

Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

№ 3' 2006

Періодичність: 6 разів на рік
Заснований в 2003 році
УДК 612.11/.16(05)

Кровообіг та гемостаз
Науково-практичний журнал

Засновники

Інститут геронтології АМН України;
Українська асоціація «Мікроциркуляція,
гемореологія, тромбоутворення»

Рекомендовано до друку

Вченою радою Інституту геронтології АМН
України (протокол № 8 від 15.09.2006)

Журнал внесено до переліку фахових видань
з медичних наук, Постанова Президії ВАК
України. Протокол № 3-05/7 від 30.06.2004 р.,
перелік 14

Літературний редактор

Т.І. Борисова

Дизайн та верстка

О.В. Авдеєнко

Адреса редакції

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67
Українська асоціація «Мікроциркуляція,
гемореологія, тромбоутворення»

Тел.: +38(044)430-32-33

E-mail: viktory@iptelecom.net.ua
maxnat5@rambler.ru

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 8754 від 18.05.2004 р.

Наклад

1000 прим.
Ум. друк. арк. 12,09. Зам. № 2850.

Зверстано та надруковано в

ІВЦ АЛКОН НАН України
04074, м. Київ-74,
вул. Автозаводська, 2,
тел./факс: (044) 430-82-47
E-mail: epc@nbi.com.ua
Свідоцтво про внесення до Державного
реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 987 від 22.07.2002 р.

Кровообіг та гемостаз
Кровообращение и гемостаз
Circulation and haemostasis

Науково-практичний журнал

Головний редактор

О.В. Коркушко

Заступник головного редактора

В.Ю. Лішневська

Редакційна колегія

К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.В. Безруков, Г.В. Дзяк, Д.Д. Зербино,
В.М. Коваленко, Є.Л. Мачерет, Є.М. Нейко, В.З. Нетяженко, В.Ф. Сагач,
О.В. Стефанов

Редакційна рада

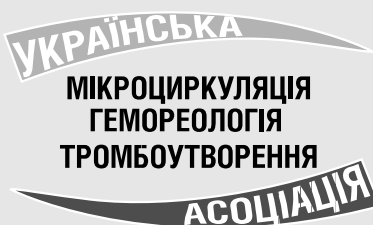
Н. Антонова	(Болгарія)
В.О. Бобров	(Україна)
І.М. Бокарев	(Росія)
В.А. Візір	(Україна)
В.І. Волков	(Україна)
В.К. Гаврисюк	(Україна)
О.С. Гавриш	(Україна)
В.С. Гуревич	(Росія)
Н.М. Кіпшидзе	(Грузія)
А. Кіряков	(Болгарія)
М.Ю. Коломоєць	(Україна)
М.І. Лутай	(Україна)
В.П. Міщенко	(Україна)
С.М. Поливода	(Україна)
О.М. Пархоменко	(Україна)
Є.В. Ройтман	(Росія)
В.Б. Шатило	(Україна)
В.О. Шумаков	(Україна)

Технічний секретар

Н.М. Коберник

Технічний редактор

М.П. Калмиков



Відповідальність за добір та ви-
кладення фактів у статтях несуть
автори, за зміст рекламних мате-
ріалів – рекламодавці

Усі права стосовно опублікованих
статей належать видавцю. Передрук
можливий за згоди редакції та з
посиланням на джерело

До друку приймаються наукові мате-
ріали, що відповідають вимогам до
публікацій, викладеним у данному
виданні

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами.
Рукописи рецензуються

ЗМІСТ

Тест корекції активованого парціального тромбoplastинового часу нормальною плазмою у хворих на гемофілію А з різними типами патологічних інгібіторів В.В. Красівська, В.Є. Логінський, О.В. Сташин, В.Л. Новак	5	Вплив небіволола на функціональний стан ендотелію судин шкіри та судин бульбарної кон'юнктиви у пацієнтів старше 60 років з гіпертонічною хворобою О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська, В.П. Чижова, Г.В. Дужак	58
Зміни судинної мікроциркуляції під впливом курсу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у людей похилого віку з ішемічною хворобою серця О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.Ю. Лішневська, В.О. Іщук, В.П. Чижова, Г.В. Дужак, В.В. Сліпченко	13	Порушення параметрів гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії – ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції у віддалений період В.З. Нетяженко, Т.В. Козьмич	68
Вплив бісопрололу на віддалений прогноз, гемодинамічні характеристики та нейрогуморальний статус у пацієнтів із безсимптомною серцевою недостатністю В.А. Візир, А.Е. Березин	20	Показники добового моніторування артеріального тиску і толерантність до фізичного навантаження в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи з гіпертонічною хворобою І.М. Хомазюк, Ж.М. Златогорська	72
До питання про лікування хронічної серцевої недостатності: відображення ролі інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту в працях академіка Л.Т. Малої І.Д. Рачинський, Мохамед Сід Ахмед, Н.В. Деміхова	27	С-реактивний протеїн у хворих з гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу: його інформативність щодо оцінки клінічного перебігу та виходу гострого періоду захворювання Т.М. Черенько	78
Особливості гемореологічних порушень та варіабельності ритму серця у хворих із синдромом хронічної серцевої недостатності та їхня корекція із застосуванням кардіофіту і хомвіокорину-N О.І. Волошин, К.О. Бобкович	32	Допплерографічні критерії в діагностиці кардіоеMBOLічного підтипу ішемічного інсульту Є.Л. Мачерет, Р.В. Сулік	83
Варіабельність антиагрегантної дії ацетилсаліцилової кислоти у хворих з нестабільною стенокардією В.В. Рябуха, В.І. Волков, А.І. Ладний	37	Вплив методів анестезії на продуктивність серцево-судинної системи та кисневий режим при гострій нормоволемічній гемодилуції В.Є. Букін, С.І. Воротинцев, А.К. Подкоритов, О.Г. Хоменко, С.О. Поталов, О.П. Москальов, Т.О. Горбатенко	88
Перші результати популяційного дослідження хворих з високим ризиком атеротромбозу (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health – REACH) в Україні В.Й. Целуйко	43	Судинно-нервові взаємовідношення в м'язово-кишковому нервовому сплетенні стравоходу після перев'язування лівої шлункової артерії З.М. Ящишин, В.А. Левицький, А.А. Побігун	93
Динаміка профілю ризику серцево-судинних захворювань у жіночій популяції за 25-річний період О.В. Малацківська	49	Вплив внутрішньотканинного електрофонофорезу на показники системи гемостазу у хворих з гострим тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок С.І. Івашук, Л.П. Хомко, Л.П. Сидорчук, І.А. Плеш, О.Й. Хомко, О.І. Івашук	97
Порушення реологічних властивостей крові при хронічному бронхіті, гіпертонічній хворобі та їх поєднанні О.В. Синяченко, Ю.М. Гольденберг, В.М. Костіна	53		

СОДЕРЖАНИЕ

Тест коррекции активированного парциального тромбопластинного времени нормальной плазмой у больных гемофилией А с разными типами патологических ингибиторов	5	Влияние небиволола на функциональное состояние эндотелия сосудов кожи и сосудов бульбарной конъюнктивы у пациентов старше 60 лет с гипертонической болезнью	58
В.В. Красивская, В.Е. Логинский, А.В. Сташин, В.Л. Новак		О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, В.П. Чижова, Г.В. Дужак	
Изменения сосудистой микроциркуляции под влиянием курса интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца	13	Нарушения параметров гемостаза у пациентов с гипертонической болезнью II стадии – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленный период	68
О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.Ю. Лишневская, В.А. Ищук, В.П. Чижова, Г.В. Дужак, В.В. Слипенченко		В.З. Нетяженко, Т.В. Козьмик	
Влияние бисопролола на отдаленный прогноз, гемодинамические характеристики и нейрогуморальный статус у пациентов с бессимптомной сердечной недостаточностью	20	Показатели суточного мониторирования артериального давления и толерантность к физической нагрузке у участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы с гипертонической болезнью	72
В.А. Визир, А.Е. Березин		И.Н. Хомазюк, Ж.М. Златогорская	
К вопросу о лечении хронической сердечной недостаточности: отражение роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в трудах академика Л.Т. Малой	27	С-реактивный протеин у больных с ишемическим инсультом: его информативность для оценки исхода острого периода заболевания	78
И.Д. Рачинский, Мохамед Сид Ахмед, Н.В. Демихова		Т.М. Черенько	
Особенности гемореологических нарушений и вариабельности ритма сердца у больных с синдромом хронической сердечной недостаточности и их коррекция с использованием кардиофита и хомвиокорина-Н	32	Допплерографические критерии в диагностике кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта	83
А.И. Волошин, Е.О. Бобкович		Е.Л. Мачерет, Р.В. Сулик	
Вариабельность антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты у больных с нестабильной стенокардией	37	Влияние методов анестезии на производительность сердечно-сосудистой системы и кислородный режим при острой нормоволемической гемодилюции	88
В.В. Рябуха, В.И. Волков, А.И. Ладный		В.Е. Букин, С.И. Воротынцев, А.К. Подкорытов, А.Г. Хоменко, С.А. Поталов, О.П. Москалев, Т.А. Горбатенко	
Первые результаты популяционного исследования больных с высоким риском атеротромбоза (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health – REACH) в Украине	43	Сосудисто-нервные взаимоотношения в мышечно-кишечном нервном сплетении пищевода после перевязки левой желудочной артерии	93
В.И. Целуйко		З.Н. Ящишин, В.А. Левицкий, А.А. Побегун	
Динамика профиля риска сердечно-сосудистых заболеваний в женской популяции за 25-летний период	49	Влияние внутритканевого электрофонофореза на показатели системы гемостаза у больных с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей	97
Е.В. Малацковская		С.И. Иващук, Л.П. Хомко, Л.П. Сидорчук, И.А. Плеш, О.И. Хомко	
Нарушения свойств крови при хроническом бронхите, гипертонической болезни и их сочетании	53		
О.В. Синяченко, Ю.М. Гольденберг, В.Н. Костина			

CONTENTS

Test for correction of activated partial thromboplastin time by normal plasma in hemophilia A patients with with different types of pathological inhibitors	5	Influence of antihypertensive therapy with nebivololi hydrochloridi on endothelium function of the vessels of skin and vessels of a bulbar conjunctiva in hypertensive patients aged 60 years and over	58
V.V. Krasivska, V.E. Loginsky, O.V. Stasyshyn, V.L. Novak		O.V. Korkushko, V.Y. Lishnevskaya, V.P. Chizhova, G.V. Duzhak	
Change of vascular microcirculation under the influence of course of intermittent normobaric hypoxic trainings in elderly people with coronary heart disease	13	Violatin of parameters of gemostasis in patients-likvidators of Chirnobil nuclear exident with hypertention II in remoud term	68
O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, V.Y. Lishnevskaya, V.A. Ishchuk, V.P. Chizhova, G.V. Duzhak, V.V. Slipchenko		V.Z. Netyachenko, T.V. Kozmik	
Bisoprolol influence of long-term prognosis, haemodynamics and neurohumoral status in asymptomatic heart failure patients	20	Daily blood pressure indexes and exercise tolerance in hypertensive clean-up workers after Chernobyl disaster	72
V.A. Vizir, A.E. Berezin		I.N. Khomazjuk, Zh.M. Zlatogorskaya	
Treatment of chronic heart failure: angiotensin-converting enzyme inhibitors in scientific works of academician L.T. Malaya	27	C-reactive protein in patients with ischemic stroke: its significance for valuation of acute period outcome	78
I.D. Rachinsky, Mohamed Sid Ahmed, N.V. Demikhova		T.M. Cherenko	
The peculiarities of haemorheologic disturbances and heart rate variability in patients with syndrom of chronic heart failure and their correction by usage of cardiophytum and chomviocorinum-N	32	Dopplerographic criteria in diagnostics of cardioembolic subtype of ischemic stroke	83
O.I. Voloshyn, K.O. Bobkovych		E.L. Macheret, R.V. Sulik	
The variability of antiplateled action of aspirine in patients suffering unstable angina pectoris	37	Influence of anaesthesia methods on cardiovascular performance and systemic oxygen status at acute normovolemic hemodilution	88
V.V. Ryabukha, V.I. Volkov, A.I. Ladnyi		V.E. Bukin, S.I. Vorotyntsev, A.K. Podkorytov, A.G. Khomenko, S.A. Potalov, O.P. Moskalov, T.A. Gorbatenko	
Preliminary results of population study of patients with high risk of atherothrombosis (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health – REACH) in Ukraine	43	Vascular-nervous disposition in muscular-intestinal nervous plexus after bandage of left artery of stomach	93
V.I. Tseluyko		Z.N. Yatsishin, V.A. Levitsky, A.A. Pobegun	
Dynamics of the cardiovascular disease risk profile in female population during 25 ages	49	The influence of intratissue electrophonophoresis on the data of the haemostasis system in the patients with the acute thrombophlebitis and deep vein thrombosis of the lower extremities	97
O.V. Malatskivska		S.I. Ivashchuk, L.P. Khomko, L.P. Sydoruk, I.A. Plash, O.Y. Khomko	
Infringements of rheologic properties of blood at a chronic bronchitis, hypertensive disease and them associated of a pathology	53		
O.V. Sinyachenko, J.M. Goldenberg, V.N. Kostina			

УДК 616.151.514-06+616.151.55]-071

Тест корекції активованого парціального тромбопластинового часу нормальною плазмою у хворих на гемофілію А з різними типами патологічних інгібіторів

В.В. Красівська, В.Є. Логінський, О.В. Сташин, В.Л. Новак*Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України, Львів*

РЕЗЮМЕ

Досліджено кінетику корекції нормальною плазмою подовженого активованого парціального тромбопластинового часу (АПТЧ) у хворих на гемофілію А без інгібітора і з різними типами патологічних інгібіторів. У хворих на гемофілію А без інгібітора спостерігалась проста кінетика корекції з нормалізацією АПТЧ після додавання 25–50% нормальної плазми. Імунний інгібітор до дефіцитного фактора проявляє свою активність тільки після інкубації і нейтралізується додаванням не менше 75% нормальної плазми. Наявність у хворих одночасно двох патологічних інгібіторів (імунного інгібітора і вовчакового антикоагулянта) призводить до комплексної кінетики, яка носить індивідуальний характер. Тест корекції подовженого АПТЧ до і після інкубації протягом 1 год у хворих на гемофілію дозволяє відрізнити дефіцит фактора і виявити активність прогресивного та негайного інгібіторів зсідання.

