

Превентивна терапія обструктивної форми ішемічної хвороби серця на тлі раку грудної залози в умовах роботи сімейного лікаря

В.І. Кошля, Шах Фероз, О.С. Кульбачук, Ю.О. Кліцунова, Н.П. Склярова, О.В. Соловійов, Н.В. Мартиненко

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

У 42 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження та пухлинними захворюваннями грудної залози було досліджено вміст судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), матричної металопротеїнази-9 (ММП-9), вазопресину та нітрогену. Проведені дослідження показали істотне зростання VEGF, ММП-9, вазопресину та суттєве зниження рівня нітрогену порівняно з показниками контрольної групи здорових осіб. У процесі лікування периндоприлом, бісопрололом та розувастатином відзначали нормалізацію рівня більшості показників і зменшення кількості нападів стенокардії та епізодів ішемії міокарда.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, рак грудної залози, периндоприл, бісопролол, розувастатин, лікування.

У 2003 році були розроблені рекомендації American Heart Association (АНА) – Американської серцевої асоціації та Національного інституту серця, легень та крові США, що мали за мету визначити природу та ступінь статевих відмінностей як при хронічній, так і гострій кардіальній ішемії, щодо клінічних проявів ішемічної хвороби серця (ІХС), її виявлення та лікування. Фактично, автори рекомендацій намагалися привернути увагу лікарів (кардіологів, терапевтів, лікарів сімейної медицини тощо) та пацієнток до проблеми ІХС у жінок. І ця публікація буде першою частиною серед запропонованих для «Мистецтва лікування» статей з даного питання, тим більше, що Європейське кардіологічне товариство також нещодавно розпочало діяльність у цьому напрямі. Серед онкологічної патології рак грудної залози посідає 4 місце. З цього виходить, що профілактика даного захворювання має велике значення. Ураховуючи медицину сімейного лікаря, на перше місце виходить профілактична медицина діагностики лікування пальпаторних і непальпаторних форм раку грудної залози. Літературні джерела також свідчать [1, 4], що ангіогенез є провідною ланкою ІХС, серцевої недостатності, критичної ішемії нижніх кінцівок, метаболічного синдрому, ожиріння, артеріальної гіпертензії та метастазування пухлинних захворювань, у тому числі і грудної залози. Одним із основних факторів ангіогенезу є судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF). Для підвищення ефективності лікування пацієнтів з ІХС у поєднанні з пухлинами грудної залози і запобігання процесам метастазування використовують нові плазмідні конструкції, наноантитіла, методи клонування та ін.

Водночас внутрішньосудинний ендотеліальний фактор росту, будучи чинником росту ендотелію судин, є також активатором росту при раку грудної залози.

Разом із тим, роль коронарного ангіогенезу у перебігу стабільної стенокардії напруження (ССН) не є однозначною, оскільки, з одного боку, колатеральний кровообіг допомагає зберегти життєдіяльність і функціональний стан серцевого м'язу, а з іншого – з'являється загроза неоваскуляризації атеросклеротичної бляшки, що може призводити до її

дестабілізації і при пухлинних захворюваннях грудної залози може сприяти метастазуванню пухлини. При цьому судинний ендотеліальний фактор росту і матрична металопротеїназа-9 (ММП-9) є одними з найбільш значущих факторів [2, 3], які можуть впливати на формування нового аномального судинного русла у пухлині [5].

Мета дослідження: вивчення стану судинного ендотеліального фактора росту, ММП-9 і вазопресину як маркерів прогресування розвитку ССН і профілактики розвитку та метастазування раку грудної залози у співставленні із вмістом нітрогену, особливо в умовах роботи сімейного лікаря.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Активність судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) та ММП-9 і вмісту вазопресину було вивчено у 42 хворих з пухлинними захворюваннями грудної залози та ССН, які були розподілені на дві групи: 1-а група – хворі з ССН II функціонального класу (ФК), 2-а група – хворі з ССН III ФК. З метою контролю була обстежена група здорових жінок у кількості 25 осіб відповідного віку. Діагностику стабільної стенокардії здійснювали згідно з критеріями Канадського кардіологічного товариства (ССС) та мастопатії чи раку грудної залози відповідно до клінічних настанов. Включали пацієнтів з пухлинами T2N1.

Активність VEGF, вазопресину, а також ММП-9 і вазопресину визначали за даними імуноферментних методик, які апробовані в клініці і забезпечують відтворюваність та точність результатів, необхідних у наукових дослідженнях.

Курс лікування складав 6 міс. Лікування хворих проводили на базі сімейних амбулаторій периндоприлом (у добовій дозі 4–8 мг), бісопрололом (10–20 мг на добу) і розувастатином (10–20 мг на добу). Як відомо, периндоприл дозозалежно інгібує пресорні та вазоконстрикторні впливи ангіотензину II, знижує рівень альдостерону і вазопресину в плазмі, збільшує діурез, екскрецію натрію і хлоридів, чинить нефропротективний вплив, зменшує рівень альбумінурії. При тривалому лікуванні периндоприл зменшує вираженість гіпертрофії міокарда. У хворих на стабільну стенокардію здійснює антиангеальний вплив та знижує як САД, так і ДАТ, не змінюючи ЧСС, що компенсується призначенням бісопрололу.

Статистичне оброблення отриманих даних проводили за стандартними програмами з використанням пакета прикладних програм «Statistica for Windows 6.0» (№ ліцензії АХХR712D833214FAN5).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з наведених у таблиці даних, вихідні показники VEGF в обох групах були істотно підвищеними (ССН II ФК – 11,0%, $p < 0,001$; ССН III ФК – 22,3%, $p < 0,001$). Аналогічним чином зростає і рівень ММП-9 та вазопресину. Так,

Вихідні показники VEGF, MMP-9, вазопресину та нітрогену та їхні зміни в процесі лікування

Показники	Здорові	СШ II ФК		СШ III ФК	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
VEGF, нг/мл	205,74±6,45	240,16±7,34 p ₂₋₄ <0,001	213,72±11,33 p ₃₋₄ <0,001	251,53±9,2 p ₂₋₅ <0,001	225,42±10,14 p ₅₋₆ <0,001
MMP-9, нг/мл	101,48±5,60	133,91±8,39 p ₂₋₃ <0,001	104,62±10,28 p ₃₋₄ <0,001	168,19±5,31 p ₂₋₅ <0,001	116,31±10,52 p ₅₋₆ <0,001
Нітроген, пг/мл	26,48±0,21	21,43±0,19 p ₂₋₃ <0,001	24,18±0,12 p ₂₋₅ <0,001	17,22±0,13 p ₂₋₅ <0,001	23,36±0,17 p ₂₋₇ <0,001
Вазопресин, пмоль/л	3,6±0,1	4,0±0,1 p ₂₋₃ <0,01	3,7±0,2 p ₂₋₅ 0,05	4,4±0,2 p ₂₋₆ <0,001	3,9±0,1 p ₅₋₆ <0,05

показники MMP-9 у хворих 1-ї та 2-ї груп у порівнянні з контрольною групою здорових зростали відповідно на 32,0% і, а рівень вазопресину – на 11,1% (p<0,001) і 22,2% (p<0,001). При цьому вміст нітрогену в обох групах був зниженим (1-а група – 19,1%, p<0,001; 2-а група – 35,0%, p<0,001).

В останні роки велику цікавість дослідників викликають процеси ангиогенезу, серед яких центральну роль у виникненні судинних ускладнень відводять VEGF. У роботі показано підвищення рівня VEGF, що можна пояснити як можливий результат активації ангиогенезу у відповідь на пошкодження судинної стінки внаслідок гіпоксії або як безпосередній наслідок прискороного обміну ендотеліальних клітин. Таким чином, підвищення рівня VEGF скоріш за все зумовлено прогресуванням ІХС та ендотеліальною дисфункцією.

Рівень вазопресину перебував у найбільш тісному прямому кореляційному зв'язку з показниками VEGF (r=+0,522; p<0,02), а з даними нітрогену відзначено зворотний кореляційний зв'язок.

Зупиняючись на характері і механізмах системної дії пухлини на організм, необхідно насамперед відзначити розвиток виражених розладів функції ендотелію, зумовлених, з одного боку, порушенням регуляторних механізмів обміну речовин, а з іншого – розвитком метаболічного алітизму малігнізованих клітин.

Інтенсивний ріст пухлини при ІХС вимагає пластичних і енергетичних ресурсів. Відомо, що гіпоксія є одним з найбільш активних факторів стимулювання ангиогенезу. Особливості ізоферментного спектра пухлини, експонування ферментів на цитоплазматичній мембрані наділяють високою конкурентоспроможністю малігнізовані клітини [4, 5]. Останні набувають властивості «пастки» азоту, глюкози, вітамінів та інших субстратів. У низці випадків злаякісна пухлина діє як гіпоглікемічний фактор, активно утилізуючи

глюкозу. На тлі гіпоглікемії можливі пригнічення інсулярного апарату, дефіцит інсуліну, які можуть посилюватись ендотеліальною дисфункцією.

У процесі амбулаторного лікування спостерігалось істотне покращання функції ендотелію і суттєве зниження рівня VEGF, MMP-9, вазопресину і зростання вмісту нітрогену. Зменшення рівня гіпоксії призводить до зниження вмісту VEGF, що у пацієнтів 1-ї групи у порівнянні з даними до лікування знижувався на 11,0% (p<0,001), у обстежених 2-ї групи – на 10,4% (p<0,001). Водночас спостерігалось і зменшення вмісту MMP-9 (1-а група – 21,9%, p<0,001; 2-а група – 30,8%, p<0,001) і вазопресину – на 7,5% (p<0,01) і 11,4% (p<0,05).

За даними проведених досліджень [5] також відзначається зменшення активності вільнорадикального окиснення, яке є типовою еферентною ланкою реалізації різних етіологічних факторів, у тому числі і канцерогенезу, на молекулярно-клітинному рівні.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг стабільної стенокардії напруження у пацієнтів з пухлинними захворюваннями грудних залоз супроводжується активацією ангиогенезу на тлі зростання рівня матричної металопротеїнази-9 і вазопресину та вірогідного зниження вмісту нітрогену, які є найбільш суттєвими факторами розвитку стенокардії та канцерогенезу.

2. Активна 6-місячна терапія із застосуванням периндоприлу, бисопрололу і розувастатину сприяє покращанню функції ендотелію, про що свідчить зниження рівня внутрішньосудинного ендотеліального фактора росту, матричної металопротеїнази-9 та вазопресину і водночас сприяє нормалізації рівня кінцевих метаболітів азоту та запобігає подальшому прогресуванню стенокардії і метастазуванню раку грудної залози.

Превентивная терапия обструктивной формы ишемической болезни сердца на фоне рака грудной железы в условиях работы семейного врача

В.И. Кошля, Шах Фероз, О.С. Кубальчук, Ю.О. Клицинова, Н.П. Склярова, О.В. Соловьев, Н.В. Мартыненко

У 42 пациентов со стабильной стенокардией напряжения и опухолевыми заболеваниями грудной железы было исследовано содержание сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), матричной металлопротеиназы-9 (MMP-9), вазопрессина и азотного метаболита. Проведенные исследования показали существенный рост содержания VEGF, MMP-9, вазопрессина и значительное снижение уровня азотного метаболита по сравнению с показателями контрольной группы здоровых лиц. В процессе лечения периндоприлом, бисопрололом и розувастатином отмечали нормализацию уровня большинства показателей и уменьшение количества приступов стенокардии и эпизодов ишемии миокарда.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, рак грудной железы, периндоприл, бисопролол, розувастатин, лечение.

Preventive treatment of obstructive coronary heart disease on the background of breast cancer in working conditions family doctor

V.I. Koshlya, Shah Feroz, O.S. Kubalchuk, J.O. Klitsunova, N.P. Sklyarov, O.V. Solovyov, N.V. Martynenko

In 42 patients with stable angina and neoplastic diseases of the breast has been studied the content of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-9, vasopressin and of course nitrogen metabolites. Studies have shown a significant increase in the content VEGF, MMP-9, vasopressin and a significant reduction in NOx compared to the control group. In the course of treatment with telmisartan, bisoprolol and rosuvastatin showed normalization of the level of most of the indicators and reduce the number of angina attacks and episodes of myocardial ischemia.

Key words: ischemic heart disease, breast cancer, perindopril, bisoprolol, rosuvastatin treatment.

Сведения об авторах

Кошля Владимир Иванович – кафедра общей практики-семейной медицины Запорожской медицинской академии последиplomного образования МЗ Украины, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 2; тел.: (061) 283-53-54. E-mail: fammad@mail.ru

Фероз Шах - Запорожская медицинская академия последиplomного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20

Кульбачук Александр Сергеевич – Запорожская медицинская академия последиplomного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20

Клицинова Юлия Александровна – Запорожская медицинская академия последиplomного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20

Склярова Наталья Павловна – Запорожская медицинская академия последиplomного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20

Соловьев Александр Владимирович – Запорожская медицинская академия последиplomного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20

Мартыненко Наталья Вадимовна – Запорожская медицинская академия последиplomного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Билецкий С.В. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Билецкий, С.С. Билецкий // Внутренняя медицина. – 2008. – № 8. – С. 36–41.
2. Волков В.И., Калашник Д.Н., Серик С.А. Изменение уровня матриксной металлопротеиназы-9 у больных со стабильной и нестабильной стенокардией // Український терапевтичний журнал. – 2006. – № 1. – С. 4–7.
3. Волков В.И., Калашник Д.Н., Яковлева Л.Н. Влияние симвастина на

маркеры стабильности атеросклеротического процесса у больных ОКС // Материалы XIII российского национального конгресса: «Человек и лекарство». – М., 2006. – С. 90–91.

4. Голобородько О.О. Зміни активності симпатико-адреналової і ренін-ангіотензин-альдостеронової систем та вмісту естрадіолу і метаболітів оксиду азоту при ІХС у прооперованих онкологічно хворих жінок під впливом раміприлу та азопролу в амбулаторних умовах //Збірник наукових праць

«Актуальні питання медичної науки та практики». – Випуск 78, Том 1. – Книга 1. – 2011. – С. 63–67.

5. Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 203–216.
6. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial

/ Yusuf S., Teo K., Anderson C. et al. // Lancet. – 2008. – V. 372. – P. 1174–1183.

7. The relevance of tissue ACE: manifestations in mechanistic and endpoint data./ Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al. //Am. J. Cardiol. – 2001. – V. 88 (Suppl L). – P. 1–20.
8. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events // N Engl J Med. – 2008. – V. 358. – P. 1547–1559.

Статья поступила в редакцию 10.11.2015