

УДК 616.453.72-008.61-06:616.12-005.4]-036-07

Павлюкович Н. Д.

РОЛЬ ГІПЕРКОРТИЗОЛЕМІЇ У ПРОГРЕСУВАННІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ

Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

natasha.pavlyukovich@gmail.com

Стаття присвячена дослідженню глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз у хворих із поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця, цукрового діабету 2-го типу та анемії. Встановлено, що як при ішемічній хворобі серця з супутнім анемічним синдромом, так і у випадку перебігу ішемічної хвороби серця та анемії на тлі цукрового діабету 2-го типу, має місце активація глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз, імовірно, у відповідь на гіпоксію як стресовий фактор при анемії. У міру наростання ступеня тяжкості анемічного синдрому рівень кортизолу сироватки крові змінювався неоднорідно: вірогідно зростав при анемії легкого ступеня, при рівні гемоглобіну менше 90 г/л – прогресуюче знижувався. Включення телмісартану до схеми комплексного лікування обстежених хворих супроводжувалося вірогідно нижчими рівнями кортизолемії, проте відповідних значень контрольної групи досягнуто не було.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця; цукровий діабет 2-го типу; анемія; кортизон; стрес.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» на тему «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія», № держ. реєстрації 0114U002475, термін виконання 2014–2018 рр.

Вступ. Згідно сучасним даним у здійсненні захисних та пристосувальних реакцій організму до стресорних впливів важлива роль належить гіпофізарно-адреналовій системі. Основними ефекторами активації тканинних чи локальних нейрогормонів служать ренін-ангіотензин-альдостеронова система – ангіотензин II та альдостерон, симпатoadреналова система – адреналін, норадреналін, кортизол, натрій-уретичний пептид. Секреція того чи іншого глюкокортикоїда чітко залежить від вдової приналежності: у людини, мавпи, собаки пере-

важає секреція кортизолу, у щура, миші, кроля – кортикостерону.

Необхідно відмітити, що об'єктом вивчення нейроендокринних змін в організмі при стресі були в основному тварини [4, 9]. Особливості ендокринних реакцій на тривалий стрес, зокрема на хронічну гіпоксію, у людини вивчені недостатньо.

При гострому стресі спостерігається гіперсекреція кортизолу в організмі. З цим пов'язано чимало можливих патологічних реакцій: симпатoadреналова активація зі схильністю до вазоконстрикції, зниженню варіабельності серцевого ритму, гіперактивації та гіперагрегації тромбоцитів, підвищенням частоти серцевих скорочень, артеріальної гіпертензії, підвищенням С-реактивного білку і прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6 [2, 7]. Підвищений рівень кортизолу також сприяє розвитку та прогресуванню атеросклеротичних процесів [9]. Через ці механізми стрес може провокувати серцево-судинні захворювання.

Метою проведеного дослідження стало вивчення зміни глюкокортикоїдної функції надниркових залоз при ішемічній хворобі серця (ІХС) з супутніми цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та анемічним синдромом (АС) у хворих старших вікових груп та встановлення залежності виявлених змін від ступеня тяжкості анемії та гіпоксії. З огляду на те, що секреція того чи іншого глюкокортикоїда при стресі є видоспецифічною, а у людини переважає секреція кортизолу, саме за рівнем цього гормону в сироватці крові обстежених і оцінювалась нами глюкокортикоїдна функція кори надниркових залоз.

Матеріал та методи дослідження. Рівень кортизолу визначали у 40 хворих на ІХС з супутніми ЦД 2-го типу та АС різного ступеня тяжкості. Групу порівняння склали 12 пацієнтів із ІХС без супутньої патології, що суттєво не відрізнялися від хворих дослідних груп за статтю та віком. Усі обстежувані пацієнти отримували базисну терапію основного та супутніх захворювань, крім того додатково призначали телмісартан. Зважаючи на це, хворі на ІХС, ЦД 2-го типу та анемію додатково були розподілені на групи в залежності від призначеного лікування: 20 хворих, які отримували лише базисну терапію

та 20 хворих, яким у схемі базисної терапії проводили заміну інгібітора АПФ блокатором рецепторів ангіотензину II телмісартаном, який призначали по 40 мг на добу 1 раз на день після їжі. Загальна тривалість лікування в стаціонарі складала 21–24 дні, крім того, рекомендували хворим продовжити прийом зазначених препаратів у амбулаторних умовах до 3-х місяців.