Ключові слова:

імунний інгібітор, вовчаковий антикоагулянт, гемофілія, фактор VIII, активований парціальний тромбопластиновий час.

У хворих на гемофілію внаслідок повторних трансфузій алогенних антигемофільних препаратів і дисфункції імунної системи досить часто з'являються патологічні інгібітори зсідання крові. Їх поява значною мірою утруднює проведення замісної трансфузійної терапії, спонукаючи до підвищення дози препаратів і застосування спеціальних методів індукції толерантності. Як було показано нами раніше, у хворих на гемофілію можуть виникати два типи патологічних інгібіторів зсідання: імунний інгібітор до дефіцитного фактора VIII (IX) і антикоагулянт типу антифосфоліпідних антитіл – вовчаковий антикоагулянт (ВА) [7], що знайшло підтвердження у літературі [10, 15]. Ці інгібітори значно відрізняються за своїм патогенезом.

Імунний інгібітор є наслідком алоїмунізації хворого введеним фактором VIII (IX) антигемофільних препаратів; екзогенний фактор сприймається імунною системою пацієнтів як чужорідний білок. Менш відома природа виникнення ВА. Ми вважаємо, що він є одним із проявів імунної дисфункції та схильності до аутоімунних феноменів у хворих на гемофілію [6, 7]. Механізм інгібіторного впливу на процес зсідання крові кожного з цих інгібіторів різний. Імунний інгібітор за принципом реакції антиген-антитіло нейтралізує фактор VIII (IX). Дія ВА зумовлена інгібуванням фосфоліпідів, які беруть участь у I фазі зсідання крові, і не спрямована безпосередньо проти окремих прокоагулянтів [12, 13].

Клінічна практика потребує чіткої лабораторної диференціації обох типів інгібіторів, оскільки лікувальна тактика при них різна. Ми розробили алгоритм коагулологічної діагностики ВА у хворих на гемофілію з урахуванням рекомендацій ISTH [3, 9, 11], який останнім часом доповнили використанням отруту змій. Однак у хворих на гемофілію, на тлі дефіциту фактора зсідання VIII (IX), диференціація обох типів інгібіторів часто утруднена. В літературі трапляються повідомлення, що імунний інгібітор до факторів зсідання і ВА відрізняються за швидкістю інгібіторної дії і характером її корекції нормальною плазмою у тесті активованого парціального тромбопластинового часу (АПТЧ) [12, 13].

Мета дослідження – з'ясування кінетики корекції нормальною плазмою подовженого АПТЧ, зумовленого дефіцитом фактора VIII (IX) та наявністю патологічних інгібіторів, у хворих на гемофілію і оцінка можливості її використання для диференціації різних типів інгібіторів.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 7 хворих, які знаходилися на обстеженні і лікуванні у базових клінічних відділеннях інституту. У 6 хворих була діагностована гемофілія А. Група хворих на гемофілію включала: хворого без інгібіторів (№ 1), хворого з імунним інгібітором до фактора VIII (№ 2), 4 випадки з виявленими інгібіторами до фактора VIII і активністю ВА (№№ 4, 5, 6, 7). Дослідження проведено також у однієї хворої на системний червоний вовчак (СЧВ) з антифосфоліпідним синдромом (АФЛС) і наявністю ВА (№ 3). Хворого № 1 ми розглядали як негативний контроль, хворих № 2 і 3 – як позитивний контроль відповідно щодо імунного інгібітора до фактора зсідання і щодо ВА. Контрольну групу для визначення нормальних коагулологічних показників склали 20 здорових осіб (10 чоловіків і 10 жінок середнього віку), які не приймали жодних ліків.

Усім хворим було проведено загальноклінічне обстеження, лабораторні та коагулологічні дослідження. Для загальної оцінки стану системи гемостазу виконували скринінгові дослідження, які включали: час зсідання крові (ЧЗ) в скляному та силіконованому посуді; протромбіновий час (ПЧ); активований парціальний тромбопластиновий час (АПТЧ), тромбіновий час (ТЧ) визначення концентрації фібриногену гравіметричним методом [1].

Діагностику форми коагулопатії здійснювали за допомогою тесту генерації тромбопластину за Biggs–Douglas та корекційних проб на базі аутокоагуляційного тесту (АКТ) на 4-й хвилині інкубації за З.С. Баркаганом [1, 3]. Визначення активності дефіцитного фактора зсідання проводили за уніфікованою одностадійною методикою визначення факторів VIII і IX [2] і виражали у відсотках від їхнього вмісту у нормальній плазмі. Активність інгібітора до фактора VIII (IX) вираховували за

методикою Kasper (1975) в модифікації Р.Н. Хаметової і співавторів [3] в Бетесда од/мл (БО/мл).

Активність ВА досліджували у хворих на гемофілію з інгібітором за алгоритмом, що відповідає критеріям Міжнародного товариства тромбозів і гемостазу (ISTH) та Британського гематологічного товариства [9, 11]. Використовували трьохетапний комплекс коагулологічних тестів для виявлення активності ВА, розроблений нами і доповнений тестом з використанням фосфоліпідзалежних і фосфоліпіднезалежних отруту змій [6, 7].

Коагулологічна діагностика ВА включала:

I етап – скринінгові тести:

а) каоліновий час зсідання у бідній на тромбоцити плазмі (БТП);

б) АПТЧ з основною концентрацією АПТЧ-реагента (АПТЧ_{БТП}), індекс АПТЧ_{БТП} ($I_{АПТЧ_{БТП}}$);

в) АПТЧ зі зниженою концентрацією АПТЧ-реагента (АПТЧ_{зн}), індекс АПТЧ_{зн} ($I_{АПТЧ_{зн}}$) – тест на розведення;

г) ПЧ із розведеним тромбопластином (ПЧ_{1:50}, ПЧ_{1:500}), індекс ПЧ ($I_{ПЧ\ 1:50}$, $I_{ПЧ\ 1:500}$);

д) тест з розведеною фосфоліпідзалежною отрутою змій (гюрзи) – лебетоксовий тест, лебетоксовий індекс (I_L).

II етап – тести для виключення дефіциту коагуляційних факторів:

а) тест корекції АПТЧ нормальною плазмою у співвідношенні 1:1 (50%).

III етап – тести для підтвердження наявності ВА:

а) тест нейтралізації ВА за допомогою відмитих і заморожених тромбоцитів донора (НВАЗТ) в концентрації $100 \cdot 10^9$ /л;

б) співвідношення АПТЧ (АПТЧ_{БТП}) і АПТЧ зі зруйнованими тромбоцитами (АПТЧ_{ЗТП}) однієї особи ($I_{АПТЧ}$);

в) різниця АПТЧ у БТП на 2-й (АПТЧ₂) і 10-й (АПТЧ₁₀) хвилині інкубації при 37 °С;

г) лебетокс/ехітоксовий індекс (аналог текстарин/екаринового індексу) на основі співставлення результатів тестів з фосфоліпідзалежною (гюрза) і фосфоліпіднезалежною (ефа) отрутами змій ($I_{L/E}$).

Визначення кінетики нейтралізації інгібітора (відповіді інгібітора) проводилося на основі модифікованого корекційного тесту за зміною показників АПТЧ плазми хворого при додаванні до неї у різних співвідношеннях нормальної плазми від пулу донорів [12] двічі – до інкубації суміші обох плазм і після їх інкубації протягом 1 год з побудовою відповідного графіка. У роботі використовували наступні зростаючі пропорції (%) нормальної плазми до дослідної плазми: 0, 10, 25, 50, 75, 100.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених тестів на визначення активності фактора VIII, імунних інгібіторів до дефіцитного

фактора та на виявлення ВА у групи здорових осіб (контроль) представлено у таблиці.

У хворого № 1 діагностована важка форма гемофілії (активність фактора VIII – 1%), імунних інгібіторів до дефіцитного фактора та ВА за результатами коагулологічних досліджень не виявлено, про що свідчать показники групи скринінгових тестів, які відповідають значенням контрольної групи, та корекція нормальною плазмою (50%) подовженого АПТЧ у II групі тестів.

Кінетична крива у цьому випадку характеризується зменшенням АПТЧ з 173 с до 55 с при збільшенні пропорції нормальної плазми у суміші, причому вже при додаванні 10% нормальної плазми АПТЧ суттєво скорочується – до 94 с, а при 50% практично нормалізується (рис. 1, а). Після односторонньої інкубації суміші характер кривої не змінюється.

Спостерігалось тільки деяке подовження АПТЧ (в межах 10–20 с), що пов'язано зі зниженням активності

Таблиця

Результати коагулологічних досліджень у обстежених хворих

Показник	Здорові (n=20)	Хворі						
		№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
Активність ф. VIII (%)	100,0±4,0	1,5	6,3	64,0	1,0	< 1,0	1,4	1,4
Титр імунного інгібітора ф. VIII (БО)	0	0	9,5	0	27,0	4,4	6,0	26,2
Тести на визначення активності ВА								
Каоліновий час у БТП	87,5±2,4	240,3	515,0	116,0	495,0	700,0	210,0	455,0
АПТЧ _{БТП} (с)	41,8±1,3	173,0	95,0	71,0	200,0	130,0	62,0	89,0
I _{АПТЧ_{БТП}} *	0,8–1,2	2,3	3,0	1,5	4,6	3,40	2,0	2,1
АПТЧ _{3Н} (с)	56,3±2,3	нв	нв	нв	407,0	нв	115,0	180,0
I _{АПТЧ_{3Н}} *	0,9–1,2	нв	нв	нв	7,7	нв	2,2	4,3
ПЧ _{1:50} (с)	37,7±0,9	38,0	37,0	37,4	40,0	36,0	28,2	33,0
I _{ПЧ 1:50} *	0,9–1,1	1,0	1,0	1,4	1,1	1,1	0,9	1,0
ПЧ _{1:500} (с)	65,4±1,9	65,0	77,0	95,0	69,0	70,0	64,6	65,4
I _{ПЧ 1:500} *	0,9–1,1	0,9	1,1	1,7	1,1	1,2	1,2	1,2
Лебетоксовий тест (с)	30,6±2,2	30,0	35,0	38,0	32,0	45,4	72,4	33,0
I _Л *	1,0±0,2	0,9	1,2	1,3	1,2	1,4	1,9	1,3
Корекція АПТЧ (с)	48,4±2,1	63,0	37,0	80,0	47,0	98,0	43,0	80,0
НВАЗТ (с)	49,7±1,9	92,2	нв	нв	185,0	нв	54,0	78,0
I _{АПТЧ} (%)	5,6±1,1	2,5	0	58,0	22,5	7,6	0	0
Різниця між АПТЧ ₂ і АПТЧ ₁₀ (с)	2,5±0,5	0	0	5,0	0	18,0	0	0
I _{Л/Е}	1,0±0,2	1,0	0,2	1,3	1,2	1,3	1,5	1,2
Показники АПТЧ (с) при корекції нормальною плазмою (об %) до інкубації/після інкубації протягом 1 год								
0		173/200	95/146	86/98	111/243	147/374	70/125	115/230
10		94/110	67/145	87/100	41/120	121/304	51/72	92/194
25		78/87	59/111	85/97	39/110	122/300	47/82	74/217
50		63/72	52/78	80/90	37/82	100/267	43/88	82/274
75		62/63	46/55	71/75	31/60	81/175	42/102	57/160
100	41,8± 1,3/50,2±1,7	55/59	46/48	53/63	44/48	52/76	37/50	56/74

Примітки: * – індекс (I): співвідношення часу у тесті дослідної плазми до часу у відповідному тесті нормальної плазми; нв – не визначали. Розшифрування скорочень тестів подано у тексті статті.

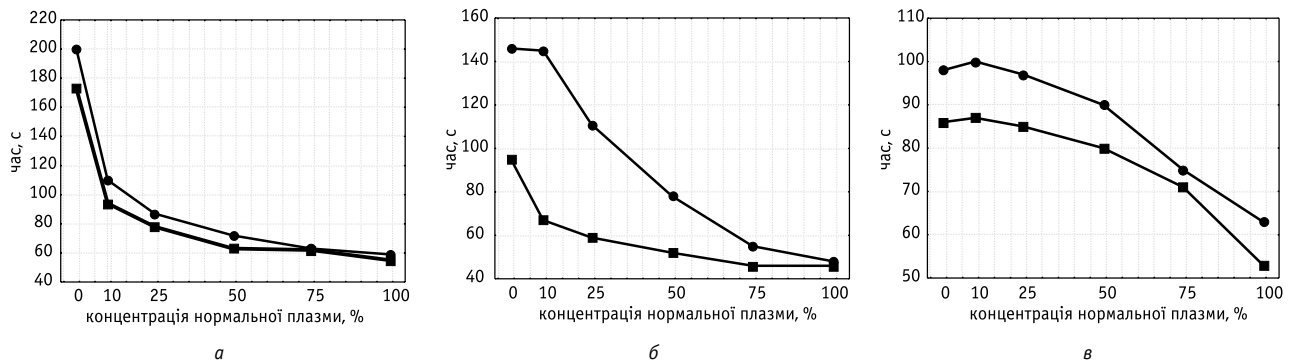


Рис. 1. Кінетика корекції АПТЧ нормальною плазмою: (а) у хворого № 1 на гемофілію А (дефіцит фактора VIII без патологічних інгібіторів), (б) у хворого № 2 на гемофілію А з імунним інгібітором до фактора VIII, (в) у хворої № 3 на СЧВ з АФЛС та ВА:

■ – до інкубації
● – через 1 год інкубації

фактора VIII внаслідок його лабільності і руйнування *in vitro*.

