

# Вплив факторів ризику на метаболізм сполучної тканини у хворих з нестабільною стенокардією

Є.Х. Заремба, О.О. Капустинський, О.С. Капустинська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Мета дослідження:** вивчення впливу відомих факторів ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) та атеросклерозу на метаболізм сполучної тканини (СТ) у хворих з нестабільною стенокардією (НС).

**Матеріали та методи.** Проаналізовано вплив відомих факторів ризику ІХС та атеросклерозу на метаболізм СТ у хворих з НС. Обстежено 90 хворих з НС (середній вік хворих становив  $62,33 \pm 1,27$  року). Залежно від метаболізму СТ та відповідно до поставлених завдань пацієнти були розподілені на 3 групи: 1-а група – зі зниженим трансформуючим фактором росту  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ) і нормальним рівнем оксипроліну сечі; 2-а група – з нормальним ТФР- $\beta 1$  і високим показником оксипроліну сечі; 3-я група – з підвищеним ТФР- $\beta 1$  і нормальним рівнем оксипроліну сечі.

**Результати.** У хворих 1-ї групи факторами ризику дестабілізації атеросклеротичної бляшки є ожиріння та частково куріння. Куріння провокує сповільнення анаболічних процесів у СТ – зниженню ТФР- $\beta 1$ . Розвиток коронарних ускладнень хворих 2-ї групи з підвищеним катаболізмом колагену провокують надмірне фізичне навантаження та артеріальна гіпертензія. У хворих 3-ї групи до дестабілізації атеросклеротичної бляшки частіше призводить високий ступінь артеріального тиску та вік понад 65 років.

**Заключення.** Важливим етапом клінічного обстеження було дослідження стану метаболізму сполучної тканини на основі скринінгового визначення рівня ТФР- $\beta 1$  та загального оксипроліну сечі.

**Ключові слова:** нестабільна стенокардія, метаболізм сполучної тканини, ТФР- $\beta 1$ , оксипролін.

На сьогодні виявлено понад 100 факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та атеросклерозу ендогенного та екзогенного характеру, які спричиняють виникнення і розвиток серцево-судинних хвороб (ССХ), ускладнюють їхній перебіг та прогноз [1–5, 18]. Умовно всі фактори поділяють на керовані, корекція яких дозволяє зменшити ризик прогресування нестабільної стенокардії (НС), і некеровані, які неможливо змінити: вік, стать, спадкова схильність, раса. До керованих належать:

- звички, які формують спосіб життя (куріння, високоенергетична цінність їжі з підвищеним вмістом жирів, зловживання алкоголем, низька фізична активність);

- фізіологічні характеристики індивіда (атерогенна дисліпідемія, артеріальна гіпертензія – АГ, цукровий діабет, ожиріння, схильність до тромбоутворення, часті стреси, депресивні розлади) [19, 20].

До найбільш агресивних факторів, які прискорюють розвиток ІХС та виникнення НС, належать куріння, гіперхолестеринемія та АГ. Куріння впливає на всі процеси, пов'язані з утворенням тромбу, нестабільністю бляшок і аритмією. Крім цього, нікотин може сприяти розвитку ССХ через гемодинамічні наслідки подразнення симпатичного відділу нервової системи та системного виділення катехоламінів. У тих пацієнтів, що продовжували курити, ризик розвитку коронарних ускладнень збільшувався приблизно у 5 разів за десять років на відміну від тих пацієнтів, що припинили курити. Дослідження результатів спостережень

також показали, що серед пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) і продовжували курити, зафіксовано зростання на 50% ризику формування смертельних ускладнень протягом 5 років на відміну від тих пацієнтів, які припинили куріння.

Важливу роль у розриві атеросклеротичної бляшки (АБ) можуть грати механічні впливи – системне чи локальне підвищення артеріального тиску (АТ). Під дією АТ у місці сполучення бляшки і прилеглої «нормальної» стінки відбувається пасивний розрив. Раптове підвищення навантаження на стінку судини може стати безпосередньою причиною її розриву. Чим тонша фіброзна оболонка АБ, тим гірше вона витримує тривалий або підвищений механічний вплив.

