

**A REGISTER OF MYOCARDIAL INFARCTION OF SMALL TOWNS OF UKRAINE:
THE EFFECT OF PROTEINASE INHIBITORY DISTURBANCES
ON THE PROGNOSIS OF DISEASE DEVELOPMENT**

T.M. Amelina, O.S. Polians'ka, V.K. Tashchuk

Abstract. The authors have studied the activity of the processes of proteolysis and fibrinolysis in patients with coronary disease with concomitant chronic obstructive lung disease. The obtained findings have been entered in the register of patients with myocardial infarction of small towns of Ukraine. It has been established that the presence of concomitant pathology causes considerable disturbances in the activity of the proteolytic and fibrinolytic systems.

Key words: coronary disease, registry of myocardial infarction, proteolysis, fibrinolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.В.Білецький

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 3-6

Надійшла до редакції 3.10.2011 року

© Т.М. Амеліна, О.С. Полянська, В.К. Ташук, 2012

УДК 616.12-008.331.1-092:611-018.26:612.015.32

О.М. Біловол, В.В. Школьник, Є.О. Болокадзе

**ГОРМОНАЛЬНИЙ ДИСБАЛАНС ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ТА
КАРДИОГЕМОДИНАМІЧНІ ЗМІНИ НА ТЛІ ПОРУШЕНЬ
ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

Харківський національний медичний університет

Резюме. Вивчено рівні вісфатину, ФНП- α та стан кардіогемодинаміки у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену цукровим діабетом 2-го типу, що сприятиме впровадженню нових підходів в оцінці тяжкості стану і можливості прогнозування подальшого прогресування порушення вуглеводного обміну та запобігання зростанню кардіоваскулярного ризику.

Ключові слова: вісфатин, ФНП- α , гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу.

Вступ. На теперішній час відмічається постійне зростання серцево-судинних захворювань, зокрема, гіпертонічної хвороби (ГХ), хронічної серцевої недостатності та цукрового діабету (ЦД) [1-4]. Відомо, що наявність ЦД 2-го типу у хворих на ГХ зумовлює високий ризик кардіоваскулярних ускладнень, а також у більшості випадків це захворювання поєднується з іншими патологічними станами серцево-судинної системи. Крім того, тривала незадовільна компенсація ЦД призводить до розвитку макросудинних ускладнень, які є причиною несприятливих подій. Результати дослідження UKPDS (the United Kingdom Prospective Diabetes Study) показали, що інтенсивний контроль глікемії достовірно знижує ризик мікросудинних ускладнень ЦД, але не викликає значимого впливу на макросудинні ускладнення і загальну смертність. Ці висновки підтверджують необхідність комплексного контролю глікемії, артеріального тиску (АТ), а також рівня ліпідів крові [5-9].

На сьогодні є всі підстави вважати, що причиною порушень у функціонуванні інсуліносекреторних клітин можуть бути саме прозапальні цитокіни та вільні жирні кислоти (ВЖК). Відомо, що секретований адипокінами фактор некрозу

пухлин- α (ФНП- α) порушує сигнали інсуліну в м'язовій та жировій тканинах, чим сприяє її розвитку і корелює з інсулінорезистентністю (ІР) та може бути раннім маркером ЦД 2-го типу [7-9]. Нещодавно виявлений адипокін – вісфатин, що проявляє інсуліноподібний ефект та може розцінюватися як маркер запалення, недостатньо вивчений у хворих на ГХ та ЦД [10, 11].

Особливої уваги заслуговують процеси структурно-функціональної перебудови міокарда під впливом метаболічних змін, які об'єднані терміном “ремоделювання”. З огляду на це, перспективним слід вважати вивчення імунзапальних маркерів жирової тканини, кардіогемодинамічних показників, їх взаємозв'язки у хворих на ГХ із ЦД 2-го типу, що відобразатимуть кардіоваскулярний ризик. Це надасть можливість вибирати шляхи корекції та оцінювати ефективність терапевтичних заходів при цих станах [12, 13].

Мета дослідження. Оптимізація схем діагностики, прогнозування перебігу ГХ у поєднанні з ЦД на підставі вивчення рівня вісфатину, прозапального цитокіну ФНП- α у плазмі крові та показників ремоделювання міокарда.

Матеріал і методи. У дослідження увійшли 94 пацієнти (43 чоловіки та 51 жінка) віком

© О.М. Біловол, В.В. Школьник, Є.О. Болокадзе, 2012

(52,6±8,1) років хворих на ГХ II стадії, 2-го та 3-го ступеня, ЦД 2-го типу. Із загальної кількості пацієнтів 15 осіб склали контрольну групу.

