определения вазоконстрикторной функции эндотелия исследовали уровень ЭТ-1 в плазме иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы «Biomedica» (Австрия). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Excel 7.0 и Statistica for Windows 6.0. Данные представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки (M±m). Корреляционный анализ количественных величин проводили с применением коэффициента корреляции Пирсона. Статистически значимым считали уровень $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что показатели ЭЗВД и ЭНЗВД сосудов при стенокардии II ФК находились в пределах контрольных величин, но значимо снижались при увеличении ФК стенокардии (см. рисунок). При стенокардии III ФК уровень ЭЗВД был на 17,3% меньше данных здоровых лиц, а ЭНЗВД после сублингвального приема нитроглицерина имела тенденцию к снижению. Минимальные параметры как ЭЗВД, так и ЭНЗВД установлены при тяжелом течении стенокардии (IV ФК). Так, уровень ЭЗВД плечевой артерии при стенокардии IVФК был существенно снижен и значимо отличался не только от контро-

ля (36,2%; p<0,001), но и данных стабильной стенокардии как II (29%; p<0,01), так и IIIФК (22,9%; p<0,05).

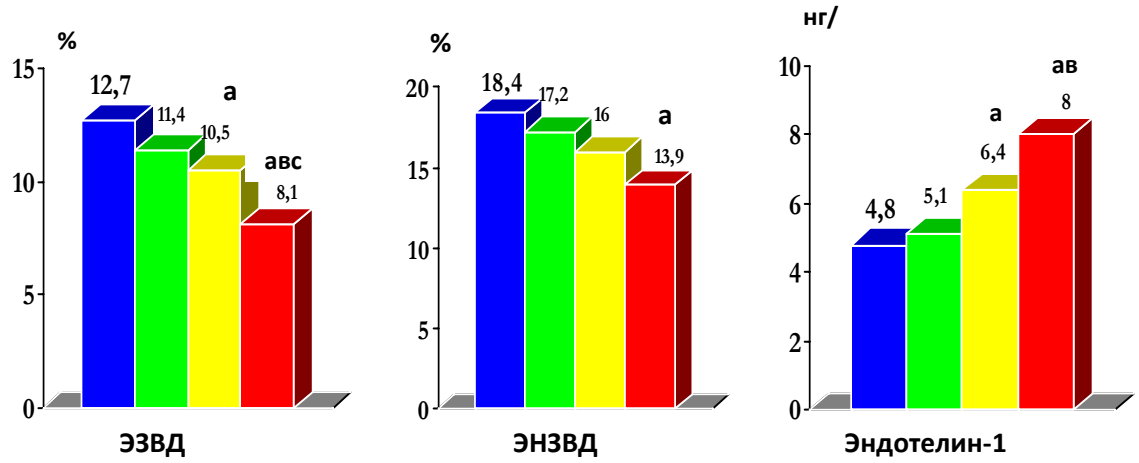

Рис. Функциональное состояние эндотелия при ИБС.
Примечание: Различия: а- с контролем; в– со стенокардией II ФК; с– со стенокардией III ФК при P<0,05.

Содержание мощного вазоконстриктора ЭТ-1 при стенокардии II ФК было в пределах нормы, а по мере возрастания тяжести стенокардии его концентрация в крови повышалась. Уже при стенокардии III ФК уровень ЭТ-1 увеличился на 33,3% по сравнению с контролем (p<0,01). Наиболее высокие параметры ЭТ-1 достигнуты при стенокардии IV ФК, его значения существенно превышали не только данные здоровых лиц (66,6%; p<0,001), но и величины стенокардии II ФК (56,8%; p<0,01).

При корреляционном анализе, проведенном у больных стенокардией III-IV ФК, выявлены обратные зависимости между показателями ЭТ-1 и ЭЗВД (r=-0,51; p<0,05).

Таким образом, тяжелое течение стенокардии (IV ФК) характеризуется избыточной продукцией ЭТ-1 на фоне резко нарушенной потокзависимой вазодилатации и ЭНЗВД сосудов, индуцированной нитроглицерином.

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о ранних нарушениях эндотелиальной функции как фактора, способствующего развитию атеросклероза, и связанных с ним заболеваний [8, 10, 11]. Одним из главных проявлений дисфункции эндотелия является снижение выработки веществ, относящихся к классу вазодилататоров, в частности эндотелийрелаксирующего фактора – NO и как следствие нарушение способности сосудов расширяться и обеспечивать увеличение кровотока.