Ожиріння і надлишкова маса тіла несприятливо впливають на більшість серцево-судинних факторів ризику. Спостереження, проведені в рамках Шотландського дослідження здоров'я серця (Scottish Heart Health Study) протягом більше 8 років, продемонструвало пряму залежність між індексом маси тіла і виникненням повторного ІМ. Ожиріння корелює з підвищеним рівнем проатерогенних ліпідів крові та зниженням антиатерогенного фактора – холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Ризик розриву АБ збільшується при великому скупченні ліпідів [6, 7]. S.D. Gertz і W.C. Roberts вивчали ліпідний склад АБ з 17 артерій (за даними аутопсії), оклюзії яких спричинило розвиток ІМ [16, 17]. При цьому було зазначено, що у 39 пошкоджених АБ містилося набагато більше ліпідів, ніж у 229 АБ з нешкодженою поверхнею. Важливе значення має і склад ліпідів: ефіри холестерину (ХС) розм'якшують АБ, у той самий час як кристалічний ХС стабілізує її структуру [8–10].

Отже, розвиток гострих коронарних ускладнень корелює з такими факторами ризику ІХС, як куріння, АГ, ожиріння та дисліпідемія. Усі вони тією чи іншою мірою сприяють дестабілізації АБ. Водночас у літературі існує мало повідомлень щодо впливу зазначених обставин на метаболізм сполучної тканини (СТ) – колагену, одного з важливих компонентів АБ, який відповідає за міцність та стійкість до агресивних факторів АБ [11–15] у хворих з НС.

**Мета дослідження:** вивчення впливу відомих факторів ризику ІХС та атеросклерозу на метаболізм СТ у хворих з НС.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

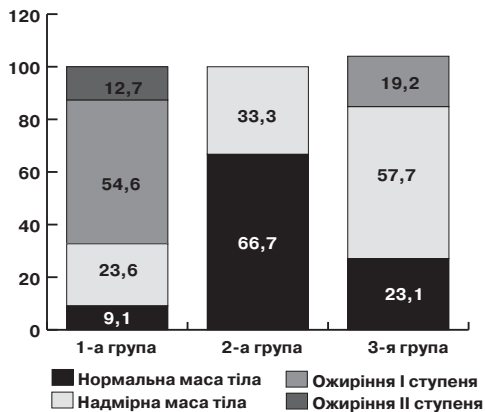
Були обстежені 90 хворих з НС (середній вік хворих становив  $62,33 \pm 1,27$  року). Діагноз НС встановлювали згідно з рекомендаціями Комітету експертів ВООЗ, що узгоджується з класифікацією ІХС, запропонованою експертами Українського наукового товариства кардіологів України, рекомендаціями Американської асоціації з вивченням серця та Європейського товариства кардіологів. У дослідження не включили хворих із запальними та дегенеративними захворюваннями СТ, гострими та хронічними запальними захворюваннями внутрішніх органів, інфекційними і алергологічними станами. Виключені хворі з важкою СН, цукровим діабетом, нирковою та печінковою недостатністю, цирозом печінки, онкологічними захворюваннями.

Важливим етапом клінічного обстеження було дослідження стану метаболізму СТ на основі скринінгового визначення рівня трансформуючого фактору росту  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ), як основного

Показники ТФР-β1 і оксипроліну у хворих з НС залежно від куріння

Показник	Пацієнти, що курять, n=19	Пацієнти, що не курять, n=71
ТФР-β1, нг/мл	35,34±1,23*	25,81±1,13
Оксипролін сечі, мг/доба	26,21±1,85	24,62±0,71

Примітка: \* – достовірність різниці у порівнянні з показниками хворих, що не курять; p<0,01.



Мал. 1. Частота поширення ожиріння залежно від стану метаболізму СТ

потужного стимулятора синтезу позаклітинного матриксу АБ судин методом імуноферментного аналізу та загального оксипроліну сечі за методом Bergman і Loxley (1961) у модифікації М.П. Шараєва (2003) за допомогою фотоколориметра.

