

ЗНАЧЕННЯ НЕОПТЕРИНУ У ФОРМУВАННІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» № державної реєстрації 0111U001395.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема стабільна стенокардія – одне з найпоширеніших захворювань у більшості розвинутих країн світу, яке займає провідне місце серед причин втрати працездатності. Захворюваність на стабільну стенокардію в Україні становить 20751 на 100 тисяч людей (тобто 33% населення України) [2]. ІХС є головною причиною смерті у хворих на серцево-судинні захворювання (питома вага загальної смертності – більше 65%, а при стабільній стенокардії – 0,9-5% на рік) [2].

Одним з найважливіших факторів, сприяючих прогресуванню ІХС є ожиріння. З надмірною вагою чітко пов'язано багаторазове підвищення ризику і частоти розвитку атеросклерозу та ІХС [6]. Встановлено, що при зниженні маси тіла сповільнюється прогресування атеросклерозу [7].

Актуальність, проблеми ожиріння полягає ще й у тому, що кількість осіб, які мають надлишкову вагу прогресивно збільшується. Велике клінічне значення має не тільки ступінь виразності ожиріння а й розподіл жирової тканини. Встановлено, що при абдомінальному ожиріння значно зростає ймовірність розвитку серцево-судинних ускладнень.

Слід зазначити, що у розвитку стабільної стенокардії зокрема атеросклерозу особисту участь беруть клітини імунної системи [3]. На думку деяких авторів, першим етапом розвитку атеросклерозу є ушкодження ендотелію, що приводить до того, що в ендотеліюцитах накопичуються ліпопротеїни, які окислюються під дією ферментів лізосом. Окиснені ліпопротеїни приводять до розвитку імунної відповіді, залучаючи клітини запалення [8]. В результаті цих процесів у місцях десквамації ендотеліюцитів накопичується велика кількість клітин запалення: Т-лімфоцити, гранулоцити, макрофаги [9]. Макрофаги, взаємодіючи з окисненими ліпопротеїнами низької щільності, продукують неоптерин, фактор некрозу пухлини - α , інтерлейкін -8, які підсилюють міграцію моноцитів, лімфоцитів і нейтрофілів. Під впливом цих клітин, відбуваються проліферація та

міграція гладких м'язових клітин (ГМК) із середньої оболонки у внутрішню, які трансформуються в піністі клітини міоцитарного походження [11]. ГМК і піністі клітини починають продукувати колаген, еластин, глікозаміноглікани, що разом із відкладенням ліпідів є основою міжклітинного сполучнотканинного матриксу в майбутній атеросклеротичній бляшці.

Слід зазначити, що атеросклероз – не лише місцевий запальний процес (у судинній стінці артерій), це системне захворювання з розвитком системної імунної відповіді [11].

Серед зазначених факторів запалення, які беруть участь у розвитку атеросклерозу особливу увагу слід приділити неоптерину. Неоптерин є високоспецифічним і високочутливим маркером активації макрофагів, що грають важливу роль на всіх етапах формування та розвитку атеросклеротичної бляшки. Підвищення вмісту неоптерину в біологічних рідинах – крові, сечі, слині свідчить про активацію клітинного імунітету. У ряді досліджень було показано, що підвищені рівні неоптерину дозволяють виявити пацієнтів з високим ризиком розвитку небажаних серцево-судинних подій. Показано, що рівень неоптерину в крові корелює з вираженістю і поширеністю коронарного атеросклерозу та атеросклерозу сонних артерій. У здорових осіб та пацієнтів зі стабільною стенокардією встановлена достовірна взаємозв'язок між несприятливим прогнозом та лабораторними ознаками активної запальної реакції [4]. Велика кількість медіаторів запалення, зокрема неоптерин, не вивчалися в якості індикаторів атеросклерозу або предикторів його ускладнень. Так, в дослідженні E. Zouridakis [10] показано, що при рівні неоптерину $>7,5$ нмоль / л ризик розвитку ІХС зростає в 5 разів. У пацієнтів з стабільною стенокардією неоптерин значно вище, ніж у здорових осіб [10].

Питання вивчення ролі неоптерину досі залишаються дискусійними та повністю не досліджені, тому нами була поставлена наступна **мета** – з'ясувати роль неоптерину у розвитку атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію та ожиріння.

