

УДК 616.12-008.423.2-843.17:955.

Латогуз С.И., Латогуз Ю.И.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ С НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Харьковский национальный медицинский университет

В работе представлены результаты обследования 61 больных ИБС и СДII с сопутствующими аритмиями и 12 практически здоровых лиц. Среди обследованных было 43 женщины и 30 мужчин в возрасте от 51 до 63 лет. Для сравнительной характеристики, а также для определения показателей липидного и углеводного обмена все больные с ИБС и СДII типа были разделены на 6 групп. Можно отметить, что высокая концентрация свободных жирных кислот способствует развитию инсулинорезистентности и усугублению нарушений на клеточном уровне. Эти изменения создают предпосылки для развития эндотелиальной дисфункции, а также нарушения ритма сердца по механизмам аномального автоматизма и re-entry. С учетом вышеизложенного необходимо рассмотреть вопрос о влиянии корректоров липидного и углеводного обмена на выраженность эндотелиальной дисфункции и аритмии у больных ИБС и СДII.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, липидный обмен, углеводный обмен, нарушения ритма сердца, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца.

Избранное направление исследования является составной частью научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины № 1, основ биоэтики и биобезопасности Харьковского национального медицинского университета «Роль и прогностическая концепция глюкометаболических нарушений у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа», № гос. регистрации 0112U007234.

За последние годы достигнуты значительные успехи в понимании механизмов развития нарушений ритма сердца (НРС) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Было показано, что при тяжелом течении коронарного атеросклероза желудочковые аритмии являются важным предиктором внезапной сердечной смерти [1, 5].

Нарушения липидного обмена, сахарный диабет, сопутствующая артериальная гипертония, курение особенно предрасполагают к развитию нарушений электрофизиологических свойств сердечной мышцы [2].

Следует отметить, что при нарушении липидного обмена, при сахарном диабете (СД) эндотелиальная дисфункция является важным механизмом становления атеросклеротических поражений.

Следует подчеркнуть, что периодические возникающие спастические сокращения атеросклеротически измененных венечных сосудов приводят к развитию нарушений ритма по механизму re-entry. При гиперинсулинемии у больных ИБС и СДII типа наблюдается активация симпатической нервной системы, изменения электролитного состава клетки, что приводит к повышению чувствительности сосудов тем или иным прессорным агентам.

Цель исследования

изучение показателей липидного и углеводного обмена у больных ИБС и СДII.

Объект и методы исследования

Нами проведено обследование 73 лиц. Среди обследованных было 43 женщины и 30 муж-

чин в возрасте от 51 до 63 лет. Для сравнительной характеристики, а также для определения показателей липидного и углеводного обмена все больные с ИБС и СДII типа были разделены на 6 групп: 1-я группа - здоровые (n = 12), 2-я группа - больные с ИБС и СДII без НРС (n = 14), 3-я группа - больные с ИБС, СДII и суправентрикулярной экстрасистолией (СЭ) (n = 12), 4-я группа - больные с ИБС, СДII и желудочковой экстрасистолией (ЖЭ) (n = 12), 5-я группа - больные с ИБС, СДII и пароксизмальной формой мерцательной аритмии (МА) (n = 12 больных) и 6-я группа - больные с ИБС, СДII и постоянной формой МА (n = 11).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Как видно из представленных данных, уровень общего холестерина (ХС) в группах больных ИБС и СДII достоверно превышал показатели контрольной группы ($p < 0,05$). Статистически достоверных различий при сравнении по группам больных выявлено не было ($p_1 > 0,05$).

При анализе уровня триглицеридов (ТГ) обратило на себя внимание следующее: показатели больных 1-й группы (с контрольной) были достоверно ниже, чем в группах больных ИБС и СДII с НРС ($p < 0,05$). Наиболее выраженная гипертриглицеридемия была в группе больных ИБС, СДII и ЖЭ (4-я группа) $3,12 \pm 0,07$ ммоль/л, что достоверно выше, чем и в контрольной группе и в группе больных ИБС и СДII без нарушений ритма сердца - $2,79 \pm 0,09$ ммоль/л ($p_1 < 0,05$), у пациентов с суправентрикулярной

экстрасистолией (2,86±0,10 ммоль/л, $p_2 < 0,05$), и у больных с МА, как пароксизмальной 2,81±0,05

($p_3 < 0,05$), так и постоянной (2,79±0,14 ммоль/л) формами.