Таким чином, кінетика корекції АПТЧ при додаванні у зростаючій пропорції нормальної плазми у хворих з дефіцитом фактора VIII за відсутності патологічних інгібіторів є простою, і характер кривої не залежить від часу інкубації.

У хворого № 2 з легкою формою гемофілії (активність фактора VIII 6,25%) виявлено імунні інгібітори до дефіцитного фактора у титрі 9,5 БО/мл. На цій підставі його було обстежено на наявність ВА, активність якого не була виявлена, оскільки у тестах на підтвердження антифосфоліпідна активність відсутня.

До інкубації кінетична крива хворого № 2 була подібна до такої хворого № 1 – при додаванні нормальної плазми у зростаючій концентрації поступово нормалізувався подовжений початковий АПТЧ і при 25% показник АПТЧ досягав 59 с (рис. 1, б). Зовсім інша картина спостерігалася після інкубації суміші протягом 1 год. Нормальна плазма у цьому випадку сповільнено коригувала подовжений АПТЧ плазми хворого. Додавання 10% нормальної плазми практично не впливало на величину АПТЧ (на відміну від хворого № 1), а при подальшому зростанні відсотка нормальної плазми показник АПТЧ пропорційно знижувався і нормалізувався при 75%. Такий характер кінетики корекції величини АПТЧ плазми хворого свідчив про наявність прогресивного інгібітора з'єднання, інактиваційна дія якого сповільнена. Він пропорційно нейтралізувався прокоагулянтном більшої кількості доданої нормальної плазми. Кінетика відповіді прогресивного інгібітора на нейтралізацію нормальною плазмою залишалася простою.

У хворій № 3, коагулологічні показники якої ми прийняли за позитивний контроль для ВА, діагностовано СЧВ та АФЛС. Імуноферментним методом у хворій виявлено антитіла до ДНК (ANA-HEP 2 – specifi) – 1/320 (норма – 1/80). Анти- β_2 -GPI/IgG та антикардіоліпінові антитіла IgM залишалися у межах норми.

Активність фактора VIII у хворій № 3 становила 64%, інгібіторних антитіл до фактора VIII не виявлено. На основі проведених нами досліджень у пацієнтки був діагностований ВА, про наявність якого свідчили порушення в усіх групах тестів: у скринінгових тестах всі часи і індекси були збільшеними; у II групі тестів корекція АПТЧ (71 с) нормальною плазмою не відзначалася. Наявність ВА підтверджена позитивними результатами тестів на виявлення антифосфоліпідної активності ($I_{\text{АПТЧ}}$ – 58,0% та $I_{\text{Д/Е}}$ – 1,3).

За своїм характером кінетична крива хворій № 3 значно відрізнялася від попередніх (рис. 1, в). При концентрації нормальної плазми у суміші 10% не відзначено змін значення АПТЧ хворій. Надалі при підвищенні концентрації нормальної плазми у суміші величина АПТЧ знижувалася незначно, 75% нормальної плазми не коригувало АПТЧ. Після інкубації протягом 1 год характер кривої не змінювався. У даному випадку очевидний вплив ВА, який перешкоджає (*interfering*) нормальному перебігу процесу з'єднання крові, мабуть, за рахунок негайної блокади фосфоліпідних матриць.

Таким чином, ВА притаманна більш складна кінетика корекції, яка характеризується негайним початком реакції, незначною корекцією при додаванні нормальної плазми, незалежно від часу інкубації [12, 13].

У решти хворих (№№ 4–7) діагностовано гемофілію А і виявлено одночасно активність патологічних інгібіторів – імунного до фактора VIII та ВА. Дослідження кінетики корекції АПТЧ шляхом додавання зростаючих концентрацій нормальної плазми у цих хворих ми провели для з'ясування особливостей синергічної дії обох типів патологічних інгібіторів в умовах дефіциту прокоагулянта (фактора VIII) та впливу на активність інгібіторів нормальної плазми.

Активність фактора VIII у хворого № 4 – 1,0%, титр інгібіторних антитіл до фактора VIII – 27 БО/мл. ВА виявлений на основі збільшення $I_{\text{Д}}$ до 1,2 у скринінгових тестах, що підтверджено наступною групою тестів: у тесті

НВАЗТ скорочувався час порівнянню з АПТЧ_{БТП} на 15 с, $I_{АПТЧ}$ становив 22,5%, $I_{Л/Е}$ зростав до 1,2.

Кінетична крива до інкубації 1 год (рис. 2, а) показує, що вже при концентрації нормальної плазми 10% нормалізувався АПТЧ хворого з 111 с до 41 с з подальшим стабільно нормальним показником АПТЧ. Після годинної інкубації крива корекції мала подібний характер, хоча інкубація призводила до більш значного зростання АПТЧ (на 132 с порівняно з 10–20 с у нормі). Характерно, що додавання нормальної плазми у зростаючій концентрації спричинювало пропорційне зниження АПТЧ, але різниця з відповідними показниками до інкубації залишалася значною.

Таким чином, можна констатувати, що у цьому випадку (хворий № 4) переважала активність імунного інгібітора до фактора VIII, а ВА проявляв свою дію у сповільненій нормалізації АПТЧ після додавання нормальної плазми у зростаючій концентрації.

У хворого № 5 з активністю фактора VIII в крові 1% і титром інгібіторних антитіл до фактора VIII 4,4 БО/мл за допомогою коагулологічних методів виявлено ВА. Результати тестів на виявлення активності ВА представлено у таблиці (підвищення $I_{ПЧ\ 1:500}$ до 1,2 та I_L до 1,4 у скринінгових тестах, різниця між АПТЧ₂ і АПТЧ₁₀ 18 с, підвищений $I_{Л/Е}$ до 1,3 у групі підтверджувальних тестів).

Доінкубаційна крива, що відображає хід відповіді інгібітора, характеризувалася сповільненою корекцією АПТЧ нормальною плазмою (рис. 2, б). Після додавання нормальної плазми в об'ємі 10% АПТЧ коригувався незначно: із 147 с до 121 с. У міру подальшого підвищення вмісту нормальної плазми зменшення показника АПТЧ відбувалося дуже повільно. Після годинної інкубації величина АПТЧ плазми хворого значно зростала і крива корекції відповідала кривій позитивного контролю для ВА (хвора № 3). Кінетику реакції у хворого № 5 можна віднести до комплексної, обумовленої переважанням впливу ВА.

У хворого № 6 з активністю фактора VIII 1,4% і титром імунного інгібітора до фактора VIII 6 БО/мл діагностовано ВА. У скринінгових тестах порушеними були $I_{ПЧ\ 1:500}$ – 1,2 та I_L – 1,9. У групі підтверджувальних тестів $I_{Л/Е}$ був збільшеним до 1,5 (див.таблицю).

Результати обстеження хворого № 7 були наступними: активність фактора VIII – 1,4%, титр імунного інгібітора – 26,2 БО/мл. Активність ВА була виявлена у скринінгових тестах ($I_{ПЧ\ 1:500}$ – 1,2, I_L – 1,3) і у групі підтверджувальних тестів (НВАЗТ – 78 с, $I_{Л/Е}$ – 1,2).

Кінетичні криві у хворих № 6 і № 7 за своїм характером були подібні (рис. 2, в, г). До інкубації з підвищенням вмісту нормальної плазми у суміші в обох хворих спостерігали тенденцію до зменшення подовженого АПТЧ,

що наближався до характеру кривих до інкубації у хворих на гемофілію без інгібітора і з прогресивним інгібітором. Нормалізація АПТЧ у хворого № 6 наставала при додаванні 10% нормальної плазми, у хворого № 7 – 25%.

Після інкубації виявлено значне зростання АПТЧ в плазмі обох хворих при всіх концентраціях нормальної плазми. При концентрації 10% у них відбувалася помітна корекція АПТЧ. Проте надалі, при підвищенні вмісту нормальної плазми, поступово зростав АПТЧ, аналогічно як після годинної інкубації у позитивному контролі на ВА (хвора № 3). Очевидно, кінетика відповіді інгібіторів у хворих №№ 6, 7 була комплексною, обумовленою впливом як імунного інгібітора до фактора VIII, так і ВА. Слід зазначити, що у хворого № 7 при концентрації 75% АПТЧ був більшим за початковий.

Загальною ознакою скринінгових коагулологічних тестів у всіх досліджуваних хворих було подовження АПТЧ. Причина патологічно по-

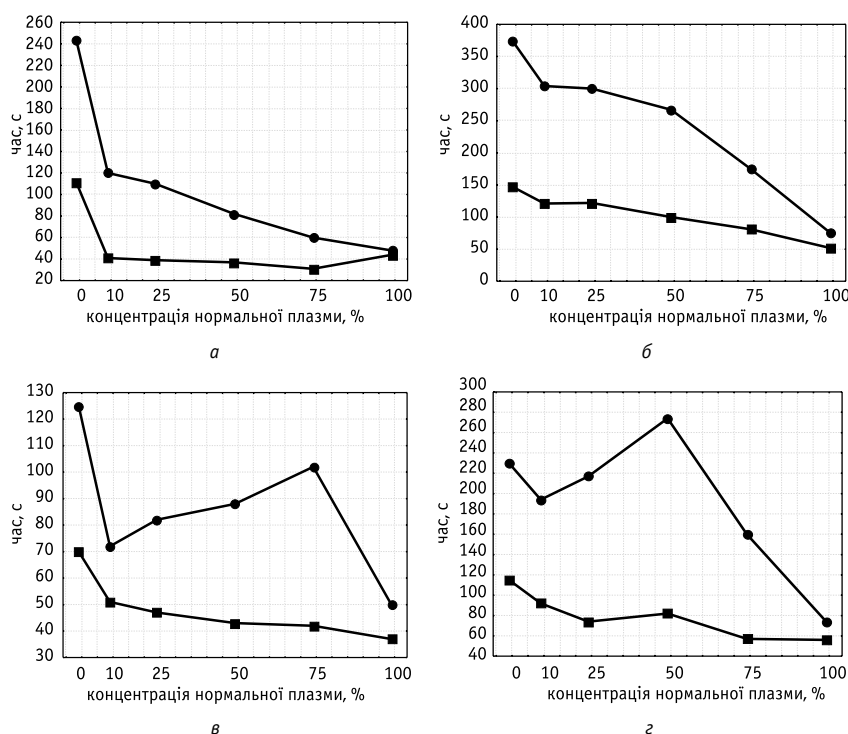


Рис. 2. Кінетика корекції АПТЧ нормальною плазмою у хворих на гемофілію А з патологічним інгібітором (а–г – хворі № 4–7).

Пояснення у тексті.

■ – до інкубації

● – через 1 год інкубації

довженого АПТЧ, за даними літератури, може полягати у зниженій активності (дефіциті) факторів внутрішнього шляху зсідання (VIII, IX, XI, XII), наявності патологічних інгібіторів зсідання, а також бути наслідком впливу гепарину або продуктів деградації фібрину-фібриногену [13]. Останні дві причини у представленій групі хворих можна не розглядати, оскільки вони не підтверджуються даними анамнезу, клінічного перебігу і результатами скринінгових тестів.

Для диференціації дефіциту факторів зсідання і патологічного інгібітора застосовують тест корекції подовженого АПТЧ нормальною плазмою, доданою, за різними методиками, у співвідношенні 50% або 25% до дослідної плазми [3, 9, 11]. Однак у хворих на гемофілію з інгібітором тест корекції АПТЧ у такому виконанні є малоінформативним, тим більше він не дозволяє відрізнити тип інгібітора.

У даній роботі ми запропонували досліджувати кінетику корекції подовженого АПТЧ нормальною плазмою у зростаючій концентрації, причому визначати і порівнювати дві кінетичні криві – безпосередньо після приготування суміші дослідної і нормальної плазми та через 1 год їх інкубації при 37 °С. Як показали наведені у роботі результати дослідження, така модифікація тесту дозволяє не тільки відрізнити дефіцит фактора зсідання від патологічного інгібітора за можливістю його корекції нормальною плазмою, але й тип патологічного інгібітора за характером його відповіді на нейтралізацію нормальною плазмою.

У випадку зниженої активності фактора зсідання (хворий № 1, гемофілія А) спостерігається проста кінетика реакції корекції подовженого АПТЧ (див. рис. 1, а), зумовлена надходженням у систему (суміш) разом з нормальною плазмою дефіцитного фактора. Характерними ознаками простої кінетики є нормалізація АПТЧ вже при додаванні 25% або 50% нормальної плазми та її незалежність від часу інкубації, крім рівномірного зростання АПТЧ у межах 10 с внаслідок руйнування факторів *in vitro* під час інкубації [13].

Наявність патологічних інгібіторів зсідання значно змінює характер кривих корекції АПТЧ. У літературі описано два типи імунного інгібітора до фактора зсідання, найчастіше VIII: інактиваційний інгібітор I типу і спонтанний інгібітор II типу.

Інактиваційний імунний інгібітор до фактора зсідання крові I типу виникав на тлі дефіциту цього фактора внаслідок алоїмунізації при замісній терапії і, отже, представляв собою алоантитіло до дефіцитного фактора. Він мав прогресивну, подовжену дію, повністю нейтралізував фактор зсідання і самонейтралізувався в реакції [12, 13]. Кінетика реакції у випадку нейтралізуючого інгібітора I типу на тлі дефіциту фактора залежить від взаємодії обох чинників. У цьому випадку (хворий № 2, гемофілія А, імунний інгібітор до фактора VIII) характер кривої до

інкубації відповідав корекції зниженої активності дефіцитного фактора нормальною плазмою (див. рис. 1, б). Після інкубації протягом 1 год проявлялася дія імунного інгібітора, який нейтралізував фактор зсідання доданої нормальної плазми, що значною мірою затримувало зменшення АПТЧ. При вмісті нормальної плазми 75% кількість фактора є достатньою для нейтралізації імунного інгібітора і забезпечення нормалізації подовженого АПТЧ.