Дослідження рівня кортизолу в плазмі крові виконували за допомогою імуноферментного аналізу на аналізаторі імуноферментних реакцій «RT-2100С» («Rayto Electronics Inc.», Китай). Використовували набір реагентів Кортизол-ИФА (ООО «Хема-Медика», Росія) з показниками нормальних величин від 150 до 650 нмоль/л.

Результати дослідження та їх обговорення.

При обчисленні вмісту кортизолу в сироватці крові хворих контрольної групи було встановлено, що його значення становить $390,8 \pm 52,67$ нмоль/л, що знаходиться в межах фізіологічної норми (рис. 1).

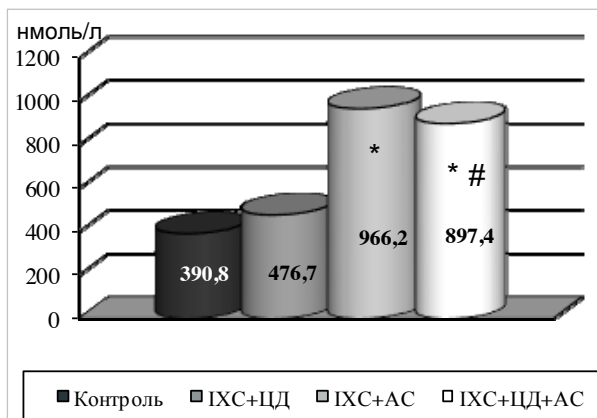


Рис. 1. Вміст кортизолу в сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемічний синдром.

Примітка: * – різниця вірогідна проти хворих контрольної групи ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна проти хворих із ІХС та ЦД ($p < 0,05$).

При поєднаному перебігу ІХС та ЦД 2-го типу суттєвих змін глюкокортикоїдної функції надниркових залоз нами виявлено не було: вміст кортизолу в сироватці крові склав $476,7 \pm 39,11$ нмоль/л ($p > 0,05$ у порівнянні з контрольною групою), що також вкладалося в рамки діапазону нормальних значень. У пацієнтів з ІХС, що перебігала на фоні анемії різного ступеня тяжкості, вміст кортизолу був у 2,02 рази вищим ($p < 0,05$) і становив $966,2 \pm 66,51$ нмоль/л. У випадку ускладнення ІХС та ЦД 2-го типу ще й супутнім анемічним синдромом вміст кортизолу в крові був дещо нижчим і становив $897,4 \pm 38,43$ нмоль/л, статистично вірогідно відрізняючись від аналогічного показника у групі контролю ($p < 0,05$) та у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу без анемії ($p < 0,05$).

Таким чином, як при ІХС з супутнім АС, так і у випадку перебігу ІХС та АС на тлі ЦД 2-го типу має місце активація глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз, імовірно, у відповідь на гіпоксію як стресовий фактор при анемії.

Враховуючи більшу частоту анемії легкого ступеня тяжкості, ніж середнього та тяжкого, серед пацієнтів з ІХС та ЦД 2-го типу, можна припустити, що на глюкокортикоїдну функцію кори надниркових залоз чинить вплив і перебіг захворювання. У зв'язку з цим проведено порівняння значень вмісту кортизолу в сироватці крові у обстежуваних пацієнтів основних груп спостереження залежно від ступеня тяжкості супутнього АС.

Як видно з рис. 2, у обстежених з ІХС та анемією легкого ступеня тяжкості у порівнянні із пацієнтами контрольної групи спостерігалась активація периферійної ланки гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Очевидно, анемія поглиблює гіпоксію, що має місце при ІХС внаслідок зниженого серцевого викиду і недостатньої перфузії органів і тканин [10], у результаті чого компенсаторно активується секреція кортизолу як основного адаптогенного гормону в організмі людини. В подальшому із наростанням анемії спостерігається тенденція до виснаження глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз зі зниженням вмісту кортизолу в сироватці крові, яке, однак, не носить статистично вірогідний характер ($p > 0,05$). При ІХС та анемії середнього ступеня тяжкості показник кортизолу склав $883,2 \pm 87,78$, що на 10% менше, ніж при анемії I ступеня.