Таблица 1

Показатели липидного обмена у больных ИБС и СДII с сопутствующим НРС

| Показатели | Группы обследованных | | | | | |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------------|---|---|---|---|
| | 1-я (здоровые) (n = 12) | 2-я ИБС + СД без НРС (n = 14) | 3-я ИБС + СД + СЭ (n = 12) | 4-я ИБС + СД + ЖЭ (n = 12) | 5-я ИБС + СД + пароксизмальная МА (n = 12) | 6-я ИБС + СД + МА + постоянная МА (n = 11) |
| Общий холестерин, ммоль/л | 5,07±0,11 | 6,84±0,23 $p < 0,05$ | 6,98±0,21 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ | 7,29±0,19 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ | 7,01±0,31 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ | 6,79±0,18 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$ |
| ТГ, ммоль/л | 1,29±0,08 | 2,09±0,09 $p < 0,05$ | 2,86±0,10 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ | 3,12±0,07 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ | 2,81±0,09 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ | 2,79±0,14 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ |
| ХС ЛОНП, ммоль/л | 0,63±0,08 | 1,04±0,07 $p < 0,05$ | 1,16±0,09 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ | 1,54±0,08 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ | 1,41±0,1 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ | 1,18±0,06 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,05$ |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 3,15±0,17 | 4,52±0,19 $p < 0,05$ | 4,61±0,16 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ | 4,97±0,20 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ | 4,78±0,14 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ | 4,68±0,12 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$ |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,31±0,05 | 1,18±0,04 $p < 0,05$ | 1,03±0,03 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ | 0,79±0,04 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ | 0,84±0,02 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$ | 0,92±0,04 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$ $p_4 > 0,05$ |

Примечание: * достоверность различий показателей до и после лечения.

Уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) в контрольной группе был равен 0,63±0,08 ммоль/л, что достоверно ниже, чем у пациентов с ИБС и СДII, в целом независимо от того, имеется или нет аритмия. В группе лиц с СЭ уровень ХС ЛПОНП был равен 1,16±0,09 ммоль/л, что было значимо ниже, чем у лиц с ЖЭ (1,54±0,08 ммоль/л, $p_2 < 0,05$) и пароксизмальной формой МА (1,41±0,1 ммоль/л) ($p_2 < 0,05$). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в группах больных был достоверно ниже, чем в группе контроля. Статистически достоверных различий по группам больных выявлено не было.

Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) был наиболее низкий у больных с ЖЭ (0,79±0,04 ммоль/л). Это значение ниже, чем в группе контроля (1,31±0,05 ммоль/л) ($p_3 < 0,05$), чем у больных 2-й группы (без НРС) 1,18±0,04 ммоль/л ($p_1 < 0,05$), и чем у больных ИБС и СДII с суправентрикулярной экстрасистолией (1,03±0,03, $p_2 < 0,05$). Статистически достоверных различий между показателям 4-й и 5-й и 6-й групп выявить не удалось ($p_3 > 0,05$, $p_4 > 0,05$).

Таким образом, как следует из вышеизложенного, у больных ИБС и СДII наблюдаются признаки диабетической дислипидемии, для которой характерно наличие гиперхолестерине-

мии, гипертриглицеридемии, увеличение уровня ХС ЛПНП. ХС ЛПОНП, снижение ХС ЛПВП. Эти изменения наиболее выражены у больных 4-й и 5-й групп, т.е. при ЖЭ и пароксизмальной формой МА.

Важным фактором, который может усугубить нарушения функции эндотелия и усугублять выраженность аритмий, является гипергликемия, гиперинсулинемия и увеличение уровня свободных жирных кислот. В частности, известно, что аритмии, обусловленные аномальным автоматизмом, развиваются при нарушениях метаболизма. Их развитию способствует ишемия миокарда, высокий симпатический тонус, гипокалиемия и т.д.

С другой стороны, высокий уровень свободных жирных кислот (СЖК) может вызывать появление НРС [3], в связи с их способностью сокращать продолжительность потенциала действия в условиях гипоксии. Это - следствие ингибирования глюкозы в очаге с нарушенным замедленным коронарным кровотоком [6]. Эти изменения увеличивают уровень ионов кальция в цитозоле клетки, что способствует деполяризации, возникновению тока вхождения и ускоряют наступление реполяризации, способствуя выходу ионов K^+ . Возникающая неоднородность и различие в рефрактерных фазах клеток миокарда в свою очередь способствует возникновению нарушений ритма сердца по механизму повтор-

ного входа возбуждения.

В таблице 2 приведены показатели углеводного обмена и уровень СЖК в тех же 6-й группах

обследованных лиц с нарушениями сердечного ритма или без них.

