

Клінічна медицина

УДК 616 – 018.2 616. 12.008.46

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ОБМІНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Я. Л. Ванджура

*Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра
внутрішньої медицини №2; 76000, м. Івано-Франківськ, вул.Галицька, 2;
тел. +380 (342) 78-41-94, e-mail ifntmu@ifntmu.edu.ua*

В статті наведена порівняльна характеристика щодо функціонального стану сполучнотканинного матриксу та гемодинамічних показників міокарда у хворих на артеріальну гіпертензію без супутньої ішемічної хвороби серця та у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного інфаркту міокарда.

Встановлено, що при поєднанні у хворих артеріальної гіпертензії та інфаркту міокарда, ще більшим чином стають вираженими порушення деструктивно-синтетичних процесів сполучної тканини та посилюється негативний вплив на основні функціональні та структурні характеристики серця.

***Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, обмін сполучної тканини.*

Вступ. Значна розповсюдженість артеріальної гіпертензії (АГ) залишається провідною медико-соціальною проблемою, яка привертає увагу інтерністів в усьому світі. АГ – найбільш поширене неінфекційне захворювання на Землі, що значним чином визначає високу смертність осіб працездатного віку та інвалідність від серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань [5]. За даними ряду авторів, в структурі смертності від серцево-судинних захворювань провідне місце займають ішемічна хвороба серця (ІХС) і мозковий інсульт, які, як правило, розвиваються на фоні АГ, оскільки високий артеріальний тиск підвищує ризик смерті від ІХС в 3 рази, а від інсульту – в 6 разів [12].

Враховуючи той факт, що в основі формування морфофункціональних змін міокарда та судинного русла лежить порушення внутріклітинного енергетичного обміну, обумовлене його гіпоксією внаслідок порушення коронарного кровотоку, використання препаратів гемодинамічної дії (бетаадреноблокаторів, антагоністів кальцію, нітратів) повинно повною мірою забезпечити оптимізацію співвідношення між потребами серцевого м'язу в кисні і його доставкою [8]. Однак, як показують результати ряду досліджень, дані препарати не завжди ефективно контролюють симптоми захворювання, навіть при використанні їх в раціональних комбінаціях. Ймовірно, це зв'язано з тим, що можливості терапії обмежені умовами функціонування міокарда при ішемії, наявністю інших адаптаційних і дезадаптаційних процесів, які суттєво впливають на кардіоміоцити і міокард в цілому [1, 3, 6].

Зокрема, як відомо, навантаження на серцево-судинну систему, викликане підвищенням артеріального тиску (АТ), призводить до ремоделювання серця та судин, яке, в свою чергу, поглиблює патологію і визначає характер перебігу і клінічних проявів АГ та ІХС [9]. Сучасні дані про патофізіологічні механізми виникнення і прогресування АГ вказують на важливе значення в цих процесах дисфункції ендотелію [10]. Не менш важливими, особливо у хворих, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ), є проліферативні процеси та диференціація клітин, що істотно впливають на структуру та пружноеластичні властивості як артеріальних судин, так і сполучнотканинного матриксу міокарда [2, 4, 11]. Вказані чинники сприяють функціональним змінам лівого шлуночка серця, в першу чергу гемодинамічного плану [7].

Незважаючи на численність досліджень з вивчення ряду вищезгаданих питань, багато з них потребують уточнення. Більше того, встановлення нових патогенетичних чинників перебігу АГ та ІХС, сприятимуть пошуку ефективних діагностичних та лікувальних підходів.

Метою нашого дослідження було вивчення особливостей сполучнотканинного метаболізму та їх взаємозв'язку з гемодинамічними характеристиками міокарда у хворих на АГ з та без ІХС.

Матеріали і методи дослідження.

В дослідження було включено 160 хворих на АГ та 15 здорових осіб. Вік пацієнтів становив в середньому ($53,8 \pm 1,2$) роки. Всі хворі на АГ були поділені на дві групи: 1 група (100 осіб) – хворі на АГ без супутньої ІХС, 2 група (60 осіб) – хворі на АГ із супутньою ІХС. В якості клінічної моделі ІХС служив інфаркт міокарда (ІМ). Тому у всіх хворих, які були віднесені до 2 групи, діагностовано нещодавно перенесений Q-або QS-ІМ, що виник на фоні АГ.