Описано спонтанні імунні інгібітори до факторів зсідання II типу, які виникають при аутоімунних захворюваннях, інфекціях, у період вагітності або без видимої причини, і представляють собою аутоантитіла (наприклад, набута гемофілія) [12, 13]. Вони дають комплексну кінетику реакції з фактором зсіданням, тобто неповністю нейтралізують фактор і зберігають здатність до додаткової інгібіції [12, 13].

ВА, виявлений у хворі № 3 із СЧВ та АФЛС, дає інший тип кривих корекції після додавання нормальної плазми (див. рис. 1, в). Для цих кривих властиві негайна інгібіторна дія ВА, яка уже проявляється до інкубації суміші, та майже повна відсутність нейтралізації цього інгібітора нормальною плазмою як до інкубації, так і після неї.

У літературі широко обговорюється механізм впливу ВА на процеси зсідання крові. Його дія спрямована не проти окремих факторів, а на фосфоліпід-білкові комплекси, ймовірно, комплекси протромбіну з негативно зарядженими фосфоліпідами, що перешкоджає активації протромбіну теназою і нормальному перебігу процесів зсідання крові з подовженням фосфоліпідзалежних коагуляційних тестів [4]. Про це свідчило і деяке зниження фактора VIII у хворі № 3, яке є наслідком непрямої інгібіторної дії ВА, результатом перешкоди у коагулологічному способі його визначення.

Між вільним протромбіном і комплексом протромбін – ВА (IgG) виявлено конкурентну взаємодію за зв'язування з поверхнею негативно заряджених фосфоліпідів. Припускають, що внаслідок зв'язування комплексу протромбіну – ВА (IgG) з фосфоліпідами клітинних мембран інші фактори коагуляції не можуть з ними взаємодіяти, блокується утворення теназного і протромбіназного комплексів [4]. ВА не просто інгібує процеси зсідання, а перешкоджає їхньому перебігу шляхом конкурентної дії за субстрати зв'язування. Існує інший погляд, згідно з яким комплекс протромбін – антитіло перехресно реагує з плазміногеном, внаслідок чого фібриноген не може бути розщеплений до фібрину [14].

Результати найновіших досліджень свідчать, що ВА має властивості бівалентного імуноглобуліну, здатного зв'язуватись як з поверхнею неактивованих тромбоцитів, так і з протромбіном. Тому, з одного боку, він може зумовлювати активацію тромбоцитів і ініціювати процес зсідання *in vivo*, а з іншого – *in vitro* в коагуляційних

тестах ВА, зв'язуючись з протромбіном, призводити до блокади тромбіноутворення та подовження часу зсідання крові у фосфоліпідзалежних коагуляційних тестах [5].

Ми провели визначення кривих корекції подовженого АПТЧ у 4 хворих на гемофілію А, у яких за допомогою коагулологічних тестів виявлено два типи інгібіторів зсідання – імунний інгібітор до фактора VIII і ВА. Запропонований метод дозволив виявити, що комплексна дія інгібіторів у цих хворих мала досить виражений індивідуальний характер. В одному випадку (хворий № 4) спостерігали переважну прогресивну активність імунного інгібітора до фактора VIII, а ВА не впливав на перебіг процесу зсідання крові (див. рис. 2, а).

В суміші плазм хворих № 5–7 дія ВА проявлялася більш яскраво. Цей антикоагулянт, який обумовлює комплексну кінетику, під час реакції додатково гальмував процес зсідання, що підтверджувалося відсутністю корекції АПТЧ після інкубації. З надходженням фактора VIII з нормальною плазмою ВА зберігав здатність до додаткової інгібіції, а АПТЧ не коригувався або, навіть збільшувався порівняно з початковою величиною (хворий № 7; див. рис. 2, в). Можливо, імунний інгібітор і ВА підсилюють дію один одного (хворі №№ 6, 7; див. рис. 2, б, в) або імунний інгібітор має вовчакоподібну природу (хворий № 5; рис. 2, б). Ймовірно, це пов'язано з тим, що ВА, як і імунний інгібітор, представлений антитілами класу IgG [4, 12, 13].

У хворих на гемофілію теназний комплекс частково заблокований через дефіцит фактора VIII (IX), тому активація фактора X або зовсім не відбувалася, або відбувалася незначною мірою [8]. В умовах дефіциту прокоагулянта і наявності ВА одночасно дефіцит фактора коригується нормальною плазмою до інкубації, а дія ВА проявляється після інкубації. Інтенсивність корекції або її відсутність допомагає з'ясувати тип інгібітора.

Висновки

1. Тест корекції подовженого АПТЧ нормальною плазмою у зростаючій концентрації до і після інкубації протягом 1 год у хворих на гемофілію дозволяє відрізнити дефіцит фактора і виявити активність прогресивного (імунний інгібітор до фактора VIII I типу) та негайного (ВА) інгібіторів зсідання.

2. Дефіцит фактора зсідання компенсується уже при додаванні 25–50% нормальної плазми незалежно від часу інкубації.

3. Імунний інгібітор до дефіцитного фактора виявляє свою активність тільки після інкубації (прогресивний інгібітор) і нейтралізується тільки після додавання 75% нормальної плазми.

4. Наявність у хворих на гемофілію імунного інгібітора до дефіцитного фактора і антифосфоліпідної активності (ВА) приводить до комплексної кінетики корекції АПТЧ нормальною плазмою, яка носить індивідуальний характер.

Список літератури

1. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д., Кузник Б.И., Лакин К.М. Лабораторные методы исследования системы гемостаза // Томск: Красное знамя, 1980. – 310 с.
2. Баркаган З.С., Кузник Б.П., Макаров В.А. Унифицированная методика одностадийного количественного определения факторов VIII и IX // Гематология и трансфузиология. – 1991. – № 4. – С. 33–35.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюамед-АО, 1999. – 213 с.
4. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: Фэн, 2000. – 364 с.
5. Киселев С.В., Зубаиров Д.М., Андрушко И.А., Кацадзе Ю.Л. Влияние волчаноподобного антикоагулянта на взаимодействие протромбина с тромбоцитами // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы Российской науч.-практ. конф. (Санкт-Петербург, 8–10 июня 2004 г.). – С. 93.
6. Логінський В.Є., Руденко В.П., Стацишин О.В., Красівська В.В., Гриценко Г.М. Лабораторна діагностика вовчакового антикоагулянту // Лаб. діагностика. – 2000. – № 4. – С. 5–10.
7. Руденко В.П., Логінський В.Є., Стацишин О.В. Особливості діагностики вовчакового антикоагулянту у хворих на гемофілію // Укр. журн. гематології та трансфузиології. – 2001. – № 1. – С. 11–14.
8. Bos M.H.A., Meijerman D.W.E., Van Der Zwaan C., Mertens K. Does activated protein C-resistant factor V contribute to thrombin generation in hemophilic plasma? // J. of Thromb. and Haemost. – 2005. – Vol. 3, № 3. – P. 522.
9. Brandt J.T., Triplett D.A., Alving B., Scharrer I. Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulant: an update. On behalf of the Subcommittee on lupus anticoagulant / antiphospholipid antibodies of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH // Thromb. Haemost. – 1995. – Vol. 74. – P. 1185–90.
10. De la Iglesia S., Balda I., Valencia J.M., Ruano A., Lemes A., Malcorra J.J. Antiphospholipid antibodies in haemophilia patients // Abstracts of XXIIIth WFH. – Hague, 1998. – P. 463
11. Jennings I., Greaves M., Mackie I.J., Kitchen S., Woods T.A.L., Preston F.E. Lupus anticoagulant testing: improvements in performance in a UK NEQAS proficiency testing exercise after dissemination of nation guidelines on laboratory methods // Br. J. Haemat. – 2002. – Vol. 119, № 2. – P. 364–369.
12. Lutze G., Breyer J., Zawta B. Useful facts about coagulation. – Mannheim: Boehringer Mannheim GmbH, 1996. – 160 p.
13. Sarvay M.B., Green D., Kasper C., Lusher J. Acquired Hemophilia / Ed. N. Kessler C. – 2nd – New Jersey: Expertice Medica Inc, 1995. – 159 p.

14. Kasper C.K., von Landenberg P., von Landenberg C., Scholmerch J., Lackner K.J. Antiphospholipid syndrome. Pathogenesis, molecular basis and clinical aspects // Med. Clin. – 2001. – Vol. 96, № 6. – P. 331–342.
15. Wermes C., Sycora K.W., Depka-Prodzinski M.V., Welte K., Barthels M. Antiphospholipid antibodies in hemophilia A // Abstracts of XXIIIth WFH. – Hague, 1998. – P. 293.

Тест коррекции активированного парциального тромбопластинового времени нормальной плазмой у больных гемофилией А с разными типами патологических ингибиторов

В.В. Красивская, В.Е. Логинский, А.В. Стасишин, В.Л. Новак

РЕЗЮМЕ. Исследована кинетика коррекции нормальной плазмой удлинённого активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) у больных гемофилией А без ингибитора и с разными типами патологических ингибиторов. У больных гемофилией без ингибитора наблюдалась простая кинетика коррекции с нормализацией АПТВ после добавления 25–50% нормальной плазмы. Иммунный ингибитор к дефицитному фактору проявляет свою активность только после инкубации и нейтрализуется добавлением не менее 75% нормальной плазмы. Наличие у больных одновременно двух патологических ингибиторов обуславливает комплексную кинетику индивидуального характера. Тест коррекции удлинённого АПТВ до и после инкубации на протяжении 1 ч у больных гемофилией позволяет отличить дефицит фактора и выявить активность ингибиторов свертывания прогрессивного и немедленного действия.

Ключевые слова: *иммунный ингибитор, волчаночный антикоагулянт, гемофилия, фактор VIII, активированное парциальное тромбопластиновое время.*

Test for correction of activated partial thromboplastin time by normal plasma in hemophilia A patients with with different types of pathological inhibitors

V.V. Krasivska, V.E. Loginsky, O.V. Stasyshyn, V.L. Novak

SUMMARY. Correction kinetics of prolonged activated partial thromboplastin time (APTT) by normal plasma in hemophilia A patients with without an inhibitor and with different types of pathological inhibitors has been investigated. Hemophilia patients without an inhibitor had simple kinetics of correction with the normalization APTT after addition of 25–50% normal plasma. Immune inhibitor to deficient factor shows its own activity only after incubation and was neutralized by addition not less than 75% normal plasma. If the patients have two pathological inhibitors simultaneously (immune inhibitor and lupus anticoagulant) complex kinetics of individual character was observed. Prolonged APTT correction test before and after incubation during 1 hour in hemophilia patients permits to differ the factor deficiency and define the clotting inhibitor activity with progressive and immediate action.

Key words: *immune inhibitor, lupus anticoagulant, haemophilia, factor VIII, activated partial thromboplastin time.*

Адреса для листування:

В.В. Красівська

79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМНУ

УДК 616.12-005.4-053.9

Зміни судинної мікроциркуляції під впливом курсу інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань у людей похилого віку з ішемічною хворобою серця

О.В. Коркушко¹, В.Б. Шатило¹, В.Ю. Лішневська¹, В.О. Іщук¹,
В.П. Чижова¹, Г.В. Дужак¹, В.В. Сліпченко²

¹Інститут геронтології АМН України, Київ

²Науково-дослідний інститут автоматизації динамічних об'єктів та систем НТУУ «КПІ», Київ

РЕЗЮМЕ

Патогенез ішемічної хвороби серця (ІХС) пов'язаний з порушенням функції ендотелію. Одним із методів корекції цих змін є інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування (ІНГТ). Вивчено морфологічні зміни судин бульбарної кон'юнктиви та стан кровотоку шкіри передпліччя під впливом курсу ІНГТ. Виявлено, що курс ІНГТ сприяє розширенню артерій та зменшенню діаметра венул бульбарної кон'юнктиви, а також покращує показники кровотоку шкіри передпліччя у хворих похилого віку з ІХС. Зростання граничного фізичного навантаження під впливом ІНГТ у цих хворих тісно корелює з вихідним показником часу відновлення об'ємної швидкості шкірного кровотоку після реактивної гіперемії (покращання ендотеліальної функції мікроциркуляторної системи).

Ключові слова:

інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування, ішемічна хвороба серця, мікроциркуляція.

Зміни, що відбуваються в організмі людей похилого віку, призводять до розвитку кисневої недостатності, тобто гіпоксії [3, 8]. Неадекватне забезпечення киснем організму літніх людей пов'язано зі змінами як у системі вентиляції легень і центральної гемодинаміки, так і з погіршенням стану мікроциркуляторної ланки судинної системи [3, 6, 8]. Так, результати дослідження стану мікросудин нігтьового ложа та бульбарної кон'юнктиви в осіб різного віку [8] свідчать про вікзалежне зменшення кількості функціонуючих капілярів. У цьому віці спостерігаються зони, в яких капіляри взагалі відсутні, що пов'язано з їх повною облітерацією. Також з віком відбувається сповільнення кровотоку в капілярах. Спостерігається найбільш виражене порушення кровотоку мікросудин – сладж-синдром. Визначаються перикапілярні набряки, подовження та звивистість артеріальних і венозних браншів. Інколи спостерігаються мікроаневризми, міжкапілярні аутоана-

стомози [8]. Про зниження резервних можливостей капілярного русла при старінні свідчать також зміни фізіологічного максимуму капілярів (індекс відкритих капілярів). У віці старше 50 років вірогідно знижуються адаптаційні можливості капілярної системи. Вимір окремих частин капілярних петель показує, що з віком збільшується відстань між окремими капілярами та браншами капілярної петлі, а також зменшується діаметр артеріальної бранші та збільшуються венулярне та перехідне коліна. Переважно спостерігаються атонічна та спастична форми капілярних петель. Вищевикладені зміни судин бульбарної кон'юнктиви виявлено і в нашому дослідженні у хворих похилого віку з ІХС.