Об'єкт і методи дослідження. Нами було обстежено 90 хворих на стабільну стенокардію II – III функціонального класу (ФК). Всі хворі на стабільну стенокардію були поділені на 2 групи: 1 – склали хворі на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням ($n=70$), 2 – склали хворі на стабільну стенокардію без

Таблиця 1

Динаміка неоптерину в зв'язності від наявності або відсутності ожиріння ($M \pm m$)

Показник	Стабільна стенокардія + ожиріння (n=70)	Стабільна стенокардія без ожиріння (n=20)	Контрольна група (n=20)	P
Неоптерин, нмоль/л	10,25±0,18	11,13 ± 0,43	5,21±0,13	P ₁₋₂ < 0,05 P ₁₋₃ < 0,05 P ₂₋₃ < 0,05

ожиріння (n=20). Середній вік хворих на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням склав 65,45±1,09 років, а 2 групи – 66,87±1,96. Було обстежено 55 чоловіків (60,75%) та 35 жінки (39,25%). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

У дослідження не включалися хворі на стабільну стенокардію з гострими або хронічними запальними захворюваннями, нирковою недостатністю, онкологічними захворюваннями й інсулінозалежним цукровим діабетом.

Всім пацієнтам було проведено комплексне обстеження згідно наказу № 436 МОЗ України «Протоколи надання медичної допомоги хворим із ІХС- стабільною стенокардією».

Антропометричні вимірювання включали визначення зросту, маси тіла, окружності талії (ОТ) та стегон (ОС).

Для характеристики ОЖ використовувався індекс маси тіла (ІМТ), розрахунок якого проводився за формулою:

$$ІМТ = \text{маса тіла у (кг)} / \text{на зріст у (м}^2\text{)}$$

Було визначено наявність ожиріння за класифікацією IDF. Для встановлення типу розподілу жирової тканини було розраховано показник співвідношення ОТ/ОС. ОТ вимірювали як найменший об'єм нижче грудної клітини над пупком; ОС – як найбільший об'єм на рівні стегна.

Значення ОТ > 102 см для чоловіків, > 89 см для жінок (за АТР III – 2001) й значення індексу ОТ/ОС > 0,90 для чоловіків, > 0,85 для жінок є ознакою абдомінального ожиріння.

Визначення рівню загального холестерину (ЗХС) й ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» (фірма «Human», Німеччина) у сироватці крові, стабілізованою гепарином й ЕДТА. Хіломікрони ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) осаджували додаванням фосфорно-молібденової кислоти й хлориду магнія. Після центрифугування у супернатанті залишалися ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), яких встановлювалося за допомогою набору «Cholesterol Liquicolor». Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» («Human», Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою: $КА = (ЗХС - ЛПВЩ) : ЛПВЩ$ (ммоль/л); рівень ЛПДНЩ = $ТГ : 2,2 \times 0,45$ (ммоль/л); рівень ЛПНЩ (ммоль/л) = $ЗХС - (ЛПДНЩ + ЛПВЩ)$.

Рівень неоптерину визначали імуноферментними методиками на імуноферментному аналізаторі

«LabLine-90» (Австрія). Концентрацію неоптерину визначали з використанням набору фірми «ElisaKit» (Німеччина).

Статистична обробка результатів проведена за допомогою програмного пакету «Statistika» (StaSoftInc, США). Розраховувалися: середнє значення (M), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: M+m, σ, вірогідності й рівню достовірності (p). Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Пірсона (r).

Результати досліджень та їх обговорення. За результатами нашого дослідження рівень неоптерину у першій групі склав – 10,25±0,18 нмоль/л, а у другій групі 11,13 ± 0,43 нмоль/л, що було достовірно вище ніж у групі контролю (5,21±0,13 нмоль/л), це може свідчити про активацію процесів імунного запалення у хворих на стабільну стенокардію не залежно від наявності ожиріння (табл. 1).

В залежності від функціонального класу стабільної стенокардії хворі були поділені на підгрупи: 1 підгрупа – хворі на стабільну стенокардію II Ф. К. (n=67), 2 підгрупа- стабільна стенокардія III Ф. К. (n =23). Нами отримані наступні дані: у хворих першої підгрупи рівень неоптерину склав 9,92±0,15 нмоль/л, у той час як у хворих другої групи цей показник досягнув 12,41±0,34 нмоль/л, що на 20,1% вище ніж у першій. Також встановлено достовірне підвищення неоптерину у обох підгрупах (відповідно 9,92±0,15 нмоль/л; 12,41±0,34 нмоль/л) порівняно з контрольною групою (5,21 ±0,13 нмоль/л) (рис.), так, на тлі

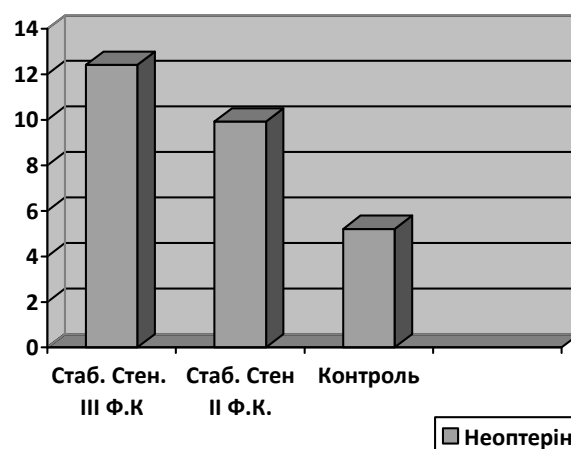


Рис. Динаміка неоптерину в залежності від функціонального класу стабільної стенокардії.