Метаболізм сполучнотканинного матриксу вивчали за вмістом в сироватці крові вільного та зв'язаного оксипроліну, глікозаміногліканів, антитіл до атипічних колагенів (Ig M та Ig G).

Вміст в сироватці крові вільного та зв'язаного оксипроліну визначали за методом Крель А.А, Фурцевої А.Н., Stegemann H. і Stalder K. в модифікації Утевської Л.А. через колориметрування на ФЕК.

Для визначення рівнів глікозаміногліканів користувалися біохімічним методом аніонобмінної хроматографії на DEAE-целюлозі.

Кількісне імуноферментне визначення Ig M та Ig G проводили за допомогою набору реагентів фірми ЗАО “Вектор-Бест”.

Процеси ремоделювання лівого шлуночка та його скоротливість характеризували показниками ехокардіографії, які вивчали на ехокардіографії “SONOACE-4800” (“Medison”, Korea), аналізуючи об'ємні, метричні показники, величину фракції викиду.

Всі отримані дані підлягали статистичній обробці за допомогою пакету “Excel”.

Результати та їх обговорення.

Аналізуючи показники обміну в сполучній тканині відмічено, що, як у хворих на АГ, так і у пацієнтів з перенесеним ІМ, має місце низка змін, що вказують, з одного боку, на активацію колагенового синтезу, а з іншого – на включення механізмів, які стримують утворення небажаних “жорстких” типів колагенів (таблиця).

Так, рівень у крові хворих на АГ вільного оксипроліну вірогідно перевищував його значення у здорових ($p < 0,05$), а при поєднанні АГ та перенесеного ІМ, був найвищим – $(14,5 \pm 0,39)$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Аналогічні зміни констатовано і за концентрацією в крові зв'язаного оксипроліну: $(9,35 \pm 0,37)$ мкмоль/л у хворих на АГ і $(10,05 \pm 0,39)$ мкмоль/л у хворих на АГ з ІМ, проти $(8,48 \pm 0,18)$ мкмоль/л у здорових ($p < 0,05$). В той же час, якщо рівень вільного оксипроліну у хворих на АГ у відновному періоді після ІМ був вірогідно вищим, ніж у осіб на АГ без супутньої ІХС, то показники зв'язаного оксипроліну суттєво не відрізнялись ($p > 0,5$). Високі рівні в крові хворих на АГ, які перенесли ІМ, вільного оксипроліну, з одного боку, свідчить про схильність до постійного напруження колагеносинтезуючих процесів при АГ, а з іншого – про активацію у відновному періоді після ІМ власне синтезу колагену.

Описані закономірності констатовані і за змінами іншого маркера – глікозаміногліканів. Їх рівень у крові хворих на АГ з ІМ становив $(0,221 \pm 0,004)$ г/л, що було вірогідно вищим, ніж у здорових ($p < 0,001$) і навіть, ніж у хворих на АГ без супутньої ІХС ($p < 0,01$).

При цьому, відмічено зростання рівня антитіл до атипічних колагенів. Так, рівень Ig M, складаючи в нормі $(0,44 \pm 0,15)$ нг/мл, у хворих на АГ був втричі вищим ($p < 0,001$), а при поєднанні АГ та ІМ – найвищим ($p < 0,001$).

Вміст у крові Ig G, як одного з маркерів антитіл до атипічних колагенів, у хворих на АГ теж був вірогідно вищим рівня здорових ($p < 0,01$). З іншого боку, підвищені значення Ig G у хворих на АГ і у осіб з ІМ вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$). Хоча відмічена тенденція до вищих

значень Ig G у хворих на АГ з ІМ, відповідно $(6,25 \pm 0,57)$ нг/мл і $(8,00 \pm 0,69)$ нг/мл. Необхідно врахувати те, що у даному випадку Ig M можна вважати раннім маркером активації синтезу “жорстких” колагенів, а Ig G свідчить про більш віддалені зміни в колагеновому синтезі. З цих позицій, для встановлення своєрідних змін у сполучній тканині у відновному періоді після ІМ на фоні АГ, найбільш інформативним є рівень в крові вільного оксипроліну, глікозаміногліканів та антитіл до атипічних колагенів, зокрема Ig M.