Відомо, що у забезпеченні адекватної перфузії судин провідне значення має функціональна активність ендотеліоцитів, а саме їх властивість синтезувати NO [11, 17]. Порушення цієї функції посідає провідне місце в па-

тогенезі ендотеліальної дисфункції та розвитку атеросклерозу [11, 15, 18]. Відомо, що ендотелій визначає адекватність судинорухових реакцій, виявляє антиагрегантну, антиадгезивну, протизапальну, антипроліферативну активність [11]. Крім впливу на судинний тонус, NO, що виробляється ендотелієм, модулює звільнення вазоактивних медіаторів, які інгібують адгезію лейкоцитів (пригнічує експресію VCAM-1, ICAM-1, E-селектину, знижує стабільність мРНК моноцитарного хемотаксичного фактора), бере участь у регуляції ремоделювання судинної стінки, пригнічує експресію протизапальних генів, зокрема транскрипційного фактора NF- κ , інгібує активацію, секрецію, адгезію й агрегацію тромбоцитів (цГМФ-залежний механізм) та міграцію і проліферацію гладком'язових клітин [11].

Нозологічною формою, що характеризує ураження коронарних судин атеросклеротичним процесом, є ішемічна хвороба серця (ІХС). Порушення внутрішньосудинного гомеостазу при цій патології призводить до зниження рівня активного NO в ділянці атеросклеротичних бляшок, що спричинює стійкий спазм судин, проліферацію та інфільтрацію інтими в зоні уражених судин [15, 18]. Причиною зниження утворення NO може бути низька активність ендотеліальної NO-синтази та/або дефіцит субстрату – попередника NO – L-аргініну [10, 11, 13, 18].

Окрім клінічно значущого атеросклеротичного ураження коронарних судин, у пацієнтів з ІХС виявляють прояви системного порушення функції ендотелію. Так, у пацієнтів похилого віку з ІХС і стенокардією напруження II та III ФК у порівнянні зі здоровими особами аналогічного віку достовірно підвищується рівень ендотеліну-1, 6-кето-PG-F₁, тромбоксану A₂ та знижується концентрація активного метаболіту оксиду азоту – NO₂ [5].

Активність вивільнення ендотеліальних факторів релаксації клітинами ендотелію посередньо можна визначити при дослідженні об'ємної швидкості кровотоку шкіри у відповідь на створення реактивної гіперемії методом лазерної доплерівської флоуметрії [7]. В осіб похилого та старечого віку у порівнянні з молодшими групами достовірно знижується приріст об'ємної швидкості кровотоку шкіри у відповідь на створення реактивної гіперемії, подовжується латентний період реакції та зменшується її тривалість. У той же час при проведенні проби з адреналіном спостерігається більш виражений, ніж у молодих, спазм мікросудин, скорочення латентного періоду реакції та збільшення тривалості спазму [4, 5].

Однією із моделей для вивчення реакції організму на гіпоксичний вплив є проба з ізобаричною гіпоксією. За даними нашого відділу [6], при проведенні 10-хвилинної ізокапнічної гіпоксії 12% кисневою сумішшю рівень ОШКШ передпліччя за умов гіпоксії вигогідно зменшується у порівнянні з молодими. Артеріоли судин бульбарної кон'юнктиви на це реагують спазмом. Під впливом гіпоксії збільшуються загальний та внутрішньосудинний

кон'юнктивальні індекси ($2,75 \pm 0,61$ та $2,06 \pm 0,38$; $p < 0,05$). У старшій віковій групі у порівнянні з молодими вираженість та тривалість реактивної гіперемії у відповідь на гіпоксію зменшуються, що свідчить про пригнічення вивільнення ендотеліальних вазодилаторів у відповідь на вплив пошкоджувального фактора.

Для покращання роботи системи транспорту і споживання кисню при багатьох захворюваннях та для розширення адаптаційних можливостей здорових вже протягом тривалого часу використовують інтервальні нормобаричні гіпоксичні тренування (ІНГТ) [2]. Є певний досвід застосування цієї методики в осіб похилого віку [14]. ІНГТ ефективно стимулюють синтез NO та експресію генів eNOS та iNOS [10, 16]. Патологічна гіперпродукція NO, що стимульована iNOS, виявляється при досить тривалому гіпоксичному впливі (більше 6 год 10% кисневої суміші) [10]. При застосуванні ІНГТ підвищення рівня NO відбувається двома шляхами: 1 – у перші 10 хв помірної гіпоксії підвищується рівень внутрішньоклітинного Ca²⁺, котрий активує ендотеліальну NO-синтазу; 2 – при реоксигенації та деякій активації вільнорадикальних процесів стимулюється HIF-1, що активує експресію гена NO-синтази в стінках судин [10]. Показано, що ІНГТ виявляють кардіопротекторну дію [19].

Мета дослідження – вивчити зміни мікроциркуляторної ланки судинного русла під впливом курсу ІНГТ у людей літнього віку з ІХС.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 20 пацієнтів похилого віку (середній вік $68,5 \pm 0,63$ року) з ІХС і стабільною стенокардією I та II ФК. Пацієнтів з ІХС і стабільною стенокардією III ФК у дослідження не включали через погіршення суб'єктивного стану під час проведення ІНГТ. Усі пацієнти з ІХС паралельно з проведенням курсу ІНГТ отримували в якості базисної терапії ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/добу, а при нападах стенокардії – нітрогліцерин. У контрольну групу включено 8 пацієнтів з ІХС, які отримували аналогічну базисну терапію та проходили імітований курс ІНГТ (дихання тільки атмосферним повітрям).

Динаміку суб'єктивного стану пацієнтів під час проведення курсу ІНГТ оцінювали за результатами аналізу спеціально розробленого щоденника, який хворі заповнювали особисто.

До та після курсу лікування фізичне навантаження моделювали на велоергометрі. Пробу припиняли у разі появи загальноприйнятих критеріїв ішемічних змін у міокарді [1]. У стані спокою, на 2-й та 4-й хвилині кожного рівня навантаження та на 1, 3, 5, 7-й та 10-й хвилині періоду відновлення визначали артеріальний тиск (АТ) та реєстрували ЕКГ у 12 відведеннях. Під час проби постійно моніторували ЕКГ у відведенні СМ5. Для визначення тривалості ішемічних змін протягом доби проводили

холтерівське моніторування ЕКГ на апараті «Diacard» (фірма Solvaig, Україна). Ішемічними змінами вважали депресію сегмента ST більше 1 мм тривалістю більше 1 хв [1].

ІНГТ проводили на апараті «Гіпотрон» (Україна, сертифікат № 3966/2005 від 27 травня 2005 року). Курс складався з 10 сеансів. Протягом сеансу проводили 4 цикли, кожний з яких включав 5-хвилинні періоди дихання гіпоксичною сумішшю, що чергувалися з 5-хвилинними періодами дихання атмосферним повітрям. Вміст кисню у гіпоксичній газовій суміші дозували відповідно до даних чутливості організму людей похилого віку до впливу гіпоксії [3] та складав 12–13%. Такий режим тренувань не призводить до розвитку у людей похилого віку вторинної тканинної гіпоксії [12]. З метою визначення індивідуальної переносимості процедури на апараті «Гіпотрон» перед курсом терапії лікар проводив пробу з поступовим зниженням концентрації кисню від 20,9 до 10% (на 1,5% протягом 1 хв). Для створення суміші в апараті «Гіпотрон» використовується принцип зворотного дихання: вдихання і видихання повітря відбувається в закритому контурі. Протягом обстеження і курсу лікування концентрація вуглекислого газу в газовій суміші підтримувалась на рівні не вище 0,5% завдяки його поглинанню натронним вапном. Концентрацію кисню контролювали високочутливим датчиком, який входить в комплект апарата «Гіпотрон». Концентрацію вуглекислого газу вимірювали за допомогою капнографа (апарат «Охусон-3», фірма Mijnhart, Нідерланди).

Об'ємну швидкість шкірного кровотоку (ОШШК) у ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя визначали за допомогою лазерного флоуметра (BLF 21 D, «Transonic S Inc.», США). Оцінювали ОШШК у ділянці середньої третини внутрішньої поверхні передпліччя у вихідному стані, а також після проведення функціональної проби зі створенням реактивної гіперемії, яку створювали шляхом перетискання судин плеча протягом 3 хв з тиском у манжеті, що на 50 мм рт. ст. перевищує рівень систолічного АТ. Оцінювали як фоновий рівень ОШШК, так і рівень максимальної об'ємної швидкості кровотоку після перетискання і час відновлення показників до вихідного рівня. Цей метод дозволяє

посередньо оцінити судинорухову функцію ендотелію мікросудин, що в основному залежить від здатності ендотелію продукувати NO [7].

Стан мікроциркуляції бульбарної кон'юнктиви вивчали із застосуванням телевізійної щілинної лампи фірми «Zeiss» (Німеччина) з реєстрацією зображення на відеоманітофоні «Panasonic» (Японія) та подальшою обробкою даних за допомогою комп'ютерної програми (А.В. Писарук, М.Д. Чеботарьов, 2002). Отримані шляхом морфометричного аналізу показники мікроциркуляції опрацьовували за бальною шкалою [9], що дозволяє характеризувати якісно-кількісні зміни мікроциркуляторного русла. Враховували зміни мікросудин, а також позасудинні та внутрішньосудинні зміни. Окремо розраховували судинний кон'юнктивальний індекс, позасудинний кон'юнктивальний індекс та внутрішньосудинний кон'юнктивальний індекс, а також загальний кон'юнктивальний індекс, що дорівнює сумі балів усіх індексів. На основі отриманих даних було створено базу даних у системі Microsoft Excel. Достовірність отриманих результатів обчислювали методом варіаційного аналізу з використанням критерію Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

В основному курс ІНГТ пацієнти перенесли задовільно. У 5 хворих протягом перших 2–3 сеансів відзначалося погіршення загального стану (посилення частоти і тривалості нападів стенокардії, поява головного болю та збільшення загальної слабкості). Ці симптоми проходили самостійно на 4–5-й день тренувань і не потребували додаткової медикаментозної корекції чи припинення процедур. Під впливом курсу ІНГТ в основній групі спостерігалось зменшення суб'єктивних скарг та покращання загального самопочуття. Так, достовірно зменшилися частота, інтенсивність і тривалість нападів стенокардії, загальна слабкість та підвищилась фізична активність. У контрольній групі внаслідок дотримання умов стаціонарного режиму, а також обмеження активного повсякденного навантаження та зовнішніх стресорних чинників спостерігались подібні зміни суб'єктивного стану (табл. 1).

Таблиця 1

Суб'єктивні симптоми до та зміни показників під впливом курсу ІНГТ у пацієнтів похилого віку з ІХС

Симптом	Основна група (n=20)		Контрольна група (n=8)	
	До тренувань	Зміни	До тренувань	Зміни
Біль у серці, бали	1,93±0,3	–0,93±0,32*	1,76±0,26	–0,86±0,17*
Частота нападів за добу	1,73±0,28	–0,93±0,25*	1,52±0,24	–0,71±0,28*
Інтенсивність відчуттів, бали	1,8±0,22	–1,1±0,23*	1,67±0,24	–0,76±0,18*
Тривалість нападу, хв	9,1±2,6	–5,53±2,25*	7,6±3,1	–4,4±2,8
Загальна слабкість, бали	2,0±0,38	–0,73±0,3*	2,28±0,19	–0,95±0,16*
Зниження фізичної працездатності, бали	2,07±0,36	–0,73±0,28*	2,43±0,19	–0,67±2,6*

Примітка. Тут і в табл. 2–4: * – $p < 0,05$, достовірність змін під впливом тренувань.

Під час дослідження мікросудин бульбарної кон'юнктиви визначали нерівномірність калібру судин, їхню меандричну звивистість, венулярні сакуляції, мікроаневризми, клубочки, сіткоподібну структуру судин, артеріоловенулярні анастомози. Ці морфологічні зміни зберігались і протягом курсу ІНГТ. Але за рахунок достовірного збільшення діаметра артеріол та зменшення діаметра відповідних венул (табл. 2) зменшився показник судинного кон'юнктивального індексу.

Також відзначено зменшення внутрішньосудинного індексу, тобто зменшився відсоток виявлення складженої феномени у венулах, капілярах та артеріолах, що в свою чергу сприяло прискоренню та гомогенізації кровотоку. Враховуючи, що величина загального кон'юнктивального індексу є сумою судинного, внутрішньосудинного та позасудинного складників, на фоні ІНГТ за рахунок переважно судинного та внутрішньосудинного відзначено тенденцію до його зниження. Проте достовірного збільшення функціонуючих капілярів бульбарної кон'юнктиви на 1 мм² поля зору не виявлено. Такі результати засвідчують, що курс ІНГТ сприяє покращенню гемоциркуляції у басейнах внутрішніх мозкових артерій (судини бульбарної кон'юнктиви – дрібні гілочки від а. ophthalmica, яка є гілкою а. carotis interna).

Розширення артеріол бульбарної кон'юнктиви в стані спокою свідчить про певне покращення вазодилаторної здатності мікросудин. Посилення здатності до синтезу

NO ендотелієм під впливом ІНГТ також опосередковано підтверджується даними лазерної доплерівської флоуметрії. При дослідженні ОШШК виявлено наступні зміни показників: достовірно зросли ОШШК у стані спокою та час відновлення показників після реактивної гіперемії. ОШШК на висоті реактивної гіперемії також мала тенденцію до зростання (табл. 3). Ці дані свідчать про збережену здатність ендотелію судин у цієї категорії хворих посилювати синтез NO внаслідок запуску каскаду процесів під впливом періодичної гіпоксії, що, можливо, є наслідком активації NO-синтетази. За експериментальними та клінічними даними доведено існування тісного взаємозв'язку функціонального стану ендотелію судин серцевого м'яза та мікросудин шкіри [20]. Це дозволяє використовувати пробу з реактивною гіперемією в якості діагностичного тесту для виявлення дисфункції ендотелію міокарда та коронарних судин [4, 5, 7].

Проявом покращення забезпечення киснем тканин у пацієнтів з ІХС під впливом курсу ІНГТ є зростання рівня граничного фізичного навантаження. В нашому дослідженні в основній групі виявлено підвищення толерантності до фізичного навантаження на 7,5±1,9 Вт (p<0,05), що збігається з даними інших авторів [14]. У контрольній групі зростання граничного фізичного навантаження не відбулось (рисунок).