В нашей работе установлено, что показатели ЭЗВД и ЭНЗВД сосудов были существенно снижены при стабильной стенокардии, выраженность этих сдвигов соотносилась с тяжестью течения стенокардии и была наиболее значимой при тяжелом течении ИБС – стенокардии IV ФК. Большинство авторов связывают нарушение ЭЗВД сосудов с подавлением синтеза эндотелиального релаксирующего фактора, химическая структура которого, по-видимому, составляет NO [11]. Поэтому одним из основных механизмов развития эндотелиальной дисфункции у больных ИБС может быть снижение синтеза и выделения или повышенный распад NO [6].

Мощным вазоконстриктором и предиктором эндотелиальной дисфункции является ЭТ-1, образование которого происходит в эндотелиальных клетках, а также на поверхности гладкомышечных клеток [2, 10]. ЭТ-1 действует паракринным способом на рецепторы гладких мышц сосудов, вызывая их сокращение и рост, и аутокринно-паракринным способом на эндотелиальные клетки, вызывая продукцию вазорелаксантов и ростстимулирую-

щих факторов – NO и простациклина. Нами выявлено, что концентрация ЭТ-1 повышалась по мере возрастания ФК стенокардии: максимальные величины ЭТ-1 зарегистрированы при стенокардии IV ФК. При корреляционном анализе определены обратные взаимосвязи между ЭЗВД и уровнем ЭТ-1.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о существенном нарушении ЭЗВД сосудов и гиперсекреции ЭТ-1 при ИБС и подтверждают факт наличия выраженной дисфункции эндотелия при тяжелом течении и высоком ФК стабильной стенокардии. Установленные закономерности изменений вазодилатирующей и вазоконстрикторной функций эндотелия у больных ИБС с различным течением стенокардии, по-видимому, свидетельствуют о патогенетической значимости нарушений гуморального и вазорегуляторного ответов эндотелия в формировании клинического течения ИБС.

Заключение

Параметры ЭЗВД и ЭНЗВД и уровень ЭТ-1 при стенокардии II ФК не имели значимых различий с контролем, а при стенокардии высоких ФК (IV) отмечены угнетение вазодилатирующей функции эндотелия и гиперсекреция ЭТ-1. При корреляционном анализе определены взаимосвязи между показателями вазодилатирующей и вазоконстрикторной функциями эндотелия.

Следовательно, формирование клинического течения ИБС взаимосвязано с нарушениями вазодилатирующей функции эндотелия и повышенной продукцией ЭТ-1.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалев И.А., Марцинкевич Г.И., Суслова Т.Е., Соколов А.А. Дисфункция эндотелия у лиц с отягощенной по атеросклерозу наследственностью // Кардиология. – 2004. – № 1.– С.39-42.
2. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов// Кардиология. – 2002. – № 6. С.78-85.
3. Ситникова М.Ю., Максимова Т.А., Хмельницкая К.А. и др. Некоторые показатели состояния эндотелия у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью: Сборник трудов. – СПб., 2000. – С. 241-46.
4. Соболева Г.Н., Погорелова О.А., Кузнецова Т.В. и др. Влияние валсартана, флувастатина замедленного высвобождения и их комбинации на артериальное давление, показатели липидного обмена и функцию эндотелия у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 2007. – № 11. – С.9-13.
5. Celermajer D.S., Sorernsen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340:1111-1115.
6. Cooke J.P. Role of nitric oxide in progression and regression of atherosclerosis. West S Med. 1996; 164:419-426.
7. Khodeev G., Merkulova L., Zaruba A. et al. Jntensive lipid-lowering therapy rapidly improves endothelium dependent dilatation in patients with unstable angina. Eur. Heart J. Abst. Supple 2001; Sept: P12.
8. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? Circulation 2004; 109:27-33.
9. Rich S., Mc.Laughlin V.V. Endothelial receptors blockers in cardiovascular disease. Circulation 2003; 108:2184-90.
10. Teerlink J.R. Endothelins: Pathophysiology and treatment implication in chronic heart failure. Current Heart Failure Reports 2005; 2:191-7.
11. Vanhoutte P.M. Endothelial Control of Vasomotor Function. Circ J 2003; 67:572-5.