Таблиця. Показники колагеносинтезуючої функцій у хворих на артеріальну гіпертензію та перенесений інфаркт міокарда ($M \pm m$)

Показник, одиниці виміру	Здорові (n=7)	Хворі з АГ (n=28)	Хворі з АГ і ІМ (n=26)
Оксипролін вільний, мкмоль/л	$11,74 \pm 0,26$	$12,50 \pm 0,20$	$14,50 \pm 0,39$
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,001$
			$p_2 < 0,001$
Оксипролін зв'язаний, мкмоль/л	$8,48 \pm 0,18$	$9,35 \pm 0,37$	$10,05 \pm 0,39$
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,01$
			$p_2 > 0,5$
Глікозаміноглікани, г/л	$0,091 \pm 0,009$	$0,203 \pm 0,003$	$0,221 \pm 0,004$
		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$
			$p_2 < 0,01$
Антитіла до атипічних колагенів (Ig M), нг/мл	$0,44 \pm 0,15$	$1,46 \pm 0,08$	$2,00 \pm 0,15$
		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$
			$p_2 < 0,01$
Антитіла до атипічних колагенів (Ig G), нг/мл	$2,57 \pm 0,84$	$6,25 \pm 0,57$	$8,00 \pm 0,69$
		$p_1 < 0,01$	$p_1 < 0,001$
			$p_2 > 0,05$
Примітка. Вказана вірогідність різниці показників: p_1 – у порівнянні зі здоровими; p_2 – у порівнянні з хворими на АГ.			

Таким чином, активація колагенового синтезу, з одного боку, спрямована на забезпечення формування сполучнотканинної матриці серця, яка адекватна змінам маси міокарда лівого шлуночка (при АГ) та повноцінного рубцювання в зоні некрозу міокарда (після ІМ), а з іншого – сприяє схильності до синтезу атипічних колагенів (більше у хворих після ІМ). Останні сприяють не лише підвищенню “жорсткості” лівого шлуночка, але й провокують його патологічне ремоделювання.

Такі зміни метаболізму сполучнотканинного матриксу знайшли своє відображення при оцінці гемодинамічних показників за даними ехокардіографії. Результати показали, що найбільш суттєве зниження скоротливості лівого шлуночка (ЛШ) властиве поєднаній патології.

Власне у хворих з АГ, які перенесли ІМ, показник фракції викиду був найнижчим – $(50,08 \pm 0,64)\%$ ($p < 0,001$). Доволі низьким він був і у хворих на АГ – $(54,77 \pm 0,55)\%$. Однак у хворих з перенесеним ІМ зниження серцевого викиду було обумовлене, по-перше, вираженою дилатацією порожнини ЛШ і по-друге – власне зниженням його скоротливості. Величина кінцевого діастолічного об'єму у даного контингенту хворих склала $(174,67 \pm 3,45)$ мл, проти $(139,01 \pm 1,76)$ мл ($p < 0,001$) у хворих на АГ без ІХС і $(110,60 \pm 2,60)$ мл у здорових.

Важливим є те, що у хворих з поєднаною патологією динаміка товщини стінок ЛШ мала спрямування до стоншення. Можна вважати, що встановлені зміни колагенового синтезу обумовлюють важливий внесок власне у поглиблення ендотеліальної дисфункції і, відповідно, ремоделювання ЛШ після ІМ, який виник на фоні АГ.

Висновки.

1. У хворих на АГ мають місце зміни колагеносинтезуючих процесів із схильністю до активації синтезу атипічних колагенів.