Залежно від метаболізму СТ та відповідно до поставлених завдань пацієнти були розподілені на три групи:

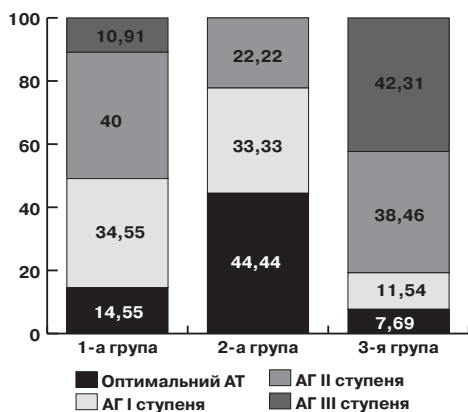
- 1-а група – зі зниженим ТФР-β1 і нормальним рівнем оксипроліну сечі;
- 2-а група – з нормальним ТФР-β1 і високим показником оксипроліну сечі;
- 3-я група – з підвищеним ТФР-β1 і нормальним оксипроліном сечі.

Детально вивчали анамнез захворювання та життя, проводили антропометричні вимірювання, оцінювання життєво важливих показників.

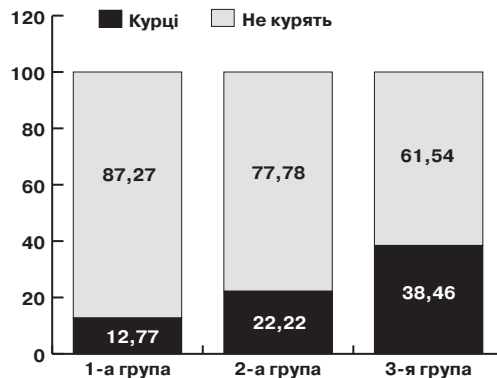
Статистичний аналіз матеріалів проводили за допомогою персонального комп'ютера методом варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідженням впливу факторів ризику ІХС на показники метаболізму СТ встановлено, що у хворих 1-ї групи зі



Мал. 3. Частота поширення АГ у хворих з НС залежно від стану метаболізму СТ



Мал. 2. Частота поширеності куріння у хворих з НС залежно від стану метаболізму СТ

зниженим анаболізмом СТ частіше було ожиріння I (54,5%) та II (12,7%) ступенів (мал. 1).

У 66,7% пацієнтів 2-ї групи з підвищеним катаболізмом СТ виявлено нормальну масу тіла, у 33,3% – надмірну. У хворих 3-ї групи (з підвищеним анаболізмом СТ) у 57,7% встановлено надмірну масу тіла, у 23,3% – нормальну, у 19,2% – ожиріння.

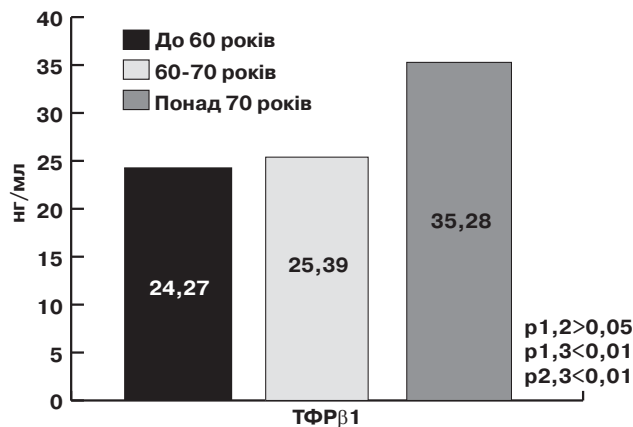
Серед обстежених хворих 19 (21,1%) пацієнтів курили.

Під час аналізу поширеності куріння серед хворих з НС найбільш частим воно було серед пацієнтів 3-ї групи (38,46%), у хворих 1-ї і 2-ї підгруп – у 12,73% і 22,22% відповідно (мал. 2).