Критеріями виключення були гострі та хронічні запальні процеси, дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, супутні захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій, а також наявність хронічної серцевої недостатності більше II А стадії.

При розподілі пацієнтів на групи користувалися модифікаційними критеріями АТР III (2005), що узгоджені в Європейських рекомендаціях по лікуванню АГ 2007 року та в рекомендаціях Українського товариства кардіологів 2008 року [11].

На початку дослідження пацієнтів розподілили на три групи. До першої групи увійшли пацієнти з ЦД 2-го типу та ГХ (n=30), до другої групи – пацієнти, в яких була ГХ (n=49), до третьої групи – відносно здорові особи (n=15).

Пацієнтам усіх груп проведено ехокардіографічне дослідження за загально визнаною методикою на апараті "Ultrasound scanner" TI 628 А (НДІРІ Харків, Україна) у М- і В-режимах ехолокації відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства – ASE, 1989) з метою виявлення особливостей порушень структури та функції міокарда лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на ГХ та з метаболічними порушеннями. Отримані результати дозволили нам проаналізувати структурно-функціональний стан міокарда відповідно до наступних параметрів: маси міокарда ЛШ у г (ММЛШ), індексу маси міокарда ЛШ у г/м² (іММЛШ),

Рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ) оцінювали за середнім АТ, що отриманий у результаті трьох вимірювань через двохвилинні інтервали в позиції сидячи. Рівень вісфатину в плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору методикою ELISA (виробництво Phoenax Pharmacol., CA) згідно з наданою інструкцією. Прозапальний цитокін ФНП-α у плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору ELISA (виробництво «Протеїновий контур», Росія).

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows 6.0. Всі результати представлені у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення від середнього значення (M±SE). Достовірність отриманих результатів розраховували методом парного двовибіркового тесту з використанням t-критерію Стьюдента. Статистично достовірними вважали результати при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Дотримуючись вище означеного розподілу хворих на групи, ми проаналізували головні структурно-функціональні показники ЛШ з метою вивчення певних змін у кожному окремому випадку (табл. 1).

Так, у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп виявили достовірне збільшення ММЛШ та іММЛШ порівняно з групою контролю. Група осіб із наявністю тільки ГХ мала підвищені значення ММЛШ, причому показник ММЛШ достовірно нижчий порівняно з показниками пацієнтів 1-ї групи (t=2,3, p<0,05), тоді як при аналізі показника іММЛШ у

Таблиця 1

Структурно-функціональні характеристики ЛШ у пацієнтів із ЦД у поєднанні з ГХ, ізольованою ГХ та пацієнтів контрольної групи (M±m)

Групи	Показники	ММЛШ (г)	іММЛШ (г/м ²)
1-а (ЦД+ГХ, n=30)		175,4±4,9**	93,5±3,01*
2-а (ГХ, n=49)		164,9±8,8*	88,0±4,52*
3-я (відносно здорові, n=15)		122,61±4,6	77,02±2,7

Примітка. * – розбіжності з групою контролю статистично достовірні (p<0,05); ** – розбіжності між 2-ю та 3-ю групами статистично достовірні

Таблиця 2

Гемодинамічні та антропометричні показники у пацієнтів із ЦД у поєднанні з ГХ, ізольованою ГХ та в пацієнтів контрольної групи (M±m)

Групи	Показники	САД (мм рт. ст.)	ДАД (мм рт. ст.)	вік	зріст	маса тіла
1-а (ЦД +ГХ, n=30)		168,1±7,60*	95,1±6,8	54,9±9,7	1,66±0,06	96,0±10,1**
2-а (ГХ, n=49)		163,1 ± 3,9*	99,1±2,6	55,1±10,1	1,65±0,07	89,9±8,6*
3-я (відносно здорові, n=15)		141,0±7,7	85,9±5,8	49,6±5,04	1,63±0,06	72,3±3,3

Примітка. * – розбіжності з групою контролю статистично достовірні (p<0,05); ** – розбіжності між 2-ю та 3-ю групами статистично достовірні

Таблиця 3

Плазмові рівні ФНП- α у пацієнтів із ГХ, поєднаною із ЦД (М \pm m)

Групи	Показники	Концентрація ФНП- α , пг/мл	Рівень вісфатину нг/мл
1-а (ЦД +ГХ, n=30)		32,0 \pm 2,5***	35,9 \pm 10,2*
2-а (ГХ, n=49)		27,10 \pm 2,0*	22,2 \pm 9,8
3-я (відносно здорові, n=15)		12,3 \pm 2,2	19,4 \pm 4,8

Примітка. * – розбіжності з групою контролю статистично достовірні ($p < 0,05$); ** – розбіжності між 3-ю та 1-ю групами статистично достовірні ($p < 0,05$)

цих групах розбіжність втрачала достовірність ($t=1,51$, $p > 0,05$).