На фоні зростання граничного рівня фізичного навантаження відзначено покращення коронарного

Таблиця 2

Зміна мікросудин бульбарної кон'юнктиви до та зміни показників під впливом курсу ІНГТ у пацієнтів похилого віку з ІХС

Критерій	Основна група (n=20)		Контрольна група (n=8)	
	До тренувань	Зміни	До тренувань	Зміни
Судинний кон'юнктивальний індекс, бали	13,3±1,0	-0,5±0,3	13,5±0,8	0,2±0,3
Внутрішньосудинний кон'юнктивальний індекс, бали	3,5±0,5	-1,5±0,3*	3,3±0,7	0,5±0,3
Загальний судинний кон'юнктивальний індекс, бали	17,8±1,2	0,5±0,5	18,1±1,0	0,2±0,4
Діаметр артеріол, мкм	13,1±0,6	2,2±0,4*	13,4±0,8	-0,5±0,4
Діаметр венул, мкм	66,5±3,7	-3,3±0,7*	68,3±2,3	-0,7±0,6
Артеріоло-венулярний коефіцієнт	0,2±0,01	0,05±0,005*	0,2±0,02	0,01±0,02
Кількість функціонуючих капілярів в 1 мм ²	8,13±0,52	0,25±0,25	8,23±0,46	-0,15±0,12

Таблиця 3

Показники ОШШК до та зміни показників під впливом курсу ІНГТ у пацієнтів похилого віку з ІХС

Критерій	Основна група (n=20)		Контрольна група (n=8)	
	До тренувань	Зміни	До тренувань	Зміни
ОШШК в спокої, мл/хв · 100 г	1,1±0,04	0,06±0,03*	1,08±0,05	0,02±0,04
ОШШК на висоті реактивної гіперемії, мл/хв · 100 г	5,6±0,5	0,34±0,5	5,6±0,7	-0,08±0,17
Приріст ОШШК на висоті реактивної гіперемії, мл/хв · 100 г	4,5±0,5	0,34±0,4	4,5±0,6	0,1±0,3
Час відновлення ОШШК, с	112,1±5,7	14,9±5,8*	118,4±7,8	7,5±6,4

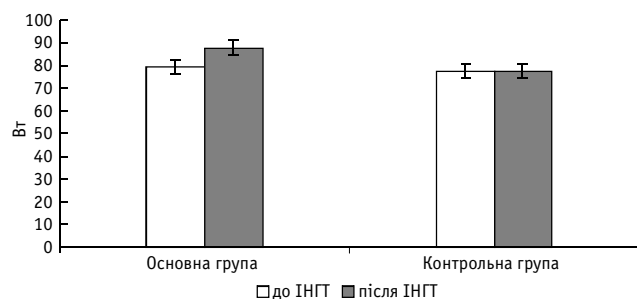


Рисунок. Граничне фізичне навантаження до та після курсу ІНГТ у пацієнтів похилого віку з ІХС

кровообігу, про що свідчать дані добового холтерівського моніторування ЕКГ. Так, в основній групі загальна тривалість ішемії зменшилась на $14,2 \pm 6,1$ хв ($p < 0,05$), хоча кількість епізодів ішемії зменшилась недостовірно (на $0,7 \pm 0,5$). У контрольній групі достовірного зменшення тривалості ішемії не спостерігалось (на $8,2 \pm 5,8$ хв). Відомо, що в похилому віці ішемічні зміни міокарда здебільшого не супроводжуються характерними нападами стенокардії, а їхня поява нерідко пов'язана з погіршенням стану мікроциркуляції серцевого м'яза [4]. Переважання безболісової форми стенокардії у хворих похилого віку пояснює збереження тривалості добової ішемії міокарда в контрольній групі за даними холтерівського моніторування ЕКГ при суб'єктивному зменшенні кількості нападів стенокардії.

Розширення адаптаційних можливостей серцево-судинної системи, що виявлено у проведеному дослідженні, за даними літератури [2] та нашими матеріалами, зумовлено зменшенням реакції АТ та ЧСС на фізичне навантаження, що відповідно призводить до зменшення споживання кисню міокардом на аналогічних рівнях навантаження після курсу ІНГТ (табл. 4).

За даними табл. 4 видно, що в основній групі достовірно зросла гранична ЧСС на $4,5 \pm 1,4$ хв⁻¹, що свідчить про більш економне споживання кисню м'язом серця. Ознакою економізації діяльності ССС є достовірне зростання граничного фізичного навантаження при відсутності значного зростання подвійного добутку (ПД –

добуток ЧСС та АТ сист.). Як показано вище, зниження АТ може бути обумовлено зменшенням загального судинного опору внаслідок дилатації судин мікроциркуляторного русла.

Відзначено, що зростання граничної толерантності до фізичного навантаження відбулося не в усіх пацієнтів. Так, у 7 (35,0%) хворих рівень граничного фізичного навантаження не змінився або навіть зменшився. При проведенні аналізу кореляційних зв'язків виявлено, що збільшення граничного рівня фізичного навантаження під впливом ІНГТ має пряму залежність ($r=0,57$) від стану кровотоку шкіри, а саме з часом відновлення ОШШК після реактивної гіперемії. Тобто розширення функціональних резервів ССС при застосуванні гіпоксичних тренувань відбулося у пацієнтів з ІХС із відносно збереженою судиноруховою функцією ендотелію судин мікроциркуляторного русла. Так, у пацієнтів, у яких відбулось розширення функціональних резервів ССС, час відновлення ОШШК після реактивної гіперемії склав $115,5 \pm 10,2$ с, у підгрупі без зростання граничної фізичної працездатності – $86,4 \pm 4,6$ с. Тобто підвищення граничної фізичної працездатності спостерігалось переважно у пацієнтів з часом відновлення ОШШК після реактивної гіперемії більше 100 с.

Висновки

1. У людей похилого віку, хворих на ІХС із стабільною стенокардією I та II ФК, курс ІНГТ сприяє покращанню суб'єктивного стану, зменшенню тривалості добової ішемії міокарда та зростанню граничного рівня фізичного навантаження.

2. Розширення функціональних резервів ССС під впливом ІНГТ пов'язано з покращанням ендотеліозалежної релаксації судин, що зумовлює зростання току крові по мікроциркуляторному руслу.

3. Зростання граничного рівня фізичного навантаження під впливом курсу ІНГТ має пряму кореляційну залежність від часу відновлення ОШШК у вихідному стані, що дозволяє прогнозувати ефективність застосування цієї процедури у пацієнтів з ІХС.

Таблиця 4

Показники гемодинаміки до та зміни показників під впливом курсу ІНГТ у пацієнтів похилого віку з ІХС

Показник	Група	Спокій		55 Вт		Граничне навантаження	
		До ІНГТ	Зміни	До ІНГТ	Зміни	До ІНГТ	Зміни
АТ сист., мм рт. ст.	О	137 $\pm$ 2,2	-2,1 $\pm$ 2,0	173 $\pm$ 3,3	-6,2 $\pm$ 2,6*	191 $\pm$ 2,7	-3,3 $\pm$ 2,2
	К	134 $\pm$ 3,5	1,3 $\pm$ 3,3	169 $\pm$ 4,3	-1,8 $\pm$ 3,5	184 $\pm$ 4,7	-2,5 $\pm$ 4,6
ЧСС, хв ⁻¹	О	70 $\pm$ 1,8	-2,7 $\pm$ 1,1*	104 $\pm$ 3,4	-2,9 $\pm$ 1,4*	116 $\pm$ 2,1	4,5 $\pm$ 1,4*
	К	74 $\pm$ 3,2	-1,1 $\pm$ 3,2	106 $\pm$ 5,4	-1,8 $\pm$ 3,3	116 $\pm$ 3,5	-2,1 $\pm$ 4,1
Подвійний добуток, у.о.	О	97 $\pm$ 3,2	-4,9 $\pm$ 2,0*	181 $\pm$ 8,6	-11 $\pm$ 4,2*	221 $\pm$ 5,1	4,8 $\pm$ 3,8
	К	99 $\pm$ 4,6	-0,4 $\pm$ 1,1	179 $\pm$ 7,8	-5,1 $\pm$ 6,5	213 $\pm$ 7,2	-5,5 $\pm$ 4,7

О – основна група, К – контрольна група.

Список літератури

1. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. – М.: Медпресс-информ, 2003. – 296 с.
2. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. – М.: Медицина, 2003. – 408 с.
3. Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Лишневская В.Ю. Роль сердечнососудистой системы в развитии гипоксии // Проблемы старения и долголетия. – 2002. – Т. 11, № 1. – С. 87–106.
4. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Микрососудистая ишемия миокарда – современный взгляд на проблему // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 64–71.
5. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
6. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Асанов Е.О. и др. Реакция системы микроциркуляции на гипоксию при старении // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 1. – С. 39–43.
7. Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Дужак Г.В. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку. Патент України 46415А // Бюлетень промислової власності. – № 5, 15.05.2002.
8. Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Чиждова В.П. та ін. Особливості розвитку гіпоксії в людей літнього віку // Фізіол. журн. – 2003. – № 4. – С. 17–21.
9. Малая Л.Т., Микляев И.Ю., Кравчун П.Г. Микроциркуляция в кардиологии. – Х.: Вища шк., 1977. – 232 с.
10. Манухина Е.Б., Машина С.Ю., Власова М.А. и др. Роль свободного и депонированного оксида азота в эффектах адаптации к гипоксии / Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты: Ред. Л.Д. Лукьянова, И.Б. Ушаков. – М.–Воронеж: Истоки, 2004. – С. 138–155.
11. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Ткаченко М.М. та ін. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань // Фізіолол. журн. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 11–30.
12. Панцева И.Л., Колчинская А.З. Особенности реакции системы дыхания на интервальное и непрерывное гипоксическое воздействие в старческом возрасте / Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія (матеріали міжнародної конференції). – К., 1998. – С. 149.
13. Tamer Altay, Ernesto R. Gonzales, Park T. S., Jeffrey M. Gidday Cerebrovascular inflammation after brief episodic hypoxia: modulation by neuronal and endothelial nitric oxide synthase // J. Appl. Physiol. 96: 1223-1230, 2004.
14. Martin Bartscher, Otmar Pachinger, Igor Ehrenbourg, Gunther Mitterbauer, Martin Faulhaber, Reinhard Puhringer, Elena Tkatchouk Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease // International Journal of Cardiology Volume 96, Issue 2, August 2004. – P. 247–254.
15. Cooke J.P. Role of nitric oxide in progression and regression of atherosclerosis. West J. Med. 1996; 164: 419-424.
16. Hai-lei Ding, Hai-feng Zhu, Jian-wen Dong, Wei-zhong Zhu, Wei-wei Yang, Huang-tian Yang, Zhao-nian Zhou Inducible nitric oxide synthase contributes to intermittent hypoxia against ischemia/reperfusion injury // Acta Pharmacologica Sinica Volume 26 Issue 3 Page 315 – March 2005.
17. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. J Pathol 2000; 190(3): 244-254.
18. Ocmar B.S., Tschudi M.R., Godoy N. et al. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. Circulation 1998; 97: 2494-2498.
19. Pu Zong, Srinath Setty, Wei Sun, Rodolfo Martinez, Johnathan D. Tune, Igor V. Ehrenburg, Elena N. Tkatchouk, Robert T. Mallet and H. Fred Downey. Intermittent Hypoxic Training Protects Canine Myocardium from Infarction // Experimental Biology and Medicine 229:806-812 (2004).
20. Shamim-Uzzman Q., Pfenninger D., Kehrер C., Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel reponses // Clin. Sci. – 2002. – Vol. 101. – P. 267–273.

Изменения сосудистой микроциркуляции под влиянием курса интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.Ю. Лишневская, В.А. Ищук, В.П. Чижова, Г.В. Дужак, В.В. Слипченко

РЕЗЮМЕ. Патогенез ишемической болезни сердца (ИБС) связан с нарушением функции эндотелия. Одним из методов, направленных на коррекцию этих изменений, являются интервальные нормобарические гипоксические тренировки (ИНГТ). Изучены морфологические изменения сосудов бульбарной конъюнктивы и состояние кровотока кожи предплечья под влиянием курса ИНГТ. Выявлено, что курс ИНГТ способствует расширению артериол и уменьшению диаметра венул бульбарной конъюнктивы, а также улучшает показатели кровотока кожи предплечья у пациентов пожилого возраста с ИБС. Возрастание предельной физической нагрузки под влиянием ИНГТ у этих больных тесно коррелирует с исходным показателем времени восстановления объемной скорости кожного кровотока после реактивной гиперемии (улучшение эндотелиальной функции микроциркуляторной системы). *Ключевые слова:* интервальные нормобарические гипоксические тренировки, ишемическая болезнь сердца, микроциркуляция.

Change of vascular microcirculation under the influence of course of intermittent normobaric hypoxic trainings in elderly people with coronary heart disease

O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, V.Y. Lishnevskaya, V.A. Ishchuk, V.P. Chizhova, G.V. Duzhak, V.V. Slipchenko

SUMMARY. Pathogenesis of coronary heart disease (CHD) is connected with endothelium dysfunctions. Intermittent normobaric hypoxic trainings (INHT) are one of the methods to correct these changes. In the research morphological changes of bulbar conjunctiva vessels and condition of a forearm skin blood-groove under the influence of INHT course were investigated. It was revealed, that INHT course results in expansion of arterioles and reduction of bulbar conjunctiva venules diameter, and also improves parameters of forearm skin blood-groove in elderly patients with CHD. Increases of limited physical loading under INHT influence in these patients closely correlates with an initial parameter of restoration time of skin blood-groove's volumetric speed after reactive hyperemia (improvement of endothelium functions of microcirculation system).

Key words: intermittent normobaric hypoxic trainings, coronary heart disease, microcirculation.