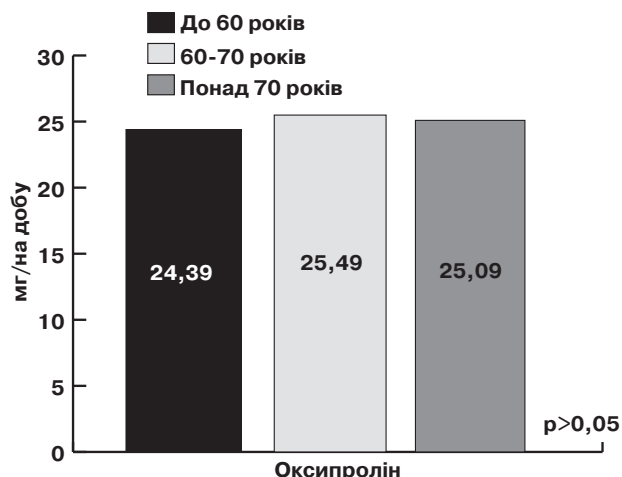
У хворих з НС рівень ТФР-β1 у курців перевищував показник пацієнтів, що не курять, і становив 35,34±1,23 нг/мл і 25,81±1,13 нг/мл відповідно (p<0,01). Це свідчить про посилення у курців колагенсинтетичних процесів (таблиця).

Виявлено зміни показників СТ залежно від ступеня АГ. У 14 (15,6%) хворих АТ знаходився у межах норми, у 25 (27,8%) хворих діагностовано АГ I ступеня, у 34 (37,8%) – II ступеня, у 17 (18,9%) хворих – АГ III ступеня.

Серед пацієнтів 1-ї групи переважала АГ I і II ступеня (34,5% і 40% відповідно). У 44,4% пацієнтів 2-ї групи діагностували оптимальний АТ, у 33,3% – АГ I ступеня, у 22,2% –



Мал. 4. Показники ТФР-β1 у хворих з НС залежно від віку



Мал. 5. Показники оксипроліну у хворих з НС залежно від віку

АГ II ступеня. Найбільш суттєві зміни АТ виявлено у пацієнтів 3-ї групи. У 38,5% діагностовано АГ II ступеня, у 42,3% – АГ III ступеня (мал. 3).

Стан метаболізму СТ залежав від віку обстежених хворих. Серед пацієнтів з НС виявлено 34 хворих віком до 60 років; 30 – від 60 до 70 років, 26 – після 70 років.

Зі збільшенням віку обстежених виявляли тенденцію до збільшення ТФР-β1 та оксипроліну сечі (мал. 4).

Середній показник ТФР-β1 у пацієнтів віком до 60 років становив  $24,27 \pm 1,44$  нг/мл, віком 60–70 років –  $25,39 \pm 1,7$  нг/мл, понад 70 років –  $35,28 \pm 1,41$  нг/мл.

Оксипролін сечі у пацієнтів віком до 60 років становив  $24,27 \pm 0,98$  мг/добу, від 60 до 70 років –  $25,49 \pm 1,48$  мг/добу і понад 70 років –  $25,09 \pm 1,06$  мг/добу.

Показники метаболізму СТ не залежали від статі хворих (мал. 6).

#### Влияние факторов риска на метаболизм соединительной ткани у больных с нестабильной стенокардией Е.Ф. Заремба, О.О. Капустинский, О.С. Капустинская

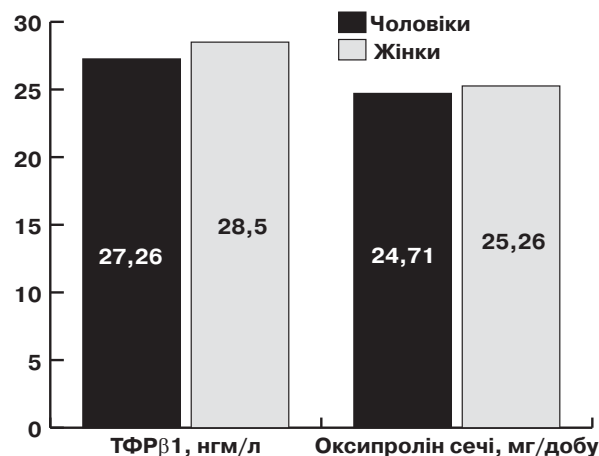
**Цель исследования:** изучение влияния известных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза на метаболизм соединительной ткани (СТ) у больных с нестабильной стенокардией (НС).

