

УДК 615.37:616-002:612.015:576.858:616.37:547.915.5:612.11:616.132.2-008.64

І.А. Вознюк, К.В. Писторак, С.А. Семененко
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

ПРОГНОСТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНІВ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ І ФАКТОРА ВІЛЛЕБРАНДА ПРИ ОЦІНЦІ РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Основним ланцюгом, що пов'язує запалення і підвищення ризику виникнення серцево-судинних захворювань, є дисфункція ендотелію. Результати експериментальних і клінічних досліджень останніх років підтвердили концепцію про взаємозв'язок між ендотеліальною дисфункцією та розвитком і прогресуванням ішемічної хвороби скрця. Дисфункція ендотелію (ДЕ), активація процесів запалення і оксидантного стресу, поряд з ремоделюванням крупних артерій і гіпертрофією міокарду лівого шлуночку, асоціюються з розвитком несприятливих кардіоваскулярних подій і негативним прогнозом у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями взагалі, та з ішемічною хворобою серця, зокрема.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, фактор Віллебранда, ендотеліальна дисфункція.

Робота є фрагментом НДР "Порушення вазорегулюючої функції ендотелію і показників гемодинаміки та їх корекція у хворих із захворюваннями серцево-судинної системи" (№ держреєстрації 010V005288).

Ендотеліоцити в стані спокою підтримують гомеостаз тканин і крові, вони виробляють клітинно-зв'язані молекули, котрі попереджають згортання крові, активують фібриноліз і пригнічують запалення, перетворюючи ендотелій на неадгезивну поверхню. Під дією запальних медіаторів ендотеліоцити переходять в активний стан, втрачають антиадгезивні і протизапальні властивості, створюють протромбогенну поверхню, сприяючи прогресуванню запалення, продукуючи молекули адгезії, ІЛ-6.

Функціональний стан ендотелію визначає не лише кровопостачання міокарду, але і відіграє важливу роль в розвитку і прогресуванні кардіальної патології не лише на рівні коронарних судин, але і на органному рівні [1, 10, 9]. Важливу роль в регуляції процесів внутрішньосудинної коагуляції при ССЗ відіграє фактор Віллебранда, а підвищення його активності може слугувати фактором ризику тромбоутворення, що в свою чергу призводить до дестабілізації захворювань СС системи [10]. Зв'язок підвищення концентрації ФВ в крові зі ступенем враження судинного ендотелію був доказаний в ряді модельних експериментів у щурів при ендотоксемії і механічному пошкодженні ендотелію [5, 6, 8].

ФВ синтезується ендотеліальними клітинами і циркулює в плазмі крові в концентрації близько 10 пг/мл. Найбільш суттєва роль ФВ – функція посередника в судинно-тромбоцитарній взаємодії на етапах адгезії, агрегації тромбоцитів [3, 4]. В цих реакціях ФВ виконує роль мосту між субендотеліальними структурами пошкодженої судинної стінки і тромбоцитами, а також між окремими тромбоцитами. Дані про значущість чинника Віллебранда в патогенезі атеросклерозу і виникненні його ускладнень суперечливі і неоднорідні.

Метою дослідження було визначення прогностичної значущості підвищення рівня маркерів запалення в крові при оцінці ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС).

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 117 хворих на ІХС віком від 30 до 70 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М. І. Пирогова. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю. Із загальної кількості хворих було 63 чоловіки віком від 30 до 70 років – середній вік $58,3 \pm 1,5$ років та 54 жінки віком від 40 до 70 років - середній вік $57,3 \pm 2,2$ років. Значна частина обстежених була працездатного віку. Середній вік всіх обстежених хворих склав $56,52 \pm 4,47$ роки. Після верифікації діагнозу комплексом клінічних та інструментальних методів дослідження було встановлено, що у 84 хворих спостерігали поєднання ІХС з ГХ ІІ-ІІІ (71,8%). Діагноз ІХС виставлявся відповідно до Рекомендацій Європейського Товариства кардіологів (2006). Перелік діагностичних досліджень складав: оцінку синдрому стенокардії, підтвердженого документально перенесеного ГІМ, ЕКГ в спокої та при добовому моніторингу, при відсутності протипоказів – велоергометрію, за показами – Ехо-КГ. Критерії включення в дослідження: хворі з верифікованими діагнозами ІХС, чоловіки та жінки у віці 30-70 років.