Адреса для листування:

Вадим Олександрович Іщук
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67
Інститут геронтології АМН України

УДК 616.12-008.46:615.2

Влияние бисопролола на отдаленный прогноз, гемодинамические характеристики и нейрогуморальный статус у пациентов с бессимптомной сердечной недостаточностью

В.А. Визир, А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

Обследованы 112 пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью II–III ФК. Все пациенты были распределены на две группы по 56 пациентов в каждой. Больные 1-й группы получали высокоселективный бета-адреноблокатор бисопролол в дозе 5–10 мг/сут, пациенты 2-й группы – ингибитор АПФ эналаприл в дозе 10–20 мг/сут. Продолжительность наблюдения за больными составила 54 нед. В конце лечения ФВ ЛЖ увеличилась на 4% ($p<0,05$) и на 0,7% ($p=0,1$) в обеих группах соответственно. Плазменная концентрация мозгового натрийуретического пептида, ангиотензина II, альдостерона была более низкой в группе пациентов, получавших бисопролол, по сравнению с группой больных, леченных эналаприлом.

По нашим данным, бисопролол превосходит ингибитор АПФ эналаприл у пациентов с бессимптомной сердечной недостаточностью по способности увеличивать ФВ ЛЖ, улучшать качество жизни и снижать летальность.

Ключевые слова:

сердечная недостаточность, нейрогуморальный статус, гемодинамика, отдаленный прогноз, лечение, бисопролол.

Сердечная недостаточность (СН) – одна из ведущих причин смерти пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями [12, 13]. Несмотря на достаточно серьезные успехи в профилактике и лечении СН, проблема достижения эффективного контроля над прогрессированием дисфункции миокарда, снижением частоты наступления смертельного исхода, улучшением качества жизни и частоты госпитализации больных является актуальной задачей современной кардиологии [7]. В

последние годы обсуждается вопрос о возможности использования бета-адреноблокаторов как альтернативы ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в качестве препаратов первой линии в лечении больных с СН, особенно у лиц, перенесших инфаркт миокарда и (или) имеющих СН I функционального класса (ФК) [19]. Результаты некоторых исследований дают основания тем не менее считать ИАПФ классом лекарственных средств, обладающих высокой клинической

кой эффективностью и приемлемым уровнем безопасности при СН [3, 6, 7]. Вместе с тем при бессимптомной СН можно получить больший эффект от осуществления инициальной титрации бета-адреноблокатора, чем от использования ИАПФ [15]. Предполагается, что у этой категории пациентов нейрогуморальная активация в основном реализуется за счет симпатико-адреналовой системы [8] и возникает раньше, чем стимуляция оси ренин – ангиотензин – альдостерон $\pm$ вазопрессин $\pm$ эндотелин-1 [17].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния бисопролола на отдаленный прогноз, гемодинамические характеристики и нейрогуморальный статус у больных с бессимптомной СН.

Материалы и методы исследования

Обследованы 112 пациентов с манифестной СН II–III ФК (по классификации NYHA), развившейся вследствие ишемической болезни сердца, в возрасте 44–67 лет. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Группа больных			
	1-я		2-я	
	n	%	n	%
Пол				
мужчины	39	69,6	38	67,9
женщины	17	30,4	18	32,1
Возраст				
44–59 лет	24	42,9	21	37,5
60–67 лет	32	57,1	35	62,5
Артериальная гипертензия	16	28,6	18	32,1
Сахарный диабет	8	14,3	7	12,5
ФВ ЛЖ				
<35%	15	26,8	17	30,4
35–45%	41	73,2	39	69,6
Инфаркт миокарда в анамнезе	17	30,4	19	33,9
Стенокардия напряжения	49	87,5	47	83,9
I ФК	15	26,8	13	23,2
II ФК	34	60,7	34	60,7

Все пациенты методом рандомизации были отобраны для участия в исследовании и дали письменное добровольное согласие на участие. Критериями включения больных в группу наблюдения явились: конечно-диастолический объем (КДО) левого желудочка (ЛЖ) более 160 мл, фракция укорочения переднезаднего размера (FS) ЛЖ менее 25%, фракция выброса (ФВ) менее 45%, наличие синусового ритма, кардиоторакальный индекс более 0,55 ед., отсутствие изменений в процессе лечения на протяжении 3 мес до рандомизации. Критериями

исключения были: наличие миграции водителя ритма и искусственного водителя ритма, неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет, блокады высоких степеней, фибрилляция предсердий, а также явления острого нарушения мозгового кровообращения, Q-инфаркт миокарда в течение 3 нед до рандомизации, уровень креатинина плазмы крови более 240 мкмоль/л, тяжелое нарушение функции печени с элевацией плазменной концентрации трансаминаз более чем в 3 раза выше нормального уровня, наличие в анамнезе вирусного гепатита или документированная репликация любого вируса гепатита, беременность, предшествующая непереносимость ИАПФ и бета-адреноблокаторов, требующая отмены препаратов, а также отказ от подписания информированного согласия.

Дизайн исследования: открытое параллельное контролируемое испытание. Все больные были распределены на две исследуемые группы по 56 человек в каждой в соответствии с генерируемым компьютером порядковым номером, полученным с помощью ряда случайных чисел. Пациенты 1-й группы получали ИАПФ эналаприл в дозе 10–20 мг/сут. Больным 2-й группы был назначен бисопролол в дозе 5–10 мг/сут. В начале лечения на протяжении 4-недельного run-in периода оба препарата были назначены в инициальной низкой дозе (2,5 мг/сут для эналаприла и 1,25 мг/сут для бисопролола). В течение 4 нед планировалось достижение рекомендованной целевой дозы препаратов путем медленного непрерывного титрования. Для эналаприла целевой дозой считалась 20 мг/сут, а для бисопролола – 10 мг/сут. В случае невозможности достижения целевой суточной дозы по различным причинам предполагалась фиксация дозы на уровне максимально переносимой. Средняя суточная доза бисопролола и эналаприла составила $9,1 \pm 0,6$ и $12,7 \pm 1,33$ мг соответственно, а средняя длительность лечения – 8–12 мес (конфликта интересов между исследователем и фирмами-производителями нет).

Оценку кардиогемодинамики осуществляли с помощью эхокардиографии по общепринятому методу [1] на аппарате SONOLINE VERSA PLUS (SIEMENS, Германия) в М- и В-режимах эхо-локации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком P5 MHz. Из апикальной 4-камерной позиции проводили запись трансмитрального потока с помощью импульсно-волновой доплерографии синхронно со II отведением ЭКГ. Стробированный объем располагали в полости ЛЖ на 1,5 см ниже точки смыкания створок митрального клапана. После регистрации кривой потока проводили измерения доплерографических характеристик не менее чем в трех кардициклах с последующим расчетом среднего значения.

КДО и КСО ЛЖ измеряли планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности

миокарда – методом цилиндров. Оценивались следующие показатели центральной гемодинамики: ударный объем ЛЖ (УО), фракция выброса (ФВ), фракция укорочения переднезаднего размера ЛЖ (FS), объемная скорость выброса (V_e), максимальная скорость раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ, конечно-диастолическое давление в полости ЛЖ (КДД ЛЖ), время изоволюмического расслабления (IVRT), а также доплерографический индекс (Е/А).

Всем больным был проведен 6-минутный тест с ходьбой по общепринятой методике [20].

Оценку качества жизни осуществляли с помощью персонального опросника The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) с последующей автоматической обработкой данных на ПЭВМ [10].

Для определения уровня нейrogормонов и цитокинов плазмы крови проводили забор крови в утренние часы (7.00–8.00) в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б. Образцы крови пациентов центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в 1 мин в течение 3 мин и немедленно замораживали, а затем хранили при постоянной температуре не менее 35 °С. Определение плазменных концентраций норадреналина в образцах проводили с помощью оригинальных наборов для радиоиммунного анализа фирмы Amersham (США), альдостерона и ангиотензина II – фирмы Immunotech (Франция), мозгового натрийуретического пептида (В-НУП) – Phoenix Pharmaceuticals (США). Плазменный уровень фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и С-реактивного протеина (С-РП) верифицировали количественным методом с помощью ELISA.

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью пакета программ SPSS и расчета среднего арифметического значения (M), ошибки средней (m) и стандартного отклонения (σ) показателей в группах. Достоверность различий вычислялась с использованием методов параметрической статистики: между независимыми выборками – по Mann – Whitney и Student, для оценки динамики показателей в парных рядах – по Wilcoxon. Частоты встречаемости количественных и качественных признаков сравнивали с помощью критерия χ^2 : для независимых выборок – по Pearson, для оценки динамики частотных показателей применяли Cochran Q-test. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика клинических исходов на протяжении периода лечения представлена в табл. 2. Анализ полученных данных показал, что в 1-й группе пациентов через 1 год терапии было зарегистрировано 5 (2,8%) смертельных исходов и 12 (6,7%) случаев госпитализации, тогда как у пациентов 2-й группы отмечалось 4 смертельных исхода (7%, $p = 0,12$) и 6 госпитализаций (10,7%, $p < 0,05$).

Суммарный показатель «количество госпитализаций + количество смертельных исходов от всех причин» был достоверно ниже ($p < 0,05$) во 2-й группе пациентов.

Эволюция некоторых кардиогемодинамических харак-

Таблица 2
Характеристика клинических исходов у пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа больных			
	1-я		2-я	
	n	%	n	%
Количество случаев смертельных исходов от всех причин	5	2,8	4	2,24
Количество случаев внезапных смертей	2	1,12	3	1,68
Количество случаев документированных смертей от инфаркта миокарда	2	1,12	1	0,6
Количество случаев смертельных исходов, связанных с прогрессированием СН	1	0,6	0	0
Количество госпитализаций	12	6,72	6	3,36
Количество госпитализаций + количество смертельных исходов от всех причин	17	9,52	10	5,60

теристик у больных с СН в процессе терапии представлена в табл. 3. Как видно из приведенных данных, в обеих группах пациентов наблюдалось сопоставимое снижение величины среднего АД. При этом во 2-й группе больных имела место достоверная редукция КДО и КСО, тогда как у пациентов 1-й группы в результате проведенной терапии наблюдались статистически значимые изменения КДО. В обеих группах не было отмечено существенной динамики УО, FS и КДД ЛЖ. Однако только во 2-й группе больных было зарегистрировано статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ и V_e . Кроме того, у пациентов обеих групп отмечалось некоторое улучшение структуры диастолы, которое выражалось в повышении доплерографического индекса и некотором приросте величины IVRT, более выраженном во 2-й группе пациентов. В целом динамика показателей, отражающих состояние насосной функции ЛЖ у пациентов, включенных в исследование, была достаточно скудной, тогда как диастолические характеристики миокарда ЛЖ эволюционировали более существенно.

Напротив, нейрогуморальный профиль плазмы крови у пациентов обеих групп претерпевал более существенные изменения, чем гемодинамические характеристики (табл. 4). Так, во 2-й группе больных отмечалась достоверная и более выраженная редукция плазменных концентраций ангиотензина II, альдостерона и М-НУП по сравнению с 1-й группой пациентов. В свою очередь плазменная активность норадреналина у больных обеих

Таблиця 3

Еволюция некоторых кардиогемодинамических характеристик у больных с СН в процессе терапии ($M \pm m$)

Показатель	Группа больных	До лечения	После лечения	$\Delta\%$
АД ср., мм рт. ст.	1-я	92,52 $\pm$ 2,10	80,13 $\pm$ 2,16*	-13,40
	2-я	93,57 $\pm$ 2,15	80,10 $\pm$ 2,13*	-12,60
ЧСС, в 1 мин	1-я	88,40 $\pm$ 3,21	89,10 $\pm$ 2,88	0,62
	2-я	89,50 $\pm$ 3,14	69,20 $\pm$ 2,44	-18,2
КДО ЛЖ, мл	1-я	168,50 $\pm$ 3,51	164,20 $\pm$ 3,10	-7,20
	2-я	170,60 $\pm$ 3,42	161,10 $\pm$ 3,39*	-16,0
КСО ЛЖ, мл	1-я	101,81 $\pm$ 4,05	98,10 $\pm$ 3,60*	-3,78
	2-я	103,17 $\pm$ 4,00	91,20 $\pm$ 3,51*	-12,3
УО ЛЖ, мл	1-я	66,69 $\pm$ 2,91	66,1 $\pm$ 2,60	-0,40
	2-я	67,43 $\pm$ 2,80	69,9 $\pm$ 2,50	1,74
FS, %	1-я	18,20 $\pm$ 1,30	19,90 $\pm$ 1,15	0,34
	2-я	18,50 $\pm$ 1,40	20,50 $\pm$ 1,16	0,41
ФВ, %	1-я	39,5 $\pm$ 1,10	40,23 $\pm$ 1,13	0,30
	2-я	39,4 $\pm$ 1,15	43,40 $\pm$ 1,10*	1,80
V _E , мл/с	1-я	154,10 $\pm$ 2,30	159,10 $\pm$ 2,10	8,0
	2-я	156,30 $\pm$ 2,50	168,20 $\pm$ 3,30*	13,4
КДД ЛЖ, мм рт. ст.	1-я	18,90 $\pm$ 1,81	16,52 $\pm$ 1,15	0,90
	2-я	18,15 $\pm$ 1,50	15,22 $\pm$ 1,10	1,00
IVRT, с	1-я	0,068 $\pm$ 0,010	0,082 $\pm$ 0,012*	11,5
	2-я	0,067 $\pm$ 0,010	0,090 $\pm$ 0,013*	20,7
Е/А, ед.	1-я	0,45 $\pm$ 0,12	1,01 $\pm$ 0,13*	55,0
	2-я	0,40 $\pm$ 0,14	1,02 $\pm$ 0,20*	63,4

Примечание: * – критерий достоверности различий внутри группы $p < 0,05$.

груп була сопоставима. Обращает на себя внимание более существенное снижение концентрации ФНО- α и С-РП во 2-й группе пациентов. Таким образом, бисопролол оказывал более выраженное благоприятное влияние на нейрогуморальный профиль плазмы крови у больных с бессимптомной СН.