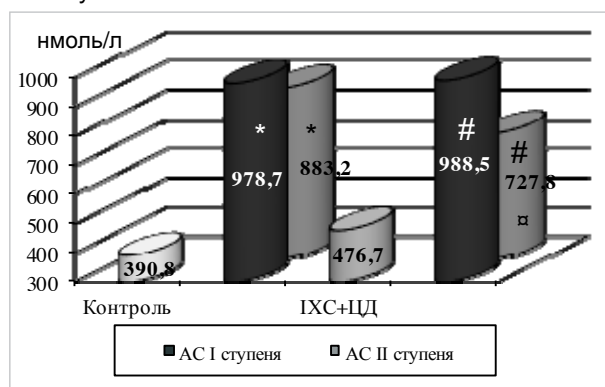


Рис. 2. Зміни глюкокортикоїдної функції надниркових залоз у хворих з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом у міру прогресування ступеня тяжкості супутньої анемії.

Примітка: * – різниця вірогідна проти хворих контрольної групи ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна проти хворих із ІХС та ЦД ($p < 0,05$); □ – різниця вірогідна проти хворих із ІХС, ЦД та АС I ступеня ($p < 0,05$).

Подібна тенденція залежності стану глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз від ступеня анемічної гіпоксії спостерігалась і у випадку

поєднаного перебігу ІХС, ЦД 2-го типу та анемії. При ускладненні ІХС та цукрового діабету супутнім АС І ступеня спостерігали статистично вірогідне зростання вмісту кортизолу в сироватці крові у 2,07 рази у порівнянні з пацієнтами з ІХС та ЦД ($p < 0,05$), що свідчило про напруження стреслімітуючих можливостей організму у відповідь на гіпоксію. У міру прогресування ступеня тяжкості супутньої анемії мало місце прогресуюче виснаження глюкокортикоїдної функції надниркових залоз, що супроводжувалося статистично вірогідним зниженням вмісту кортизолу на 26% у порівнянні з аналогічним показником у хворих на ІХС, ЦД 2-го типу та АС І ступеня ($p < 0,05$), значення якого, однак, не досягали відповідного показника у групі хворих на ІХС та ЦД.

У ході проведеного лікування у хворих обох груп спостереження відмічали певну динаміку змін глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз, що проявлялось помітною тенденцією до зниження рівня кортизолу в сироватці крові хворих на ІХС, цукровий діабет 2-го типу та супутню анемію (рис. 3). Ступінь вираженості виявлених змін був різним у залежності від курсу проведеного лікування.

У пацієнтів, що лікувалися за традиційною методикою мало місце зниження рівня кортизолемії на 12% у порівнянні з відповідним її значенням до лікування ($771,9 \pm 93,10$ та $874,5 \pm 41,12$ нмоль/л відповідно), що, однак, не носило статистично вірогідного характеру ($p > 0,05$) та у 1,97 рази перевищувало аналогічний показник у групі контролю ($p < 0,05$). Середній рівень кортизолу у пацієнтів, яким проводили терапію основного та супутнього захворювань за оптимізованою методикою, склав $663,7 \pm 96,69$ нмоль/л, статистично вірогідно відрі-

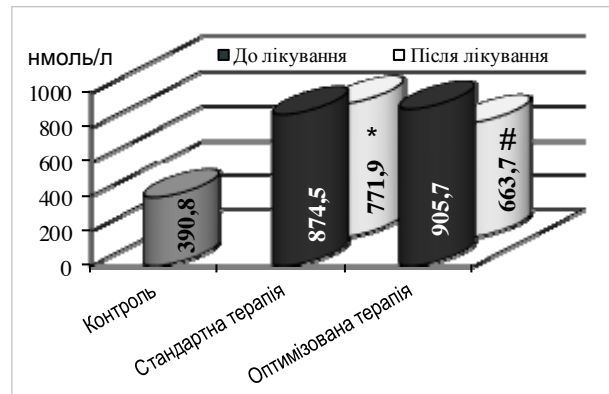


Рис. 3. Стан глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз у хворих на ішемічну хворобу серця, цукровий діабет 2-го типу та анемію у динаміці лікування.