Таблица 2
Показатели углеводного обмена, уровня СЖК и ИМТ у больных ИБС и СДII

| Показатели | Здоровые | ИБС + СД без НРС | ИБС + СД + СЭ | ИБС + СД + ЖЭ | ИБС + СД + пароксизмальная МА | ИБС + СД + постоянная МА |
|------------------------|-----------|---------------------|---|---|---|---|
| Глюкоза, ммоль/л | 4,88±0,16 | 6,41±0,17 p<0,05 | 6,62±0,18 p<0,05 p ₁ >0,05 | 7,41±0,15 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 | 6,98±0,12 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 | 6,63±0,11 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05 |
| ИРИ мКЕД/мл | 8,79±0,39 | 11,9±0,84 p<0,05 | 13,3±0,63 p<0,05 p ₁ >0,05 | 15,3±0,92 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 | 14,8±0,61 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 | 12,4±0,38 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05 |
| СЖК, ммоль/л | 0,56±0,06 | 0,89±0,05 p>0,05 | 0,96±0,08 p>0,05 p ₁ >0,05 | 1,39±0,06 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 | 0,90±0,1 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 | 0,92±0,07 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05 |
| ИМТ, кг/м ² | 21,1±0,9 | 25,5±0,8 p>0,05 | 26,2±0,4 p>0,05 p ₁ >0,05 | 28,3±0,06 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 | 27,1±0,5 p<0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 | 24,9±0,4 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05 |

Примечание: * достоверность различий показателей до и после лечения.

Из таблицы 2 видно, что в группах больных ИБС и СДII независимо от наличия НРС уровень глюкозы повышен по сравнению с показателями контрольной группы (p<0,05). Значимых различий между выраженностью гликемии в группах больных выявить не удалось (p₁, p₂, p₃, p₄, >0,05). Уровень ИРИ в группах больных значимо превышает показатель контрольной группы. Обращает на себя внимание более значимое повышение уровня ИРИ в группе больных с ЖЭ, чем у пациентов без НРС (p<0,05), показатели соответственно равны 15,3±0,92 мКЕД/л и 11,9±0,84 мКЕД/мл. При сравнении уровня ИРИ у больных с разными НРС значимых различий выявить не удалось. Хотя обращает на себя внимание тенденция к увеличению уровня ИРИ у больных с более тяжелым течением НРС. Возможно, определенное значение для увеличения уровня ИРИ имело то, что индекс массы тела у больных ИБС и СДII превышает его значение у лиц контрольной группы.

Касаясь СЖК, можно обратить внимание, что в группе лиц ИБС и СДII как с сопутствующими аритмиями, так и без них их уровень был выше, хотя статистически значимым это различие было только у больных ИБС и СДII с сопутствующей ЖЭ (p<0,05). Достоверных различий по группам больных выявить не удалось.

Какой возможный патогенез повышения СЖК у больных ИБС и СДII и какое влияние это оказывает на возникновение НРС?

В настоящее время считается, что между метаболизмом глюкозы и СЖК в жировой и мышечной тканях существует определенная связь.

Так установлено, что имеются ограничения метаболизма глюкозы в мышечной ткани за счет высвобождения СЖК из ТГ в мышечной или жировой ткани. Наряду с этим существуют ограничения высвобождения СЖК из триглицеридов за счет захвата глюкозы. Процесс происходит в тканях организма и в крови. Контроль за этими процессами обеспечивает с одной стороны инсулин, а с другой – кортикостероиды, адреналин, гормон роста. При этом инсулин способствует захвату СЖК в мышечной и жировой ткани, а другие гормоны корректируют контроль путем ускорения высвобождения жирных кислот из ТГ жировой ткани [4].

Выводы

Таким образом можно отметить, что высокая концентрация СЖК способствует развитию инсулинорезистентности и усугублению нарушений на клеточном уровне. Эти изменения создают предпосылки для развития эндотелиальной дисфункции, а также нарушению ритма сердца по механизмам аномального автоматизма и re-entry.

С учетом вышеизложенного необходимо рассмотреть вопрос о влиянии корректоров липидного и углеводного обмена на выраженность эндотелиальной дисфункции и аритмии у больных ИБС и СДII.

Перспективы дальнейших исследований

Изучение показателей липидного и углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом II типа

будет продолжено и изучено в последующих научных разработках.

Литература

1. Бобров В.О. Постинфарктна ішемія міокарда / В.О. Бобров, М.М. Долженко. – К., 2001. – С. 59–71.
2. Дощичин В.Л. Внезапная смерть и угрожающие аритмии / В.Л. Дощичин // Российский кардиологический журнал. – 1999. – № 1. – С. 46–51.
3. Малая Л.Т. Эффективность системной тромболитической терапии острого инфаркта миокарда и критерии ее определения / Л.Т.Малая, Я.В. Дыкун, Н.П. Колица [и др.] // Клиническая медицина. – 1995. – № 4. – С. 42–45.
4. Тепляков А.Т. Миокардиальная цитопротекция ингибитором β -окисления жирных кислот в виде монотерапии и в сочетании с β -адреноблокатором атенололом у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка / А.Т. Тепляков, Т.В. Санкевич, Т.А. Степачева [и др.] // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 12. – С. 15–18.
5. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group // New Engl. J. Med. - 1998. - Vol. 339. - P. 1349-1357.
6. Yoshizumi M. Comparison of the effects of endothelin-1, -2 and -3 (1-31) on changes in $[Ca^{2+}]_i$ in human coronary artery smooth

muscle cells / M. Yoshizumi, D. Inui, K. Kirima [et al.] // Jpn. J. Pharmacol. – 1999. – Vol. 81, № 3. – P. 298-304.