При вимірюванні САТ достовірні різниці відмічали між 1-ю (пацієнти з ЦД+ ГХ) та 2-ю (пацієнти з ГХ) (168,1 \pm 7,6), (163,1 \pm 3,9 мм рт.ст. відповідно; $p < 0,05$) групами порівняно з групою контролю. При оцінці ДАТ достовірних різниць не виявлено (95,1 \pm 6,8), (99,1 \pm 2,6) та (85,9 \pm 5,8 мм рт.ст. відповідно; $p > 0,05$).

Виявлено, що маса тіла пацієнтів вірогідно відрізняється між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп, порівняно з групою контролю (91,0 \pm 10,1); (86,9 \pm 8,6) ((72,3 \pm 3,3) відповідно, $p < 0,05$).

Порівнюючи рівень показників АТ досліджуваних груп, слід відмітити наявність достовірних різниць між САТ у 1-ї та 2-ї груп порівняно з групою контролю (168,1 \pm 7,6; 163,1 \pm 3,9 та 141,0 \pm 7,7 мм рт.ст. відповідно; $p < 0,05$). Оцінюючи рівень ДАТ та антропометричні показники слід визначити відсутність достовірних різниць між досліджуваними групами за показниками ДАТ, віком та зростом ($p > 0,05$), однак відносно порівняння показників маси тіла ми отримали достовірні відмінності між 1-ю, 2-ю групами та групою контролю, а також достовірні відмінності між 1-ю та 2-ю групами (96,0 \pm 10,1 та 89,9 \pm 8,6 кг відповідно; $p < 0,05$) (табл. 2).

При вивченні вмісту прозапального цитокіну ФНП- α виявлено, що даний показник зростає за наявності поєднання ЦД та ГХ. Концентрація ФНП- α корелює зі збільшенням маси тіла пацієнтів ($r=0,32$, $p=0,02$; $r=0,410$) (табл. 3). Плазмові рівні ФНП- α змінюються від групи до групи, але статистичні різниці спостерігаються між 1-ю та 2-ю групами з максимальним збільшенням цього показника в осіб 1-ї групи (32,0 \pm 2,5; 27,10 \pm 2,0 та 12,3 \pm 2,2 відповідно; $p < 0,05$).

Вивчення рівня вісфатину в плазмі досліджуваних груп визначило наступну динаміку. У групі, де були поєднані ЦД та ГХ, концентрація вісфатину становила (35,9 \pm 10,2) нг/мл та достовірно вища порівняно з контрольною групою (19,4 \pm 4,8 нг/мл; $p < 0,05$). У групі хворих на ГХ концентрація вісфатину достовірно не відрізнялась від контрольних значень (22,2 \pm 9,8, відповідно; $p < 0,05$), також як і рівень плазмового рівня вісфатину між 1-ю та 2-ю групами ($p > 0,05$).

Наші результати демонструють підвищення концентрації гормону вісфатину з погіршенням вуглеводного обміну, що збігається з результатами інших авторів [9, 11]. У дослідженні спостерігається максимальне збільшення рівня ФНП- α та вісфатину в плазмі крові пацієнтів із поєднаною патологією – ГХ та ЦД. На нашу думку, в умовах хронічної патології вісфатин діє як додатковий чинник у метаболізмі глюкози, що компенсує функцію інсуліну. Розвиток запальних процесів у даних патологічних умовах супроводжується паралельним зростанням вмісту цитокінів, у тому числі і ФНП- α . Погіршення патологічних процесів представлено підвищенням концентрації цитокіну в плазмі. Вісфатин відіграє важливу роль у метаболізмі в пацієнтів із ГХ та ЦД. Відомі дослідження показали, що концентрація вісфатину збільшується до двох разів і що адипокін пов'язаний із ЦД [2].

Окрім того, у хворих на ГХ спостерігалось одночасне зростання концентрації ФНП- α та максимально виражені ознаки структурної перебудови МЛШ, у той час, як у хворих виключно на ГХ ці порушення менш виражені.