**Материалы и методы.** Проанализировано влияние известных факторов риска ИБС и атеросклероза на метаболизм СТ у больных с НС. Обследованы 90 больных НС (средний возраст больных составил  $62,33 \pm 1,27$  года). В зависимости от метаболизма СТ и в соответствии с поставленными задачами пациенты были разделены на три группы: 1-я группа – с пониженным трансформирующим фактором роста β1 (ТФР-β1) и нормальным уровнем оксипролина мочи; 2-я группа – с нормальным ТФР-β1 и высоким показателем оксипролина мочи; 3-я группа – с повышенным ТФР-β1 и нормальным уровнем оксипролина мочи.

**Результаты.** У больных 1-й группы факторами риска дестабилизации атеросклеротической бляшки является ожирение и частично курение. Курение провоцирует замедление анаболических процессов в СТ – снижению ТФР-β1. Развитие коронарных осложнений больных 2-й группы с повышенным катаболизмом коллагена провоцируют чрезмерная физическая нагрузка и артериальная гипертензия. У больных 3-й группы к дестабилизации атеросклеротической бляшки чаще приводит высокая степень артериального давления и возраст более 65 лет.

**Заключение.** Важным этапом клинического обследования было исследование состояния метаболизма соединительной ткани на основе скринингового определения уровня ТФР-β1 и общего оксипролина мочи.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, метаболизм соединительной ткани, ТФР-β1, оксипролин.



Мал. 6 Показники ТФР-β1 і оксипроліну у хворих з НС залежно від статі

#### ВИСНОВКИ

1. У хворих 1-ї групи факторами ризику дестабілізації атеросклеротичної бляшки (АБ) є ожиріння та частково куріння. Куріння провокує сповільнення анаболічних процесів у сполучній тканині (СТ) – зниженню ТФР-β. На тлі витонченої колагенової покривки та збільшеного ожиріння ліпідного ядра АБ стає більш чутливою до надриву, ерозії та виразкування.

2. Розвиток коронарних ускладнень хворих 2-ї групи з підвищеним катаболізмом колагену провокують надмірне фізичне навантаження та артеріальну гіпертензію, ймовірно за рахунок механізмів пасивного надриву.

3. У хворих 3-ї групи до дестабілізації АБ частіше призводить високий ступінь артеріального тиску та вік понад 65 років. За нашими спостереженнями ці фактори підвищують анаболічні процеси у СТ.

#### The metabolism of connective tissue risk factors effect in patients with unstable angina

Е.Н. Zaremba, О.О. Kapustynskyy, О.С. Kapustynska

**The objective:** to study the impact of known risk factors for coronary heart disease and atherosclerosis connective tissue metabolism in patients with unstable angina.

**Patients and methods.** The influence of known risk factors of coronary artery disease and atherosclerosis metabolism of connective tissue (CT) in patients with unstable angina. The study involved 90 patients with unstable angina (mean age of patients was  $62,33 \pm 1,27$  years). Depending on the metabolism and CT in accordance with the tasks patients were divided into 3 groups: Group 1 – with reduced transforming growth factor β1 (TGF-β1) and oxyprolin normal levels of urine; Group 2 – with normal TGF-β1 and high rate oxyprolin urine; Group 3 – with increased TGF-β1 and normal urinary hydroxyproline.

**Results.** Patients of group 1 risk factors of destabilization of atherosclerotic plaque is part of obesity and smoking. Smoking triggers a slowdown in Article anabolic processes – reducing TFR-β1. Development of complications of coronary patients in group 2 with increased catabolism of collagen provoke excessive physical activity and hypertension. Patients 3rd group to destabilize atherosclerotic plaques often results in a high degree of blood pressure and age over 65 years.

**Conclusion.** An important stage of clinical examination was study of the metabolism of connective tissue-based screening to determine the level of transforming growth factor β1 and general oxyprolin urine.

**Key words:** unstable angina, connective tissue metabolism, TGF-β1, hydroxyproline.

## Сведения об авторах

**Заремба Евгения Фоминична** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (032) 252-68-49. E-mail: acad.zaremba@gmail.com

**Капустинский Олег Олегович** – Кафедра семейной медицины ФПДО Львовского национального медицинского университета, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (032) 252-68-49

**Капустинская Оксана Степановна** – Кафедра терапии №1 и медицинской диагностики ФПДО Львовского национального медицинского университета, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (032) 252-68-49

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Імунологічне обстеження хворих на стабільну стенокардію / Є.Х. Заремба, Б.Д. Луцик, В.М. Акімова-Темчук та ін. – К., 2003. – 62 с.
2. Поливода С.Н. Оценка сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией: роль пульсового давления и жесткости крупных артерий / С.Н. Поливода, А.А. Черепок, Р.А. Сычев // Український кардіологічний журнал. – 2003. – № 5. – С. 124–130.
3. Поливода С.Н. Пульсовое артериальное давление – новый диагностический маркер ремоделирования крупных артерий при гипертонической болезни / С.Н. Поливода, А.А. Черепок, Р.А. Сычев // Серце і судини. – 2003. – № 3. – С. 60–64.
4. Поливода С.Н. Ремоделирование артериальных сосудов у больных гипертонической болезнью: патофизиологические механизмы формирования и методологические подходы к диагностике / С.Н. Поливода, А.А. Черепок, Р.А. Сычев // Проблемы старения и долголетия. – 2002. – № 3. – С. 334.
5. Ребров А.П., Воскобой Н.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза // Тер. архив. – 2004. – № 1. – С. 78–81.
6. Волков В.И. Влияние карведилола на липидный спектр крови и процессы перекисного окисления липидов у больных с постинфарктным кардиосклерозом / В.И. Волков, М.А. Тучинская, С.А. Серик // Український терапевтичний журнал. – 2004. – № 1. – С. 77–79.
7. Денисюк В.І. Доказова внутрішня медицина / В.І. Денисюк, О.В. Денисюк // Вінниця. – 2011. – С. 926.
8. Киношенко Е.И. Острый коронарный синдром / Е.И. Киношенко // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 13. – С. 8–15.
9. Поливода С.М. Дисфункція сполучної тканини та патофізіологічний механізм ремоделювання артерій еластичного типу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою / С.М. Поливода, О.О. Черепок, Р.О. Сичов // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 4. – С. 67–71.
10. Роль β-адреноблокаторів у лікуванні хворих із гострим коронарним синдромом. За матеріалами ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» // Мистецтво лікування. – 2006. – № 10. – С. 33–37.
11. Губарь Е.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечно-сосудистые заболевания / Е.Н. Губарь, А.Г. Мрочек // Лечебное дело. – 2008. – № 1. – С. 23–34.
12. Ломаковский О.М. Патологічна анатомія стабільних і нестабільних атеросклеротичних уражень коронарних судин при ІХС / О.М. Ломаковский // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 30–34.
13. Лугай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И. Лугай // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 1. – С. 22–23.
14. Лугай М.И. Ведение больных с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией в Украине. Результаты исследования ПРЕСТИЖ // М.И. Лугай // Укр.кардіологічний журн. – 2011. – № 1. – С. 6–11.
15. Талаева Т.В. Атеросклероз: многофакторность и системность патогенеза / Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 5. – С. 101–110.
16. Grainger D.J. TGF-β and atherosclerosis in man /D.J. Grainger // Cardiovascular Research. – 2007. – № 2. – P. 213–222.
17. Robbie L. Inflammation and Atherothrombosis / L. Robbie, P. Libby // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2001. – № 2. – P. 167–180.
18. Gnoni G.V. Quercetin inhibits fatty acid and triacylglycerol synthesis in rat liver cells / G.V. Gnoni, G. Paglialonga, L. Siculella // Europan Journal of Clinical Investigation. – 2009. – № 39. – P. 761–768.
19. Wu G. Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition / G. Wu, F.W. Bazer, R.C. Burghardt, G.A. Johnson // Amino Acids. – 2010. – № 2. – P. 35–45.
20. Yochimoto T. Flavonoids: potent inhibitors of arachidonate 5-lipoxygenase / T. Yochimoto, M. Furukewe, S. Yomamoto // Biochem. Biophysiol. Res. Comm. – 1983. – Vol. 116, Jsfe 2. – P. 612–614.

Статья поступила в редакцию 27.04.17