References

1. Бобров В.О. Постинфарктна ішемія міокарда / В.О. Бобров, М.М. Долженко. – К., 2001. – С. 59–71.
2. Дощичин В.Л. Внезапная смерть и угрожающие аритмии / В.Л. Дощичин // Российский кардиологический журнал. – 1999. – № 1. – С. 46–51.
3. Малая Л.Т. Эффективность системной тромболитической терапии острого инфаркта миокарда и критерии ее определения / Л.Т.Малая, Я.В. Дыкун, Н.П. Колица [и др.] // Клиническая медицина. – 1995. – № 4. – С. 42–45.
4. Тепляков А.Т. Миокардиальная цитопротекция ингибитором β -окисления жирных кислот в виде монотерапии и в сочетании с β -адреноблокатором атенололом у больных с постинфарктной дисфункцией левого желудочка / А.Т. Тепляков, Т.В. Санкевич, Т.А. Степачева [и др.] // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 12. – С. 15–18.
5. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group // New Engl. J. Med. - 1998. - Vol. 339. - P. 1349-1357.
6. Yoshizumi M. Comparison of the effects of endothelin-1, -2 and -3 (1-31) on changes in $[Ca^{2+}]_i$ in human coronary artery smooth muscle cells / M. Yoshizumi, D. Inui, K. Kirima [et al.] // Jpn. J. Pharmacol. – 1999. – Vol. 81, № 3. – P. 298-304.

Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ З ПОРУШЕННЯМИ ЛІПІДНОГО І ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНІВ У ХВОРИХ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ З ПОРУШЕННЯМИ РИТМУ СЕРЦЯ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Латогуз С.І., Латогуз Ю.І.

Ключові слова: дисфункція ендотелію, ліпідний обмін, вуглеводний обмін, порушення ритму серця, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця.

У роботі представлені результати обстеження 61 хворого ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом II типу з супутніми аритміями, і 12 практично здорових осіб. Серед обстежених були 43 жінки і 30 чоловіків у віці від 51 до 63 років. Для порівняльної характеристики, а також для визначення показників ліпідного і вуглеводного обміну усі хворі з ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом II типу були розділені на 6 груп. Можна відмітити, що висока концентрація вільних жирних кислот сприяє розвитку інсулінорезистентності і посилюванню порушень на клітинному рівні. Ці зміни створюють передумови для розвитку ендотеліальної дисфункції, а також порушенню ритму серця по механізмах аномального автоматизму і re-entry. З урахуванням вищевикладеного необхідно розглянути питання про вплив коректорів ліпідного і вуглеводного обміну на вираженість ендотеліальної дисфункції і аритмії у хворих ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом II типу.

Summary

NOSOTROPIC INTERRELATION BETWEEN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION WITH DISORDERS OF LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE, HEART RHYTHM DISTURBANCES AND DIABETES MELLITUS
Latoguz S.I., Latoguz Yu.I.

Key words: endothelial dysfunction, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, heart rhythm disturbance, diabetes mellitus, ischemic heart disease.

In the last few years considerable successes have been achieved due to understanding the mechanisms of development of heart rhythm disorders in patients with ischemic heart disease. It has been shown that in the severe courses of coronal atherosclerosis ventricular arrhythmias are the important predictors of cardiac death. Disturbances in lipid metabolism, diabetes mellitus, concomitant arterial high blood pressure, and smoking are the major risk factors affecting electro-physiological properties of myocardium.

The paper presents the results of the survey of 61 patients with coronary heart disease and type II diabetes mellitus, and concomitant arrhythmias vs. 12 healthy individuals. The test group included 43 women and 30 men aged 51 to 63 years. To study the comparative characteristics and to determine indices of lipid and carbohydrate metabolism all the patients with coronary heart disease and type II diabetes were divided into 6 groups. We found high concentration of free fatty acids contributed to the development of insulin resistance and enhanced disorders at the cellular level. These changes led to the development of endothelial dysfunction and arrhythmia by mechanisms of abnormal automaticity and re-entry. Accordingly, it is important to consider the impact of correction of lipid and carbohydrate metabolism on the severity of endothelial dysfunction and arrhythmias in patients with coronary heart disease and diabetes type II.