Дослідження є фрагментом НДР кафедри ВМ №1 та клінічної фармакології Харківського національного медичного університету: “Визначити клініко-фармакогенетичні аспекти ефективності терапії пацієнтів з метаболічним синдромом” (номер держреєстрації 0108U007047).

Висновки

1. Відбувається достовірне збільшення маси тіла, рівня систолічного артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану із цукровим діабетом.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з цукровим діабетом спостерігається максимальне збільшення рівня ФНП- α та вісфатину в плазмі крові, а також реєструються ознаки структурної перебудови міокарда лівого шлуночка.

3. Дослідження рівня вісфатину в плазмі крові може розцінюватися як дистанційний маркер метаболізму жирової тканини, що відображає тяжкість порушень вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу на тлі цукрового діабету.

Перспективи подальших досліджень. Продовження досліджень у даному напрямку, вивчення гормонів жирової тканини, а саме вісфатину та ФНО- α , взаємозв'язки з вуглеводним та ліпідним обмінами, кардіогемодинамічними змінами дозволить більш ретельно підходити до лікування пацієнтів з патологією, що вивчається.

Література

1. Асташкин Е.И. Ожирение и артериальная гипертония / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер // Мед. новости. – 2009. – № 3. – С. 7-11.
2. Берштейн Л.М. Эндокринная функция жировой ткани / Л.М. Берштейн // J. Clin. Endocrin. Metab. – 2008. – Vol 3. – P. 430-435.
3. Горбась І.М. Епідеміологічні аспекти поширеності артеріальної гіпертензії та дисліпідемії серед населення України / І.М. Горбась // Здоров'я України. – 2008. – № 6 (187). – С. 30-31.
4. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men / S.G. Wannamethee, G.D. Lowe, A. Rumley [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – P. 1200-1205.
5. Clinical Correlates of Circulating Visfatin Levels in a Community-Based Sample / E. Ingelsson, M.G. Larson, C.S. Fox [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30. – № 5. – P. 1278-1280.
6. Hypertension and obesity / A. Aneja, F. El-Atat, S.I. McFarlane [et al.] // Recent Progr. Horm. Res. – 2004. – Vol. 59. – P. 169-205.
7. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome / Y. Matsuzawa // Semin. Vasc. Med. – 2005. – Vol. 5, № 1. – P. 34-39.
8. Melvin R. Hayden Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus / R. Melvin // Insulin. – 2006. – Vol. 1. – P. 22-37.
9. The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function / S.A. Ritchie, M.-N. Ewart, C. G. Perry [et al.] // Clinical Science. – 2004. – Vol. 107. – P. 519-532.
10. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine / G. Sommer, A. Garten, S. Petzold [et al.] // Clin. Sci. (Lond.) – 2008. – Vol. 115 (1). – P. 13-23.
11. Zhou J. Estrogens induce visfatin expression in 3T3-L1 cells / J. Zhou, E.R. Seidel // Postepy. Hig. Med. Dosw. – 2009. – Vol. 63. – P. 485-491.
12. Porter K.E. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling / K.E. Porter // Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 123 (2). – P. 255-278.
13. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey / C. Cuspidi, E. Ambrosioni, G. Mancia [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 1307-1314.

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС ЖИРОВОЙ ТКАНИ И КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

А.Н. Беловол, В.В. Школьник, Е.А. Болокадзе

Резюме. Изучены уровни висфатина, ФНО- α и состояние кардиогемодинамики у больных гипертонической болезнью, осложненную сахарным диабетом 2-го типа, что будет способствовать внедрению новых подходов в оценке тяжести состояния и возможности прогнозирования дальнейшего прогрессирования нарушения углеводного обмена и предупредит возрастание кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: висфатин, ФНО- α , гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа.

FATTY TISSUE HORMONAL IMBALANCE AND CARDIOHEMODYNAMIC CHANGES AGAINST A BACKGROUND OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISTURBANCES IN HYPERTENSIVE PATIENTS

O.M. Bilovol, V.V. Shkolnik, Ye.O. Bolokadze

Abstract. The authors have studied the levels of visfatin, TNF- α , the cardiohemodynamics state in hypertensive patients complicated by diabetes mellitus type 2 which will be conducive both to the introduction of new approaches in an assessment of the severity of the condition and an opportunity of prognosticating further progression of carbohydrate metabolism disorders and will avoid an increased cardiovascular risk.

Key words: visfatin, TNF- α , essential hypertension, type 2 diabetes mellitus.

National Medical University (Kharkiv)

Рецензент – д.мед.н. Т.О.Глащук

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 6-9

Надійшла до редакції 28.11.2011 року