2. Порушення метаболізму сполучнотканинного матриксу ще більш виражене у пацієнтів із АГ, що поєднується з ІМ і поглиблює патологічне ремоделювання ЛШ.

Встановлені закономірності відкривають перспективу стосовно пошуку нових ефективних засобів медикаментозної корекції синтезу колагену, що сприятиме підвищенню ефективності відновного лікування хворих на АГ, які перенесли ІМ.

Література

1. Гипертрофия миокарда и функция левого желудочка больных ишемической болезнью сердца с наличием или отсутствием артериальной гипертензии / А.Т.Белоножко, Г.В.Яновский, А.П.Степаненко, С.И.Минаренко // Профілактика та лікування артеріальної гіпертензії в Україні в рамках реалізації Національної програми: Матеріали Української науково-практичної конференції. – Київ, 2001. – С. 26.
2. Вакалюк І.П. Постінфарктне серце: особливості клініки, перебігу та лікування / І.П.Вакалюк. – Івано-Франківськ: Сітек, 2002. – 136 с.
3. Гордеев И.Г. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации / И.Г.Гордеев, Е.Е.Лучинкина, В.А.Люсов // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №1. – С. 31-37.
4. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца / В.И.Капелько // Кардиология. – 2000. – №9. – С. 78-88.

5. Коваленко В.М. Настанова з кардіології / В.М.Коваленко. – Київ: МОРІОН, 2009. – 1368 с.
6. Нейрогуморальные нарушения и методы их коррекции у больных, перенесших инфаркт миокарда / В.А.Кокорин, Н.А.Волов, А.В.Дударева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №1. – С. 62-68.
7. Михин В.П. Роль кардиоцитопротекторов в терапии хронической сердечной недостаточности ишемического генеза / В.П.Михин, В.В.Савельева // Российский кардиологический журнал. – 2009. – №1. – С. 49-56.
8. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-те вид., випр. і доп. ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» / Є.П.Свищенко, А.Е.Багрій, Л.М.Єна та ін. – Київ, 2008. – 55 с.
9. Ремоделирование левого желудочка и прогноз течения ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от наличия артериальной гипертензии / И.К.Следзевская, Л.Н.Бабий, С.Ю.Савицкий и др. // Укр. кардіологічний журнал. – 2002. – №2. – С. 14-17.
10. Соловьев А.И. Метаморфозы в «семействе» оксида азота. От зарождения жизни на земле до апоптоза и регуляции клеточных функций и коммуникаций / А.И.Соловьев // Диагностика та лікування. – 2003. – №3. – С. 8-14.
11. Relationship between biomarkers of oxidized low-density lipoprotein, statin therapy, quantitative coronary angiography, and atheroma: volume observations from the REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) study / S.H.Choi, A.Chae, E.Miller et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – 52(1): 24-32.
12. Europsko druintvo za hipertenziju, Europsko kardiologno druintvo. 2007. Smjernice za dijagnosticiranje i lije Eenje arterijske hipertenzije: cjeloviti tekst (hrvatsko izdanje) // Hineka. – 2007. – 8(20/21 Suppl. 1). – 1-83.

**COMPERATION CHARACTERISTICS OF CONNECTIVE TISSUE
TURNOVER AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS
OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ARTERIAL
HYPERTENSION AND ISCHEAMIC HEART DISEASE**

Y. L. Vandzhura

*Ivano-Frankivsk national medical university; Department of internal medicine №2; 76000, Ivano-Frankivsk, Galizka str. 2;
ph. +380(3422) 78-41-94; e-mail ifnmu@ifnmu.edu.ua*

Comparative data regarding functional state of connective tissue matrix and hemodynamic values of myocardium in patients with arterial hypertension without concomitant ischemic heart disease and those after myocardial infarction are highlighted in the article.

It was revealed that combination of arterial hypertension and myocardial infarction debilitates endothelial dysfunction, destructive-synthesizing processes disorders of connective tissue and worsens main functional and structural characteristics of heart.

Key words: *arterial hypertension, myocardial infarction, endothelial dysfunction, connective tissue turnover.*