Таблиця 2

Динаміка неоптерину в залежності від ступеня ожиріння (M ± m)

Показники	ПМТ (n= 14)	Ожиріння 1 (n=30)	Ожиріння 2 (n= 13)	Ожиріння 3 (n=13)	Нормальна маса тіла (n=20)
Неоптерин, нмоль/л	10,28±0,51**	10,56±0,30**	10,87±0,53**	10,61±0,34**	9,90±0,31**

Примітка: **P> 0,05.

наростання ФК стабільної стенокардії відбувалося достовірно збільшення рівню неоптерину, тобто активація імунного запалення, що свідчить про збільшення атеросклеротичної бляшки та прогресування атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію. Отримані нами дані не суперечать результатам інших дослідників [4], та дозволяють розцінювати неоптерин, як маркер розвитку та прогресування атеросклерозу.

Враховуючи те, що обстежені нами хворі мали надлишкову вагу, то доцільним, на наш погляд, було проведення дослідження рівню неоптерину в залежності від ІМТ. З цього приводу хворі були розділені на наступні підгрупи: 1 підгрупа – хворі на стабільну стенокардію з підвищеною масою тіла (ПМТ) (ІМТ=28,2±2,1 кг/м²) (n=14), 2 – хворі на стабільну стенокардію з ожиріння 1 ступеня (ІМТ=30,1±1,0 кг/м²) (n=30), 3 – хворі на стабільну стенокардію з ожиріння 2 ступеня (ІМТ=35,7±1,9 кг/м²) (n=13) та 4 – хворі на стабільну стенокардію з ожиріння 3 ступеня (ІМТ=40,3±2,1 кг/м²) (n=13) (табл. 2)

В результаті проведених досліджень встановлено, що рівень неоптерину був у хворих на стабільну стенокардію та ожиріння 1 ступеня та ожиріння 2 (відповідно 10,56±0,30 нмоль/л; 10,87±0,53 нмоль/л) більше, ніж у хворих на ожиріння 3 ступеня та ПМТ (відповідно 10,61±0,34 нмоль/л; 10,28±0,51 нмоль/л) та контрольної групи, де цей показник склав 9,90±0,31 нмоль/л, але отримані дані не достовірні (p>0,05). Продемонстрована лише тенденція підвищення рівня неоптерину на тлі наростання ІМТ від ПМТ до ожиріння 2 ступеня, а далі, у хворих з ожирінням 3 ступеня, цей показник

знижувався, що свідчить про, те що неоптерин не асоціюється зі ступенем ожиріння.

При вивченні кореляційних зв'язків отримані наступні результати: прямі вірогідні кореляційні зв'язки спостерігались між неоптерином та функціональним класом стабільної стенокардії (r=0,46; P<0,05); неоптерином та КА (r=0,48; P<0,05); неоптерином та ТГ (r=0,52; P< 0,05); неоптерином та ЛПДНЩ (r=0,45; P< 0,05); ожирінням та ТГ (r=0,51; P<0,05); ожирінням та КА (r=0,48; P< 0,05); ожирінням та ЛПДНЩ (r=0,44; P<0,05) зворотні кореляційні зв'язок спостерігався між неоптерином та ЛПВЩ (r=-0,46; P<0,05); ожирінням та ЛПВЩ (r=- 0,56; P<0,05) [3]. Між неоптерином та ожирінням (r=0,16; P>0,05) вірогідних кореляційних зв'язків виявлено не було. Отримані нам зв'язки підтверджують патогенетичне значення неоптерину та ожиріння у хворих на стабільну стенокардію у прогресуванні та формуванні атеросклеротичної бляшки.

Висновки.

1. Рівень неоптерину у хворих на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням на 8% менше ніж у хворих без ожиріння, та на 49% вище ніж у контрольної групи, це свідчить про активацію процесів імунного запалення у хворих на стабільну стенокардію не залежно від наявності ожиріння.

2. На підставі отриманих кореляційних зв'язків підтверджено роль неоптерину та ожиріння у формуванні атеросклеротичної бляшки у хворих на стабільну стенокардію.