Примітка: * – різниця вірогідна при порівнянні значень до та після лікування ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна при порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

няючись на 27% за відповідні його значення до лікування ($p < 0,05$). Нормалізації вмісту кортизолу в крові у жодній з основних груп спостереження не відбулося.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Таким чином, як при ІХС, так і у випадку поєднаного перебігу ІХС та ЦД 2-го типу, на тлі супутньої легкої анемії спостерігається збільшення секреції кортизолу у відповідь на анемічну гіпоксію. У міру прогресування ступеня тяжкості АС відмічається поступове виснаження глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз. Зменшення ступеня напруженості стреслімітуючих систем організму, можливо, сприятиме усуненню негативного впливу гіперкортизолемії на прогресування ішемічної хвороби серця, особливо на тлі супутніх ЦД 2-го типу та анемії.

Література

1. Лаптев Д. Н. Суточное мониторирование ЭКГ и уровня глюкозы в выявлении зависимости между гликемией и длительностью интервала QT у больных сахарным диабетом 1-го типа / Д. Н. Лаптев, Г. В. Рябыкина, А. А. Сеид-Гусейнов // *Терапевтический архив*. – 2009. – № 4. – С. 28–34.
2. Фолков Б. Эмоциональный стресс и его значение для развития сердечно-сосудистых заболеваний / Б. Фолков // *Кардиология*. – 2007. – № 10. – С. 4–11.
3. Association of deranged adrenal steroid metabolism with anemia in chronic heart failure / D. O. Okonko, M. Crosato, P. R. Kalra, M. Cicoira [et al.] // *American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 96, № 1. – P. 101–103.
4. Busic Z. Cellular mechanisms of cortisol in heart failure / Z. Busic, G. Tintor, V. Culic // *Psychoneuroendocrinology*. – 2014. – Vol. 46. – P. 100–101.
5. Exercise intolerance in chronic heart failure: the role of cortisol and the catabolic state / G. Tzanas, S. Dimopoulos, V. Agapitou, S. Nanas // *Current heart failure reports*. – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 70–79.
6. High evening salivary cortisol is an independent predictor of increased mortality risk in patients with systolic heart failure / F. Hammer, T. Deutschbein, A. Marx, G. Güder [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 203. – P. 69–73.
7. Kawada T. Survival risk of salivary cortisol and serum N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients with systolic heart failure / T. Kawada // *International journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 222. – P. 1054.
8. Is anemia a new cardiovascular risk factor? / G. Kaiafa, I. Kanellos, C. Savopoulos, N. Kakaletsis [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2015. – Vol. 186. – P. 117–124.

9. Salivary cortisol and α -amylase: subclinical indicators of stress as cardiometabolic risk / S. Cozma, L. C. Dima-Cozma, C. M. Ghiciuc, V. Pasquali [et al.] // Brazilian journal of medical and biological research. – 2017. – Vol. 50, № 2. – e5577.
10. Zadrazil J. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review / J. Zadrazil, P. Horak // Biomed. Pap. Med. Fac. – 2015. – Vol. 159, № 2. – P. 197–202.

References

1. Laptsev DN, Ryabykina GV, Seid-Guseynov AA. Sutochnoye monitorirovaniye EKG i urovnya glyukozy v vyyavlenii zavisimosti mezhdru glikemiyey i dlitel'nost'yu intervala QT u bol'nykh sakharnym diabetom. Terapevticheskiy arkhiv. 2009;4:28–34.
2. Folkov B. Emotsional'nyy stress i yego znacheniyе dlya razvitiya serdechno-sosudistykh zabolovaniy. Kardiologiya. 2007;10:4–11.
3. Okonko DO, Crosato M, Kalra PR, Ciccoira M, et al. Association of deranged adrenal steroid metabolism with anemia in chronic heart failure. American College of Cardiology. 2012;96(1):101–3.
4. Busic Z, Tintor G, Culic V. Cellular mechanisms of cortisol in heart failure. Psychoneuroendocrinology. 2014;46:100–1.
5. Tzanis G, Dimopoulos S, Agapitou V, Nanas S. Exercise intolerance in chronic heart failure: the role of cortisol and the catabolic state. Current heart failure reports. 2014;11(1):70–9.
6. Hammer F, Deutschbein T, Marx A, Güder G, et al. High evening salivary cortisol is an independent predictor of increased mortality risk in patients with systolic heart failure. International journal of cardiology. 2016;203:69–73.
7. Kawada T. Survival risk of salivary cortisol and serum N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients with systolic heart failure. International journal of cardiology. 2016;222:1054.
8. Kaiafa G, Kanellos I, Savopoulos C, Kakaletsis N, et al. Is anemia a new cardiovascular risk factor? International journal of cardiology. 2015;186:117–24.
9. Cozma S, Dima-Cozma LC, Ghiciuc CM, Pasquali V, et al. Salivary cortisol and α -amylase: subclinical indicators of stress as cardiometabolic risk. Brazilian journal of medical and biological research. 2017;50(2):e5577.
10. Zadrazil J, Horak P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review. Biomed. Pap. Med. Fac. 2015;159(2):197–202.