Критерії виключення з дослідження: хворі з захворюваннями, що викликають вторинні дисліпідемії, порушення ліпідного спектру крові, а саме – цукровий діабет, гіпотиреоз, нефротичний синдром, холестаза, медикаментозні гіперліпідемії (діуретики, контрацептиви, гормональні препарати); хворі за віком старше 70 років; хворі з хронічним алкоголізмом; хворі з захворюваннями нирок і печінки з порушенням їх функцій; хворі зі значними порушеннями серцевої діяльності – хронічною серцевою недостатністю ІІ-ІІІ стадії, персистуючими або постійними аритміями серця. Таким чином, обстежені хворі на ІХС склали контингент хворих відповідній задачі дослідження.

Результати досліджень та їх обговорення. В залежності від особливостей перебігу захворювання всі обстежені хворі були розподілені на 4 групи: хворі на стабільну стенокардію напруги ІІ ФК (21 пацієнт), хворі на стабільну стенокардію напруги ІІІ ФК (54), хворі з ГКС (нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда без зубця Q) – 30 пацієнтів і 12 хворих з безбольовою формою ІХС, дифузним кардіосклерозом .

Функціональний клас стабільної стенокардії встановлювали у відповідності з класифікацією, запропонованою Канадським кардіологічним товариством (1976), в модифікації ВКНЦ АМН СРСР (1984).

Середній вік хворих на стабільну стенокардію II ФК (n=21) склав 47,2±1,0 рік, на стенокардію III ФК - 56,3±2,8 років, при безбольовій формі ІХС – 60,0±2,6 років, при гострому коронарному синдромі середній вік хворих склав 58,9±4,1 роки.

Дослідженнями останніх років встановлена значущість маркерів активації місцевих і системних механізмів запалення, разом з «класичними» чинниками ризику, такими як вік, чоловіча стать, куріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, у виникненні і прогресуванні атеросклерозу і його ускладнень [7;12]. Оскільки процес запалення грає певну роль в розвитку атеросклерозу, підвищення рівня циркулюючих в крові маркерів запалення може указувати на ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) як в загальній популяції, так і у хворих на ІХС [6, 11]. У недавно опублікованій сумісній заяві Центрів по контролю і профілактиці захворювань США і Американської асоціації серця пропонується визначити рівень С-реактивного білка (СРБ) як додатковий чинник ризику розвитку ІХС [2, 8, 10]. Проте в цьому ж документі відмічено, що епідеміологічні дані, що свідчать про доцільність такого підходу, не завжди однозначні; тому для отримання достовірнішої інформації необхідно проводити подальші дослідження.

Для оцінки загальної смертності і частоти розвитку важких серцево-судинних захворювань і їх ускладнень здійснювалося ретельне спостереження за всіма учасниками протягом 2,5-3-х років. З людини вибули з дослідження у зв'язку із зміною місця проживання через 24, 36 і 45 днів від початку спостереження. У аналіз включені 114 чоловік, повнота спостереження склала 97,4%.

Залежно від характеру перебігу захворювання обстежувані пацієнти були розподілені на 2 групи. Основну групу склали 26 пацієнтів, у 22 з яких за період з моменту включення в дослідження до його завершення був зареєстрований нефатальний інфаркт міокарду (ІМ) або нестабільна стенокардія, що зажадали госпіталізації, у 4-х - смерть від ІХС. Групу порівняння склали 88 хворих ІХС відповідного віку і статі, які до кінця дослідження були живі, не перенесли ІМ і/або не були госпіталізовані з приводу погіршення стану, пов'язаного з прогресуванням ІХС.

При розрахунку відносного ризику (ВР) розвитку ускладнень ІХС враховувалися вік, куріння, індекс маси тіла (ІМТ), рівень глюкози, загального холестерину і холестерину фракцій ЛПП, тригліцеридів і маркерів запалення – ШОЕ, рівня СРБ і фактора Віллебранда в крові. Після цього визначали, наскільки додаткове визначення рівня маркерів запалення підвищувало прогностичну цінність виявлення традиційних чинників ризику розвитку ІХС. Порівняння між групами були зроблені з допомогою регресійного аналізу (програмне забезпечення Statistika, версія 6). Співвідношення шансів були послідовно скоректовані для наступних змінних: вік, стать, куріння, АТ, рівень загального холестерину, рівень тригліцеридів, індекс маси тіла (ІМТ), наявність або відсутності цукрового діабету і концентрація маркерів запалення. Вивчалось, чи збільшувало послідовне додавання маркерів запальної реакції прогнозує значення головних традиційних коронарних чинників ризику [13, 7, 4]. Співвідношення шансів подані з 95 процентними довірчими інтервалами.