Перспективи подальших досліджень. Більш детальне вивчення ролі неоптерину у прогресуванні атеросклерозу дозволить спрогнозувати ризик розвитку ускладнень ішемічної хвороби серця.

Література

1. Кравчук П. Г. Оцінка інсулінорезистентності, стану вуглеводного та ліпідного обмінів у хворих на цукровий діабет 2 типу а артеріальну гіпертензію з позиції кардіоваскулярного ризику / П. Г. Кравчук, О. І. Кадикова // Проблеми ендокринної патології. – 2012. – №2. – С. 48-52.
2. Лутай М. І. Маркери імунного запалення у хворих на стабільну стенокардію / М. І. Лутай, Т. І. Гавриленко, О. М. Корніліна // Одес. мед. журн. – 2001. – № 3 (65). – С. 73-75.
3. Насонов Е. Л. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы / Е. Л. Насонов // Рус. мед. журн. – 2001. – Т. 9, № 12. – С. 36-38
4. Свиридов Е. А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е. А. Свиридов, Т. А. Телегина // Успехи биологической химии. – 2005. – Т. 45. – С. 355-390.
5. Fox K. Guidelines of management of stable angina pectoris: executive summary / K. Fox, M. A. Garsia, D. Ardissin [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 1341-1381
6. Hackam D. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. A critical review of the evidence / D. Hackam, S. S. Anand // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 932-940.
7. Rossi E. Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease: predictive role of C-reactive protein / E. Rossi, L. M. Biasucci, F. Citterio [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 800-803.
8. Yarnell J. Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies / J. Yarnell, C. C. Patterson, P. M. Sweetnam, G. D. O. Lowe // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1049-1056.

9. Wilson P. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: Ability of Inflammatory Markers to Predict Disease in Asymptomatic Patients: A Background Paper / P. Wilson // Circulation. – 2004. – Vol. 1, № 10. – P. 568–571.
10. Zouridakis E. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris / E. Zouridakis, P. Avanzas [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 1747–1753.
11. Zebrack J. S. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina / J. S. Zebrack, J. B. Muhlestein, B. D. Horne [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 632 – 637.

УДК 616. 12-009. 72-056. 52:[616. 13-004. 6-092:612. 017. 1]-074

ЗНАЧЕННЯ НЕОПТЕРИНУ У ФОРМУВАННІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Габісонія Т. Н.

Резюме. Нами було обстежено 90 хворих на стабільну стенокардію II – III функціонального класу. Метою дослідження було з'ясувати роль неоптерину у розвитку атеросклерозу у хворих на стабільну стенокардію та ожиріння. Встановлено, що рівень неоптерину у хворих на стабільну стенокардію з супутнім ожирінням на 8% менше ніж у хворих без ожиріння, та на 49% вище ніж у контрольної групи, це свідчить про активацію процесів імунного запалення у хворих на стабільну стенокардію не залежно від наявності ожиріння.

Ключові слова: неоптерин, стабільна стенокардія, ожиріння.

УДК 616. 12-009. 72-056. 52:[616. 13-004. 6-092:612. 017. 1]-074

ЗНАЧЕНИЕ НЕОПТЕРИНА В ФОРМИРОВАНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

Габисония Т. Н.

Резюме. Нами было обследовано 90 больных со стабильной стенокардией II – III функционального класса. Целью исследования было изучить роль неоптерина в развитии атеросклероза у больных стабильной стенокардией и ожирением. Установлено, что уровень неоптерина у больных стабильной стенокардией с сопутствующим ожирением на 8% меньше чем у больных без ожирения, и на 49% выше, чем у контрольной группы – это свидетельствует об активации процессов иммунного воспаления у больных стабильной стенокардией не в зависимости от наличия ожирения.

Ключевые слова: неоптерин, стабильная стенокардия, ожирение.

UDC 616. 12-009. 72-056. 52:[616. 13-004. 6-092:612. 017. 1]-074

The Value of Neopterin in Atherosclerosis Formation in Patients with Stable Angina and Concomitant Obesity

Gabisonia T.

Summary. We were examined 90 patients with stable angina II – III functional class. The aim of the study was to investigate the role of neopterin in the development of atherosclerosis in patients with stable angina and obesity. The level of neopterin in patients with stable angina pectoris associated with obesity on 8% less than in patients without obesity, and on 49% higher than in the control group – it showed the activation of immune inflammation in patients with stable angina pectoris is not, depending on the availability of obesity.

Key words: neopterin, angina stable, obesity.

Стаття надійшла 25. 02. 2013 р.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.