УДК 616.453.72-008.61-06:616.12-005.4]-036-07

РОЛЬ ГИПЕРКОРТИЗОЛЕМИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

Павлюкович Н. Д.

Резюме. Статья посвящена исследованию глюкокортикоидной функции коры надпочечников у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2-го типа и анемии. Установлено, что как при ишемической болезни сердца с сопутствующим анемическим синдромом, так и в случае течения ишемической болезни сердца и анемии на фоне сахарного диабета 2-го типа, имеет место активация глюкокортикоидной функции коры надпочечников, вероятно, в ответ на гипоксию как стрессовый фактор при анемии. По мере нарастания степени тяжести анемического синдрома уровень кортизола сыворотки крови менялся неоднородно: достоверно возрастал при анемии легкой степени, при уровне гемоглобина менее 90 г/л – прогрессирующе снижался. Включение телмисартана в схему комплексного лечения обследованных больных сопровождалось достоверно более низкими уровнями кортизолемии, однако соответствующих значений контрольной группы достигнуто не было.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; сахарный диабет 2-го типа; анемия; кортизол; стресс.

UDC 616.453.72-008.61-06:616.12-005.4]-036-07

THE ROLE OF HYPERCORTISOLEMIA IN ISCHEMIC HEART DISEASE BASED ON COMORBIDITY

Pavliukovich N. D.

Abstract. Peculiarities of the endocrine responses to the prolonged stress, including chronic hypoxia in humans have not studied yet.

Therefore, the *aim* of the research was to investigate the changes of the glucocorticoid adrenal function at coronary artery disease (CAD) with comorbid diabetes mellitus (DM) type 2 and anemic syndrome (AS) in patients of older age groups depending on the severity of anemia and hypoxia.

Methods and materials. 40 patients with CAD, DM type 2 and anemia were involved in the investigation. They were divided into groups depending on the comorbidity. Additionally two groups were formed according to the prescribed treatment (20 patients received traditional basic treatment with ACE inhibitor, 20 patients had

telmisartan in dose 40 mg daily). Glucocorticoid function of the adrenal glands was evaluated by the level of serum cortisol. Comparison group contained 12 patients with ischemic heart disease without concomitant pathology and did not differ from patients of examined groups.

Results. In patients with comorbid course of CAD and DM type 2 there were no significant changes of the glucocorticoid adrenal function. In patients with CAD with comorbid anemia and in patients with CAD, anemia and DM type 2 activation of the glucocorticoid adrenal function was detected.

Along with the growth of the anemia severity change of the serum cortisol level was non-uniform. In the patients with CAD and mild anemia compared with patients of the control group one observed activation of the cortisol secretion by 2,07 times ($p < 0,05$). With the progression of the comorbid anemia severity progressive depletion of the glucocorticoid adrenal function was found, which was accompanied by the statistically significant decrease in cortisol level by 26% compared to the same figure in patients with CAD, DM type 2 and mild anemia ($p < 0,05$).

Conclusions and prospects for further investigations. There is increase of cortisol in response to anemic hypoxia. During the stage of anemic syndrome severity there is gradual decrease of glucocorticoid function of adrenal glands. Decrease of the stage of rigidity of stress limited systems of organism possible assists in elimination of negative influence of hypercortisolemia on progression of ischemic heart disease especially on diabetes mellitus type 2 and anemia.

Keywords: coronary artery disease; diabetes mellitus type 2; anemia; cortisol; stress.

Стаття надійшла 04.03.2017 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування