

Роль ендотеліальної дисфункції та системного імунного запалення у виникненні ішемії міокарда при фізичному навантаженні у хворих з гемодинамічно незначущим атеросклерозом вінцевих артерій серця

К.М. Амосова, О.Т. Стременик, Є.В. Андрєєв, К.М. Яременко,
В.І. Захарова, О.В. Гриневич

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ
Олександрівська клінічна лікарня, м. Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: атеросклероз вінцевих артерій, функція ендотелію, толерантність до фізичного навантаження, ендотелін-1, інтерлейкін-6

Основною причиною ішемічної хвороби серця (ІХС) є атеросклероз вінцевих артерій (ВА) серця. Протягом тривалого часу атеросклероз ВА має безсимптомний перебіг через незначне стенозування просвіту судини, ремоделювання судинної стінки, розвиток колатерального кровообігу. Таким чином, дуже важливо якомога раніше діагностувати атеросклероз ВА до виникнення клінічних проявів захворювання, що дозволяє якнайшвидше розпочати профілактику серцево-судинних катастроф [1, 2, 9]. У той же час, детальне вивчення патогенетичних основ, механізмів розвитку, підходів до своєчасної діагностики може не тільки зменшити ризик, а й вийти на якісно нові стратегічні позиції щодо профілактики та лікування атеросклерозу ВА.

Атеросклероз зі звуженням просвіту ВА менше ніж 50 %, за даними коронарографії, вважають гемодинамічно незначущим [5]. Проте цей термін здебільшого описує анатомічну незначущість стенозу, ніж функціональну можливість ВА забезпечити адекватний коронарний кровотік. Відсутність прямої кореляції між ступенем стенозу ВА та клінічними проявами ІХС потребує додаткового аналізу факторів, що впливають на толерантність до фізичного навантаження у хворих з гемодинамічно незначущим коронарним атеросклерозом (ГНЗКА).

Результати численних експериментальних та клінічних досліджень останніх років довели, що між ендотеліозалежною судинною реактив-

ністю і розвитком та прогресуванням коронарного атеросклерозу існує взаємозв'язок [4, 18, 21]. Показано, що судинна реактивність вже порушена не тільки на ранніх стадіях коронарного атеросклерозу, а й на стадії факторів ризику, встановлено взаємозв'язок між порушенням судинної реактивності і дисліпідемією [8], курінням [3], віком [3, 6], статтю [9, 12], ожирінням [1, 4] та іншими факторами ризику.

У хворих із гемодинамічно значущим коронарним атеросклерозом (стеноз ВА 70 % за даними коронарографії) коливання тонузу ВА мають мінімальний вплив на знижену доставку кисню до міокарда, в той час як при ГНЗКА наявність вазоконстрикції або вазоспазму, як результат ендотеліальної дисфункції, може призводити до ішемії міокарда при фізичному навантаженні [9, 12].

Оскільки за даними коронарографії неможливо оцінити функціональні зміни, пов'язані з атеросклеротичним ураженням і які пояснюють варіабельність ішемічного порогу у хворих з однаковим ступенем стенозу ВА, є актуальним вивчення функціонального стану артеріальної стінки у пацієнтів з ГНЗКА.

Мета дослідження – оцінити роль ендотеліальної дисфункції за даними проби з реактивною гіперемією та рівня ендотеліну-1 сироватки, а також системного імунного запалення за рівнями інтерлейкіну-6 сироватки в індукції ішемії міокарда при фізичному навантаженні у хворих з

гемодинамічно незначущим атеросклерозом вінцевих артерій серця.

Матеріал і методи

Робота базується на проспективному обстеженні 120 осіб, зокрема 70 хворих з ГНЗКА 1–3 ВА за даними коронарографії (основна група) і 50 практично здорових осіб з незміненими ВА, при проведенні рентгеноконтрастної коронарографії та негативної проби на ІХС за результатами навантажувального тесту (контрольна група).

Обстежених відібрали з 1058 осіб, яким під час лікування в кардіологічних відділеннях Центральної міської клінічної лікарні м. Києва в період з 2004 по 2007 р. проводили коронарографію з різних причин.

Відповідно до керівництва з коронарної ангіографії American College of Cardiology/American Heart Association (1999) [5] ГНЗКА вважали атеросклеротичне ураження 1–3 ВА зі стенозами в межах 20–50 % за даними рентгеноконтрастної коронарографії.

Критеріями вилучення були нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда, післяінфарктний кардіосклероз, клінічні ознаки хронічної серцевої недостатності та/або систолічна дисфункція лівого шлуночка, артеріальна гіпертензія 2–3-го ступеня, вроджені й набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатія, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка за даними ехокардіографії та будь-яка тяжка супутня патологія, зокрема цукровий діабет, захворювання щитовидної залози, нирок та печінки. До критеріїв вилучення також належали інші причини болю в грудній клітці (захворювання опорно-рухового апарату, езофагіт). Жодна з жінок, залучених у дослідження, не приймала гормонозамісної терапії естрогенами.

Середній вік хворих з ГНЗКА становив $(55,4 \pm 1,3)$ року (від 48 до 63 років); з них було 44 (62,9 %) чоловіки та 26 (37,1 %) жінок. У осіб контрольної групи середній вік становив $(53,9 \pm 1,4)$ року (від 32 до 58 років); серед них було 28 (56,0 %) чоловіків та 22 (44,0 %) жінки (всі $P > 0,05$ порівняно з основною групою).

Основною скаргою у хворих з ГНЗКА був ангінозний біль. Згідно з клінічною класифікацією стенокардії Канадського серцево-судинного товариства I функціональний клас (ФК) стенокардії спостерігали у 31 (44,3 %) хворого,

II ФК – у 39 (55,7 %). В основній групі було 32 (45,7 %) хворих з гіпертонічною хворобою I стадії, артеріальною гіпертензією 1-го ступеня. В контрольній групі осіб з артеріальною гіпертензією та стенокардією не було.

У групі хворих з ГНЗКА кількість осіб, що курять, не відрізнялася від такої в контрольній групі – відповідно 32 (45,7 %) і 26 (52,0 %); $P > 0,05$. Також не відзначали суттєвої різниці середніх показників індексу маси тіла (ІМТ) (відповідно $(29,8 \pm 0,5)$ і $(28,2 \pm 0,7)$ кг/м²; $P > 0,05$). Рівень загального холестерину (ЗХС) у хворих з ГНЗКА істотно не відрізнявся від такого в контрольній групі (відповідно $(5,95 \pm 0,79)$ і $(5,32 \pm 0,64)$ ммоль/л; $P > 0,05$). Однак в основній групі виявили значно більшу (на 42,9 %) кількість осіб з обтяженою сімейною спадковістю, порівняно з такими у групі здорових ($P > 0,01$).

Хворі отримували рекомендації щодо модифікації способу життя і медикаментозну терапію у фіксованих дозах, яка включала 75 мг ацетилсаліцилової кислоти (один раз на добу) та метопролол з метою антигіпертензивної та/або антиангінальної дії (в середньому – (75 ± 25) мг/добу); після завершення обстеження призначали також 20 мг аторвастатину (один раз на добу). Жодний з обстежених не приймав ліпідознижувальні препарати впродовж, як мінімум, 6 тиж до початку обстеження.

Окрім клінічних методів, ЕКГ в 12 відведіннях, рентгенографії органів грудної клітки за потребою, ехокардіографії, коронарографії та загальноприйнятого лабораторного обстеження, всім особам основної групи проводили визначення вмісту показників ліпідного спектра сироватки крові, тредміл-тест, пробу з реактивною гіперемією, визначали рівні ендотеліну-1 та інтерлейкіну-6 в сироватці крові.

Селективну поліпозиційну коронарографію виконували перкутанним черезстегновим доступом за методикою M. Judkins на ангіографічній установці Philips Integris 3000 (Голландія) з використанням неіонного контрасту «Ультравіст» (Schering, Німеччина) [5]. Рівень ЗХС, тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали з використанням тест-смужок «Рефлотрон» (Roche, Франція). У жодного з пацієнтів рівень ТГ не перевищував 4,5 ммоль/л, що дало змогу під час аналізу даних для визначення рівня ХС ЛПНП використати формулу Friedewald: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ЗХС} - \text{ТГ}/2,2 - \text{ХС ЛПВЩ}$ за умови, що рівень ТГ був не більше

4,5 ммоль/л, де ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

Тест з дозованим фізичним навантаженням на тредмілі проводили через 48 год після відміни β -адреноблокаторів. Тредміл-тест проводили вранці натще відповідно до симптомобмеженого протоколу Bruce за допомогою комплексу для проведення навантажувальних тестів – електрокардіографа Bioset 8000 plus (Німеччина) та бігової доріжки Woodway-15 (Німеччина) [12, 14]. Під час тесту проводили моніторинг ЕКГ в 12 стандартних відведеннях із записом. Частоту скорочень серця і артеріальний тиск вимірювали на початку та наприкінці кожного ступеня навантаження, в момент припинення тесту й кожні 3 хв впродовж 15 хв реституції. Критерієм позитивної проби були ішемічні зміни на ЕКГ у вигляді горизонтальної чи косонизхідної депресії сегмента ST більше 1 мм на відстані 60–80 мс від точки J комплексу QRS [14]. Визначали рівень навантаження в метаболічних одиницях поглинання кисню ($1 \text{ MET}=3,6 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$) та тривалість навантаження (хв).

Функцію ендотелію вивчали за методикою D.S. Celermajer та співавторів [10] шляхом оцінки ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії та рівня ендотеліну-1 сироватки. ЕЗВД визначали на ультразвуковому сканері Aloka 5000 Pro Sound (Японія) лінійним датчиком з робочою частотою 13 МГц. Дослідження проводили вранці натще в спеціально обладнаному приміщенні. За 24 год до цього припиняли прийом нітратів короткої дії. В разі прийому нітрогліцерину дослідження відкладалося на одну добу. Сканування правої плечової артерії проводили на 2–10 см вище ліктьового суглоба, манжету тонометра накладали на передпліччя. Діаметр плечової артерії вимірювали в поперечній та повздовжній площинах з метою отримання однакових показників. Для підвищення точності вимірювань відзначали місце встановлення датчика. Діаметр плечової артерії визначали як відстань між передньою та задньою стінками артерії на межі інтима судини/потік. Діаметр вимірювали під час кінцеводіастолічної фази кровотоку, яку реєстрували в момент появи зубця R на ЕКГ, синхронізованій з ультразвуковим зображенням. ЕЗВД визначали на 90 с після 5 хв компресії плечової артерії тиском 300 мм рт. ст. шляхом розрахунку відсотка зміни діаметра артерії порівняно з вихідним. Ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНЗВД) визначали як

максимальну величину відсотка розширення артерії впродовж 5 хв після сублінгвального прийому 0,5 мг нітрогліцерину при щохвилинній реєстрації. Нормою вважали післяоклюзійне збільшення діаметра судини більше ніж на 10 % від вихідного й 20 % – на тлі дії нітрогліцерину [10].

Рівні ендотеліну-1 та прозапального цитокіну ІЛ-6 визначали в сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем виробництва ProCon (Росія) та Biomedica (Австрія).

Результати та їх обговорення

За результатами тредміл-тесту проба на ІХС була позитивною у 22 (31,4 %) хворих з ГНЗКА (табл. 1). У всіх хворих з позитивною пробю ішемічні зміни на ЕКГ не супроводжувалися нападами стенокардії. У 6 (27,2 %) хворих з ГНЗКА з позитивною пробю на ІХС виникла депресія ST під час навантаження менше 7 MET. У 35 (50,0 %) пацієнтів із ГНЗКА проба на ІХС була негативною. Частота виявлення неінформативної проби на ІХС була однаковою в обох групах ($P>0,05$). У всіх випадках проба була припинена через загальну втому пацієнтів. Потужність навантаження у хворих з ГНЗКА була значно меншою порівняно з такою в контрольній групі (всі $P<0,05$). Отримані результати є зіставними з поодинокими повідомленнями [23, 30] щодо зниження толерантності до фізичного навантаження у хворих з ГНЗКА.

Таблиця 1
Результати тредміл-тесту у хворих з ГНЗКА

Показник	Здорові особи (n=50)	Хворі з ГНЗКА (n=70)
Позитивна проба на ІХС	0	22 (31,4 %)*
Негативна проба на ІХС	40 (80 %)	35 (50 %)*
Неінформативна проба на ІХС	10 (20 %)	13 (18,6 %)
Потужність навантаження, MET ($M\pm m$)	10,6 \pm 0,5	8,9 \pm 0,4*

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими у здорових осіб ($P<0,05$).

Показники середньої порогової потужності навантаження у хворих з ГНЗКА із позитивною пробю на ІХС були достовірно меншими порівняно з такими у хворих з ГНЗКА із негативною

пробою на ІХС та здорових осіб (відповідно $(6,7 \pm 0,8)$, $(9,8 \pm 0,9)$ та $(10,6 \pm 0,5)$ МЕТ; $P < 0,05$).

За результатами тредміл-тесту хворих з ГНЗКА було поділено на дві підгрупи: 1-ша – хворі з позитивною пробою на ІХС (віком у середньому $(56,8 \pm 1,2)$ року); 2-га підгрупа – хворі з негативною пробою на ІХС (віком у середньому $(54,2 \pm 2,4)$ року). Хворі двох підгруп істотно не відрізнялися за віком, статтю, частотою виявлення артеріальної гіпертензії, індексом маси тіла (табл. 2). Проте серед пацієнтів з позитивною пробою на ІХС було достовірно більше осіб з гіперхолестеринемією ($\text{ЗХС} > 4,5$ ммоль/л), а також курців, ніж у хворих з негативною пробою на ІХС ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Наявність факторів ризику в групах хворих з ГНЗКА залежно від результатів тредміл-тесту

Показник	Кількість хворих з ГНЗКА	
	з негативною пробою на ІХС (n=35)	з позитивною пробою на ІХС (n=22)
Чоловіки	20 (57,1 %)	14 (63,6 %)
Обтяжена спадковість	18 (51,5 %)	10 (45,5 %)
Гіперхолестеринемія ($\text{ЗХС} > 4,5$ ммоль/л)	24 (68,6 %)	22 (100 %)*
Артеріальна гіпертензія 1-го ступеня	15 (42,9 %)	11 (50,0 %)
Куріння	12 (34,3 %)	15 (68,2 %)*
$\text{ІМТ} > 25$ кг/м ²	23 (65,7 %)	16 (72,7 %)

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими у хворих з негативною пробою на ІХС ($P < 0,05$).

У підгрупі хворих з позитивною пробою на ІХС виявлено достовірно вищі середні рівні ЗХС та ХС ЛПНЩ порівняно з такими у хворих з негативною пробою на ІХС і здорових осіб ($P < 0,05$; табл. 3). Рівні ТГ у хворих обох підгруп істотно не відрізнялися від таких у здорових осіб ($P > 0,05$).

Таблиця 3

Показники ліпідного спектра крові у хворих з ГНЗКА залежно від результатів тредміл-тесту

Показник	Величина показника (M±m)		
	у здорових осіб (n=50)	у хворих з ГНЗКА з негативною пробою на ІХС (n=35)	у хворих з ГНЗКА з позитивною пробою на ІХС (n=22)
ЗХС, ммоль/л	$5,32 \pm 0,64$	$5,44 \pm 0,69^\circ$	$6,59 \pm 0,42^*$
ТГ, ммоль/л	$1,66 \pm 0,44$	$1,98 \pm 0,56$	$2,41 \pm 0,79$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,57 \pm 0,14$	$1,08 \pm 0,32^*$	$0,96 \pm 0,14^*$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$3,22 \pm 0,25$	$3,34 \pm 0,41$	$4,35 \pm 0,34^{*\circ}$

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: * – у здорових осіб; ° – у хворих з негативною пробою на ІХС ($P < 0,05$).

Рівні ХС ЛПВЩ в підгрупах хворих з позитивною та негативною пробою на ІХС достовірно не відрізнялися ($P > 0,05$). Однак в обох цих підгрупах рівень ХС ЛПВЩ був достовірно менший, ніж у здорових осіб ($P < 0,05$).

При оцінці показників ендотеліальної функції за даними проби з реактивною гіперемією виявили значне (на 47,4 %) зниження ЕЗВД у хворих з ГНЗКА із позитивною пробою на ІХС порівняно зі здоровими особами ($P < 0,01$) та достовірно зниження на 41,3 % порівняно з групою хворих з ГНЗКА із негативною пробою на ІХС ($P < 0,05$) (табл. 4). У 7 (31,8 %) хворих з ГНЗКА із позитивною пробою на ІХС спостерігали спазм плечової артерії, що свідчить про різко виражену дисфункцію ендотелію; серед здорових осіб та хворих з ГНЗКА із негативною пробою на ІХС подібних осіб не було ($P < 0,05$).

Середні показники ЕНЗВД в групах хворих з ГНЗКА та здорових осіб достовірно не відрізнялися ($P > 0,05$). Таким чином, у хворих з ГНЗКА із позитивною пробою на ІХС вазодилатація порушена за рахунок зменшення ЕЗВД, при збереженій ЕНЗВД.

Відомо, що клітини ендотелію продукують ендотелін-1 – потужний судинозвужувальний пептид. При низьких концентраціях ендотелін-1 може викликати вазодилатацію, тоді як при високих – значну і тривалу вазоконстрикцію, що може призводити до ішемії міокарда [7, 17, 20].

При аналізі рівнів ендотеліну-1 в сироватці крові (див. табл. 4) виявлено значне підвищення його концентрації у хворих з ГНЗКА із позитивною пробою на ІХС порівняно зі здоровими особами та хворими з ГНЗКА із негативною пробою на ІХС ($P < 0,001$). У групі хворих з ГНЗКА із негативною пробою на ІХС середній рівень ендотеліну-1 суттєво не відрізнявся від такого у здорових осіб. Наявність дисфункції ендотелію ВА у хворих з

Таблиця 4

Результати проби з реактивною гіперемією і вміст ендотеліну-1 та інтерлейкіну-6 в сироватці крові хворих з ГНЗКА залежно від результатів тредміл-тесту

Показник	Величина показника (M±m)		
	у здорових осіб (n=50)	у хворих з ГНЗКА з негативною пробою на ІХС (n=35)	у хворих з ГНЗКА з позитивною пробою на ІХС (n=22)
ЕЗВД, %	11,6±0,3	10,4±1,2	6,1±0,8**°
ЕНЗВД, %	23,3 ±1,1	23,9±2,7	22,7±2,4
Ендотелін-1, фмоль/мл	0,24±0,02	0,25±0,6	1,46±0,05****°°
Інтерлейкін-6, пг/мл	7,3±1,66	13,6±1,29**	12,9±1,42**
Кількість хворих з ЕЗВД < 10 %	3 (6 %)	3 (8,5 %)	22 (100 %)*°°°°

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими у здорових осіб: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$; у хворих з негативною пробою на ІХС: ° – $P < 0,05$, °° – $P < 0,001$.

ГНЗКА показано в дослідженнях з внутрішньокоронарним введенням ацетилхоліну [3, 12].

Таким чином, у хворих з ГНЗКА із позитивною пробою на ІХС відзначено виражену дисфункцію ендотелію за даними ЕЗВД та вмістом ендотеліну-1 в сироватці крові, на відміну від хворих з ГНЗКА із негативною пробою на ІХС. Цей факт відзначено нами вперше. Ймовірно, саме дисфункція ендотелію ВА зумовлює розвиток ішемії міокарда під час проби з дозованим фізичним навантаженням у цієї категорії хворих, хоча не виключена можливість у частини хворих хибнопозитивного результату навантажувального тесту. Певний внесок у розвиток дисфункції ендотелію у таких хворих, ймовірно, мають такі фактори ризику, як куріння та гіперхолестеринемія, про що свідчать отримані нами дані.

Виникнення, підтримка та прогресування атеросклерозу пов'язані з неспецифічним запаленням. Відомо, що основним джерелом утворення прозапальних цитокінів є судинний ендотелій [15, 19, 21].

Виявлено значне підвищення концентрації інтерлейкіну-6 в сироватці крові у хворих з ГНЗКА як з позитивною пробою на ІХС, так і з негативною пробою на ІХС порівняно зі здоровими особами ($P < 0,01$), однак його рівень не залежав від результатів навантажувального тесту.

Отже, наявність ішемії міокарда за даними проби з фізичним навантаженням у хворих з ГНЗКА, ймовірно, не залежить від рівня інтерлейкіну-6 у сироватці крові у цієї категорії хворих.

Висновки

1. У хворих з гемодинамічно незначущим коронарним атеросклерозом без цукрового діа-

бету позитивний результат за даними навантажувальної проби на ішемічну хворобу серця, який спостерігали в 31,4 % випадків, асоціюється з наявністю дисфункції ендотелію (зниження ендотеліозалежної дилатації і підвищення рівня ендотеліну-1 у сироватці крові).

2. Для хворих з гемодинамічно незначущим атеросклерозом вінцевих артерій серця, які є зіставними із здоровими особами за віком, статтю, індексом маси тіла, за кількістю курців та пацієнтів з гіперхолестеринемією, характерне підвищення рівня інтерлейкіну-6 у сироватці крові, величина якого не залежить від результатів проби з дозованим фізичним навантаженням.

Література

- Амосова Е.Н., Захарова В.И., Андреев Е.В. Сравнительная оценка факторов сердечно-сосудистого риска, коронарного резерва, функции эндотелия и признаков атеросклероза при коронарном синдроме X и начальном атеросклеротическом поражении коронарных артерий // Серце і судини. – 2007. – № 1. – С. 67-74.
- Амосова К.М., Захарова В.И., Ткачук Л.С. Микросудинна стенокардія: фактори ризику, особливості клінічного перебігу, коронарний резерв, функція ендотелію і вміст кальцію в вінцевих артеріях // Укр. кардіол. журнал. – 2005. – № 3. – С. 46-50.
- Грацианский Н.А., Качалков Д.В., Давыдов С.А. Связь реакции коронарных артерий на внутрикоронарное введение ацетилхолина с факторами риска ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1994. – № 12. – С. 21-25.
- Коркушко О.В., Лишнева В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4-15.
- ACC/AHA Guidelines for Coronary Angiography. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P. 1757-1816.
- Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 11. – P. 2137-2141.

7. Camsarl A., Pekdemir H., Cicek D. et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow // *Circulation*. – 2003. – Vol. 67. – P. 1022-1028.
8. Cardillo C., Kilcoyne C., Cannon R. et al. Increased activity of endogenous endothelin in patients with hypercholesterolemia // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1483-1488.
9. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Bull C. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 1468-1474.
10. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 257-265.
11. Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease // *Circulation*. – 2002. – Vol. 66. – P. 529-533.
12. Egashira K., Inou T., Hirooka Y. et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions // *Circulation*. – 1993. – Vol. 91. – P. 29-37.
13. Fletcher G.F., Balady G.J., Amsterdam E.A. et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 1694-1740.
14. Gibbons R.J. et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). American College of Cardiology Foundation-www.acc.org. American Heart Association.
15. Hung Cherng. Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease // *Amer. J. Card.* – 2006. – Vol. 97. – P. 1429-1434.
16. Monnick S.H., van Haelst P.L., van Boven A.J. et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a comparison of three frequently reported tests // *J. Invest. Med.* – 2002. – Vol. 50. – P. 19-24.
17. Moyer C.F., Sajuthi D., Tulli H. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis // *Amer. J. Pathology*. – 1991. – Vol. 138. – P. 951-960.
18. Widlansky M.E., Gokce N., Keane J.F., Vita J.A. The clinical implications of endothelial dysfunction // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 7. – P. 1149-1160.
19. Woods A., Brull D., Humphries S.E., Montgomery N.E. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1574-1583.
20. Zeiher A.M., Goebe H., Ihling C. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 941-947.
21. Zeiher A.M., Drexler H., Wollschäger H., Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis // *Circulation*. – 1991. – Vol. 8. – P. 391-401.

Надійшла 16.05.2011 р.

Role of endothelial dysfunction and systemic immune inflammation in induction of myocardial ischemia under physical exercise in patients with hemodynamically insignificant coronary atherosclerosis

K.M. Amosova, O.T. Stremeniuk, Ye.V. Andreyev, K.M. Yaremenko, V.I. Zakharova, O.V. Grynevych

The aim of the study was to evaluate the role of endothelial dysfunction according to test with reactive hyperemia and blood serum level of endothelin-1, as well as the role of systemic immune inflammation according to blood serum level of interleukin-6 in induction of myocardial ischemia under physical exercise in patients with hemodynamically insignificant coronary atherosclerosis (HICA). The study included 70 patients with HICA, according to coronary arteriography (CAG), who formed the main group, and 50 healthy persons with intact coronary arteries according to CAG and a negative result of exercise test (control group). Depending on the exercise test the patients with HICA were divided into two sub-groups: with a positive and negative test for ischemia. In addition to general clinical, instrumental and laboratory studies, we studied the levels of endothelin-1, interleukin-6 and serum lipid profile; the test with reactive hyperemia was performed. It was established that in patients with hemodynamically insignificant coronary atherosclerosis positive result of the exercise test, observed in 31.4 % cases, was associated with the presence of endothelial dysfunction (reduction of EDVD and increased serum endothelin-1). Patients with hemodynamically insignificant coronary atherosclerosis, comparable to healthy persons by age, gender, BMI, smoking and serum level of cholesterol, had increase level of interleukin-6, which didn't depend on the result of the exercise test.