Відмічені статистично значущі відмінності в частоті виявлення і вираженості деяких відомих чинників ризику розвитку ІХС між основною групою і групою порівняння (табл. 1). Так в основній групі значно частіше, ніж в групі порівняння, було виявлено підвищення вмісту глюкози, зниження вмісту ЛПВЩ, збільшення індексу атерогенності, артеріальна гіпертензія, збільшення індексу маси тіла (ІМТ), в той же час частота паління і гіперхолестеринемії істотно не розрізнялися в обох групах обстежених. Відмічені достовірні відмінності у величині ШОЕ, рівня СРБ і фактору Віллебранда.

Таблиця 1

Частота факторів ризику несприятливого перебігу ІХС

Чинники ризику	Основна група (n=26)		Група порівняння (n=88)		P
	n	%	N	%	
Куріння	15	75	48	71,6	>0,05
ІМТ ≥0,30	12	60	27	40,3	<0,05
↑рівня глюкози крові	9	45	14	20,9	<0,05
↑ АТ	14	70	38	56,7	<0,05
↑ рівня ЗХС	11	55	33	49,2	>0,05
↑рівня ТГ	8	40	25	37,3	>0,05
↓ рівня ХС ЛПВЩ	14	70	35	52,2	<0,05
↑ ІА	16	80	36	53,7	<0,05
↑ ШОЕ	7	35	13	19,4	<0,05
↑ рівня СРБ	15	75	19	28,3	<0,05
↑рівня фактора Віллебранда	9	45	16	23,9	<0,05

При співставленні рівня СРБ з рівнем фактора Віллебранда і ШОЕ коефіцієнт кореляції склав 0,38 і 0,24 відповідно, а при порівнянні ШОЕ і фактора Віллебранда - 0,22 (p<0,05 для всіх порівнянь). Вищий рівень СРБ був статистично значущо пов'язаний з палінням, підвищеним ІМТ, а також з підвищеним рівнем тригліцеридів в крові (p<0,01 для всіх чинників), вищі значення ШОЕ - із збільшенням віку, зниженим рівнем гемоглобіну, підвищеним рівнем сечової кислоти в сироватці крові, палінням (p<0,01 для всіх чинників), а вищий рівень чинника Віллебранда - із збільшенням віку і палінням (p<0,01 для обох чинників).

При оцінці ризику розвитку серцевої смерті, фатального і нефатального ІМ у хворих ІХС основної і контрольної груп з рівнями СРБ, що перевищують референтні значення (0,78-2,0 мг/л), відношення шансів (ВШ) складо 1,92 при 95% ДІ (1,68 - 2,18), а після внесення коректив на паління, інші відомі чинники ризику і соціально-економічний статус стандартизоване ВШ виявилось дещо нижчим - 1,65 при 95% ДІ (1,45- 1,85). Це дає підставу вважати, що високий рівень СРБ під час госпіталізації (> 3,0 мг/л) свідчив про несприятливий прогноз, переважно у хворих з нестабільною стенокардією.

При порівнянні учасників основної і контрольної груп з рівнями ШОЕ, відповідними верхньому і нижньому квартилю значень (>10 і <4 мм за одну годину вимірювання), стандартизоване ВШ несприятливого перебігу ІХС складо 1,30 при 95% ДІ від 1,13 до 1,51, а при порівнянні пацієнтів з рівнями фактора Віллебранда, відповідними верхньому і нижньому квартилям значень ВШ дорівнювало 1,5 (при 95% ДІ від 1,1 до 2,0). Проведене зіставлення впливу на перебіг ІХС чинників ризику з послідовним збільшенням їх кількості (табл. 2) виявило додаткове зростання відносного ризику несприятливого перебігу захворювання при включенні в прогноз маркерів запальної реакції.

Таблиця 2

Додатковий вплив маркерів запалення на ризик несприятливого перебігу ІХС

Маркери запалення (норма)	Відношення шансів		
	Вік, стать	Вік, стать + традиційні чинники ризику ІХС	Вік, стать+ традиційні ФР ІХС+підвищення запалення маркерів
СРБ	1,92 (1,68-2,18)	1,45 (1,25-1,69)	1,42 (1,18-1,62)
ШОЕ	1,64(1,44-1,87)	1,31 (1,13-1,51)	1,18 (1,0-1,38)
Фактор Віллебранда	1,23 (1,09)	1,12 (0,98-1,29)	1,09 (0,98-1,26)

Наявність таких відомих чинників ризику, як паління, гіперліпідемія, артеріальна гіпертонія і підвищення ІМТ, не робило статистично значущого впливу на взаємозв'язок між рівнем СРБ і ризиком несприятливого перебігу ІХС, що дає підставу вважати, що збільшення змісту СРБ в сироватці крові хворих на ІХС є незалежним предиктором можливого загострення процесу і розвитку серцево-судинних подій. Аналогічні дані були одержані і у ряді інших досліджень. Так, в дослідженні MONIKA показано, що у здорових осіб з початково підвищеним рівнем СРБ при спостереженні протягом 8 років частота розвитку ІХС була достовірно більшою, ніж в групі осіб з початковими нормальними величинами цього показника. У іншому дослідженні (Physicians' Health Study) встановлено, що пацієнти з ІХС з високим рівнем СРБ мають в 2,9 разу більший ризик розвитку інфаркту міокарду та інсульту в порівнянні з пацієнтами з нормальним рівнем СРБ [5, 9].

Дослідження змісту СРБ в динаміці (через місяць, 3 місяці і кожні 6 місяців в процесі подальшого спостереження) показало, що, не дивлячись на стабілізацію і купування клінічної симптоматики, достатньо часто зберігається запальний процес, про що свідчила підвищена концентрація СРБ в сироватці крові через 3 міс. після виписки із стаціонару у 22 хворих (25,3%). Звертає на себе увагу той факт, що в групі хворих з подальшим несприятливим результатом частота підвищення рівня СРБ була достовірно більшою (75% проти 28,3% в групі із сприятливим прогнозом, $p < 0,05$). Персистуюче підвищення концентрації СРБ після епізоду нестабільної стенокардії асоціювалося з повторною госпіталізацією з приводу рецидиву захворювання та/або розвитком важких ускладнень. Прогностична значущість збільшення вмісту в крові фактора Віллебранда у хворих на ІХС була дещо меншою, ніж значущість рівня СРБ. Звертає увагу той факт, що в групі пацієнтів, з фатальним і нефатальним інфарктом міокарду ступень збільшення чинника Віллебранда був значно більшою, ніж в групі пацієнтів з ІХС з неускладненим перебігом.

Література

1. Caliginri G., Liuzzo G., Biasucci L. M. et al. Immune system activation follows inflammation in unstable angina: pathogenetic implications.- Amer. Coll. Cardiol.- 1998.- Vol. 32.- P. 1295- 1304
2. Danesh J., Wincup P., Walker M. et al. Low- grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analysis.- Brit. Med. J.- 2000.- Vol. 321.- P. 199- 204.
3. Danesh J., Collins R., Appleby P. et al. Association of fibrinogen, C- reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease: meta- analyses of prospective studies.- JAMA. – 1998.- Vol. 279.- P. 1477- 1482.
4. de Goma Emil. Клиническое значение холестерина липопротеинов высокой плотности у пациентов с низким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности / Emil deGoma, Nicholas J.Leeper, Paul A.Heidenreich.// Journal of the American College of Cardiology. – 2008.- Vol.51.
5. De Winter R.J., Koch K. T., van Staalen J. P. et al. C- reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty.- Amer. J. Med.- 2003.- Vol. 115.- #2.- P. 85- 90.
6. Yudkin J. S., Stehouwer C. D.A., Emeis J. J. et al. C – reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance and endothelial dysfunction- a potential role for cytokines originating from adipose tissue?- Artheroscler. Thromb. Vasc. Biol.- 2006.- Vol. 19.-P. 97.
7. Лутаї М.І. Атеросклероз: сучасний вигляд на патогенез / М.І.Лутаї // Український кардіологічний журнал. – 2004. - №1. – С.22-34.
8. Лутаї М. І. Взаємозв'язок фактора Віллебранда з судинодвигальною функцією ендотелію у хворих з різною ступенню вираженості атеросклерозу венечних артерій / М.І.Лутаї, І.П.Голикова, С.І.Деяк [і др.] // Український кардіологічний журнал.- 2003.-№ 6.- С.13- 17.

9. Малая Л.Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы: [монография]/ Л.Т.Малая, А.Н.Корж, Л.Б.Балковая. – Х.: Торсинг, 2000. – 432 с.
10. Мазаев А.А. Фактор Виллебранда и растворимый Р-селектин у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при лечении антагонистом гликопротеинов IIb/IIIa эфипибатидом / А.А.Мазаев, Я.А.Наймушин, С.Г.Хаспекова // Кардиология. – 2007. - №6. – С.4-9.
11. Поливода С.Н. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / С.Н.Поливода, А.А.Черепок // Український ревматологічний журнал. – 2000. - №1. – С.13-18.
12. Рагино Ю.И. Активность воспалительно-деструктивных изменений в процессе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки / Ю.И.Рагино, А.М.чернявский, Я.В.Полонская // Кардиология. – 2007.- №9. – С.62-66.
13. Ридкер П.М. Можно ли с помощью оценки новых факторов риска более точно прогнозировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний / П.М.Ридкер // Международный журнал медицинской практики. – 2001. - №3. – С. 59-63.
14. Серик С.А. Иммуновоспалительная активность при ишемической болезни сердца / С.А.Серик // Український кардіологічний журнал.- 2002. – №1. – С.40-45.
15. Третьякова О. Царская болезнь / О.Третьякова// Ліки України. – 2005. – листопад. – С. 30-34.
16. Шишкин В.В. Сравнительная оценка значимости показателей липидного обмена в диагностике ишемической болезни сердца/ В.В.Шишкин// Український кардіологічний журнал. – 2005. - №3. – С.55.

Реферати

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКА ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Вознюк Л.А., Пивторак К.В., Семененко С.И.

Уровень ФВ в крови является патофизиологически, клинически верифицированным маркером эндотелиальной дисфункции, что позволяет оценивать наличие и степень выраженности нарушения функционального состояния эндотелия при ИБС с высокой степенью точности и своевременно назначать, корректировать и контролировать лечение, направленное на восстановление поврежденной функциональной активности эндотелиальных клеток у больных с этой патологией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фактор Виллебранда, эндотелиальная дисфункция.

Стаття надійшла 3.04.2012 р.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF DETERMINING LEVELS OF MARKERS OF INFLAMMATION AND VON WILLEBRAND FACTOR IN ASSESSING THE RISK OF CORONARY HEART DISEASE

Voznyuk L., Pivtirak E., Semenenko S.

FV level in the blood is pathophysiologic, clinically verified marker of endothelial dysfunction, which allows to evaluate the presence and severity of violations of the functional state of endothelium in coronary artery disease with a high degree of accuracy and time to appoint, monitor and adjust treatment aimed at restoring the damaged functional activity of endothelial cells in patients with this pathology.

Key words: coronary heart disease, von Willebrand factor, endothelial dysfunction.

УДК: 611.314

П.А.Гасюк, И.В.Гасюк

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

ГІСТОХІМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРОЦЕСУ ТРЕТИННОЇ БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЇ ЕМАЛІ ЗУБІВ ЛЮДИНИ

Для процесу третинної біомінералізації емалі важливим є склад слини. Наявність вивчених нами чотирьох зон свідчить про етапність заміщення білків емалі, а саме енаmelіну кристалами гідроксиапатиту, які утворюються при надходженні із слинної рідини після прорізування коронки зуба.

Ключові слова: гістохімія, шліфи, емаль, біомінералізація.

Робота є фрагментом дослідження ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» "Структурна та тривимірна організація екзокринних залоз і органів травного тракту людини в нормі та патології", № державної реєстрації 0111U004878.

Третинна – кінцева мінералізація емалі відбувається після прорізування коронки зуба у порожнину рота і контакту його із слинною рідиною [1, 2, 4]. Саме завдяки цьому основна частина неорганічних речовин в емалеві призми поступає не за рахунок судин пульпи, а за рахунок контакту зі слиною [3, 5].

Метою роботи було гістохімічне дослідження процесу третинної біомінералізації емалі зубів людини.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводилося на 15 верхніх та нижніх іклах, малих та великих кутніх зубах, видалених за ортодонтичними показаннями.

Виготовлені як товсті, так і тонкі шліфи гістохімічно забарвлювалися ШИК-альціановим синім. При цьому шліфи фотографувалися за допомогою лупи в епіпроекції, а макрофотографування проводилося за допомогою цифрової фотокамери «Олімпус» на різних збільшеннях у прохідному та поляризаційному світлі.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведеного нами гістохімічного дослідження при забарвленні ШИК-альціановим синім, емаль має блакитне, а дентин відповідно рожеве забарвлення. При цьому на поверхні емалі чітко визначається тонка смужка кутикули, що має темно-