При анализе результатов 6-минутного теста с ходьбой было установлено, что в результате лечения в 1-й группе пациентов пройденная дистанция увеличилась с 447,2 $\pm$ 25,77 м до 517,2 $\pm$ 25,77 м ($\Delta\%$ =13,5%; $p < 0,01$), тогда как во 2-й группе больных этот прирост составил 16,5% ($p < 0,01$), а пройденная дистанция увеличилась с 451,5 $\pm$ 21,60 м до 539,6 $\pm$ 24,10 м. При этом суммарный показатель качества жизни в 1-й группе больных возрос на 13,85% (с -13,5 $\pm$ 0,9 ед. до -11,63 $\pm$ 0,85 ед.; $p < 0,05$), а во 2-й – на 15,23% (с -12,92 $\pm$ 0,70 ед. до -11,66 $\pm$ 0,80 ед.; $p < 0,05$).

Таким образом, бисопролол превосходит эналаприл по способности снижать частоту госпитализаций, улучшать

гемодинамические характеристики ЛЖ и нейрогуморальный статус, а также качество жизни больных за счет повышения толерантности к физическим нагрузкам.

Роль хронической бета-адреноблокады в реализации кардиопротекции и повышении выживаемости пациентов с манифестной СН является установленной [2, 11, 14, 18]. Вместе с тем у больных с бессимптомной дисфункцией миокарда, исключая перенесших инфаркт миокарда, изолированное применение бета-адреноблокаторов не является рекомендованным [7]. Хотя еще в 1999 г. был опубликован отчет о результатах ретроспективного анализа исследования SOLVD, в котором анализировались механизмы благоприятного влияния бета-адреноблокаторов на выживаемость больных с бессимптомной СН, получавших эналаприл [5]. Впоследствии в исследовании CIBIS-II было продемонстрировано, что бисопролол имеет дозозависимое влияние на отдаленный прогноз у пациентов с СН, в том числе и с

Таблиця 4

Еволюція нейрогуморального профіля плазми крові у больних с СН в процесі лікування ($M \pm m$)

Показатель	Група больних	До лікування	Після лікування	$\Delta\%$
Норадреналин, мкг/мл	1-я	3,05 $\pm$ 0,50	2,95 $\pm$ 0,42	-3,80
	2-я	3,00 $\pm$ 0,43	2,86 $\pm$ 0,35	-4,70
Ангіотензин II, пг/мл	1-я	70,20 $\pm$ 4,80	62,11 $\pm$ 4,50*	-11,5
	2-я	71,20 $\pm$ 4,65	54,71 $\pm$ 4,31*	-23,1
Альдостерон, пг/мл	1-я	188,20 $\pm$ 19,30	164,20 $\pm$ 15,80	-12,8
	2-я	190,20 $\pm$ 17,50	143,20 $\pm$ 16,80*	-24,7
В-НУП, пг/мл	1-я	25,47 $\pm$ 2,11	18,27 $\pm$ 2,00*	-28,3
	2-я	24,33 $\pm$ 2,13	14,20 $\pm$ 2,21*	-41,6
ФНО- α , пг/мл	1-я	31,25 $\pm$ 2,90	27,20 $\pm$ 2,15	-13,0
	2-я	32,50 $\pm$ 3,01	21,30 $\pm$ 2,30*	-34,5
С-РП, мг/л	1-я	10,10 $\pm$ 1,26	8,74 $\pm$ 1,30	-13,5
	2-я	10,70 $\pm$ 1,20	6,55 $\pm$ 1,16*	-38,7

Примечание: * – достовірність різниць ($p < 0,05$), $\Delta\%$ – удельний приріст (уменьшение) параметра всередині групи спостереження.

сохраненной ФВ ЛЖ [16], а завершившееся недавно испытание CIBIS-III показало сопоставимость клинического результата при применении бисопролола и ИАПФ у больных с бессимптомной СН [7]. В настоящем исследовании показано, что бисопролол превосходит эналаприл в отношении способности редуцировать частоту госпитализаций и повышать толерантность к физическим нагрузкам, тогда как влияние обеих стратегий лечения на частоту смерти от всех причин оказалось сопоставимым. Подобный результат был получен и в исследовании CIBIS-III. По данным настоящего исследования, бисопролол, в отличие от эналаприла, может обладать большей терапевтической широтой и клинической эффективностью, чем обнаруженные в указанном испытании. По крайней мере, бисопролол продемонстрировал превосходство перед эналаприлом в отношении улучшения нейрогуморального профиля плазмы крови, ассоциированного с реверсией активности известных маркеров неблагоприятного индивидуального прогноза, таких, как ангиотензин II, альдостерон, С-РП и ФНО- α [17]. Это достаточно важно, поскольку контроль над выраженностью нейрогуморальной активации рассматривается как одна из целей лечения пациентов с СН [4, 9, 17]. Кроме того, следует отметить и благоприятное влияние бисопролола на качество жизни пациентов с СН, особенно его способность к редукции болевого синдрома и увеличению интенсивности физической нагрузки и профессиональной деятельности.

Таким образом, у больных с бессимптомной СН бисопролол как минимум демонстрирует близкий к эналаприлу терапевтический профиль: благоприятное

влияние на выживаемость, редуцицию частоты госпитализации, реверсию нейрогуморальной активации и повышение толерантности к физической нагрузке. Вместе с тем более существенный контроль над активностью нейрогуморальных и провоспалительных систем при серьезных преимуществах в улучшении качества жизни позволяет рассматривать бисопролол как альтернативную ИАПФ стратегию лечения пациентов с бессимптомной СН.

Выводы

1. У пациентов с бессимптомной сердечной недостаточностью бисопролол превосходит ИАПФ эналаприл по способности увеличивать фракцию выброса и улучшать профиль диастолического наполнения левого желудочка.
2. Бисопролол в большей мере, чем эналаприл, восстанавливает нейрогуморальный профиль плазмы крови, способствуя достоверному регрессу факторов индивидуального неблагоприятного прогноза: ангиотензина II, альдостерона, мозгового натрийуретического пептида, С-реактивного протеина и фактора некроза опухолей-альфа.
3. Пациенты, получавшие бисопролол, чаще отмечали существенное увеличение интенсивности физической нагрузки, улучшение способности к профессиональной деятельности, а также редуцицию болевого синдрома, чем больные, принимавшие эналаприл.
4. Бисопролол может быть рассмотрен как альтернативная стратегия лечения по отношению к ИАПФ у больных с бессимптомной сердечной недостаточностью.

Список литературы

1. Asmi M.H., Walsh M.J. A practical guide to echocardiography. – Chapman & Hall Medical, London, 1995. – 260 p.

2. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
3. Cleland J.G., Pennell D.J., Ray S.G. et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362:14-21.
4. de Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362:316-322.
5. Exner D.V., Dries D.L., Waclawiw M.A. et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33:916-923.
6. Flather M., Yusuf S., Kober L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355:1575-1581.
7. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology *European Heart Journal* 2005; 10:1092-1138.
8. Kearney M.T., Fox K.A., Lee A.J. et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate CHF. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1801-1808.
9. Mann D.L. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Review. Chest* 1994; 105:897-904.
10. McHorney C.A., Ware J.E., Raczek A.E. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care* 1993; 31:247-263.
11. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-2007.
12. Mosterd A., Hoes A.W., de Bruyne M.C. et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur Heart J* 1999; 20:447-455.
13. Murdoch D.R., Love M.P., Robb S.D. et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur. Heart. J.* 1998; 19:1829-1835.
14. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344:1651-1658.
15. Peterson L.R., Schechtman K.B., Ewald G.A. et al. The effect of beta-adrenergic blockers on the prognostic value of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J. Heart. Lung. Transplant* 2003; 22:70-77.
16. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. et al. Bisoprolol doseresponse relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur. Heart J.* 2003; 24:552-559.
17. Swedberg K. Importance of neuroendocrine activation in CHF. Impact on treatment strategies. *Review. Eur. J. Heart Fail.* 2000; 2:229-233.
18. The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1659-1667.
19. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomized trial. *Lancet* 2001; 357:1385-1390.
20. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in CHF patients. *Eur. Heart. J.* 2001; 22:37-45.

Вплив бісопрололу на віддалений прогноз, гемодинамічні характеристики та нейро-гуморальний статус у пацієнтів із безсимптомною серцевою недостатністю

В.А. Візир, А.Е. Березин

РЕЗЮМЕ. Обстежено 112 пацієнтів з ішемічною хворобою серця та серцевою недостатністю II–III ФК. Усі пацієнти були розділені на дві групи по 56 осіб у кожній. Хворі 1-ї групи отримували високоселективний бета-адреноблокатор бісопролол у дозі 5–10 мг/добу, пацієнти 2-ї групи – інгібітор АПФ еналаприл у дозі 10–20 мг/добу. Тривалість спостереження за хворими склала 54 тиж. У кінці лікування ФВ ЛШ збільшилась на 4% ($p < 0,05$) і на 0,7% ($p = 0,1$) в обох групах відповідно. Плазматична концентрація мозкового натрійуретичного пептиду, ангіотензину II, альдостерону була більш низькою в групі пацієнтів, які отримували бісопролол, порівняно з групою хворих, яким призначали еналаприл.

За нашими даними, бісопролол більш ефективний, ніж інгібітор АПФ еналаприл, у пацієнтів із безсимптомною серцевою недостатністю за здатністю збільшувати ФВ ЛШ, покращувати якість життя і знижувати летальність.

Ключові слова: серцева недостатність, нейрогуморальний статус, гемодинаміка, віддалений прогноз, лікування, бісопролол.

Bisoprolol influence of long-term prognosis, haemodynamics and neurohumoral status in asymptomatic heart failure patients

V.A. Vizir, A.E. Berezin

SUMMARY. 112 patients with asymptomatic heart failure due to stable coronary artery disease. All subjects who were randomized given performed written consent to the study and were divided into nether bisoprolol group or ACE inhibitor (enalapril 10–20 mg daily oral) group on 56 subjects in each. In run-in period bisoprolol and enalapril were up-titrated during four weekly visits to a target daily dose of 10 mg and 20 mg respectively. After run-in period end (4 weeks) the dose of drugs was not changed during all 50 weeks course of treatment. LVEF was measured at both baseline and 54 weeks by Echo. Brain natriuretic peptide, tumor necrosis factor alpha, and C-reactive protein plasma levels were examined by ELISA, angiotensin II, renin, aldosterone and norepinaphrine plasma levels were assessed by RIA.

Mean bisoprolol and enalapril dose reached were 9.1 ± 0.6 mg daily and 12.7 ± 1.33 mg daily respectively. At 54 weeks, LVEF significantly increased by 4% ($p=0.05$) and by 0.7% ($p=0.1$) in bisoprolol and enalapril groups respectively. Brain natriuretic peptide, angiotensin II and aldosterone plasma levels in bisoprolol group were pronounced decrease in comparison with enalapril group. However, 4 death cases (7%), 6 hospitalization cases (10.7%) were in bisoprolol group, 5 death cases (2.8%) ($p=0.12$ versus bisoprolol group), 12 hospitalization cases (6.7%) were in enalapril ($p=0.05$ versus bisoprolol group). **Conclusions.** Bisoprolol was superior to ACE inhibitor enalapril in patients with asymptomatic heart failure on ability to increase of LVEF, improve quality-of-life and neurohumoral status, associated with decrease of death cases without significant changes of hospitalization rate.

Key words: heart failure, haemodynamics, neurohumoral status, long-term prognosis, treatment, bisoprolol.

Адрес для переписки:

Вадим Анатольевич Визир
69074, Запорожье, просп. Маяковского, 26
Запорожский государственный медицинский университет

УДК 616.12-085.-225.2

К вопросу о лечении хронической сердечной недостаточности: отражение роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в трудах академика Л.Т. Малой

И.Д. Рачинский, Мохамед Сид Ахмед, Н.В. Демихова*Запорожский государственный медицинский университет*

РЕЗЮМЕ

Основные положения о роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента нашли отражение в научных трудах академика Л.Т. Малой и представителей ее школы. Сформулировано значение активации систем нейрогуморальной регуляции в клинике и лечении хронической сердечной недостаточности на основании данных мировой литературы.

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, нейрогуморальная регуляция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Артериальную гипертензию (АГ) рассматривают как один из основных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, нарушения мозгового кровообращения и поражения почек. АГ является первостепенной не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. Ранняя диагностика и эффективное антигипертензивное лечение могут предупредить развитие атеросклероза, ИБС, в том числе инфаркта миокарда, инсульта, острой и хронической сердечно-сосудистой недостаточности, патологию почек и поражение других органов. По данным многих многоцентровых исследований (UKPDS, ABCD, CAPPP), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) достоверно снижают частоту развития осложнений АГ [1, 22, 34, 36].

Выдающийся ученый, академик Любовь Трофимовна Малая углубленно изучала проблемы кардиологии, вопро-

сы нейрогуморальной регуляции и их патогенетическое значение в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы: АГ, ИБС, прежде всего инфаркта миокарда и его осложнений. Вместе с тем особую важность в ее научном творчестве заняли вопросы нейрогуморальной регуляции в механизмах развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Пристальное внимание Л.Т. Малой и других ученых к вопросам нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы неудивительно, поскольку нейrogормоны и медиаторы опосредуют течение как физиологических, так и патофизиологических процессов в организме и тем самым интегрируют его как единое целое в морфологическом и физиологическом плане.

Наиболее приемлемой моделью развития ХСН является нейрогуморальная. Ведущие патогенетические процессы при ХСН (ослабление сократительной функции

миокарда и его повреждение, задержка жидкости, формирование отежного синдрома и др.) обусловлены нарушением активности нейрогуморальных систем. Значительная роль в патогенезе ХСН отводится активации симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), антидиуретической и простагландиновой систем, натрийуретическим пептидам, что подробно изучено под руководством Л.Т. Малой [7, 13–15].

Работы Л.Т. Малой и ее учеников предшествовали формированию нейрогуморальной модели теории патогенеза ХСН. В 1967 г. ученик Л.Т. Малой А.Д. Визир защитил докторскую диссертацию на тему «Роль альдостерона в патогенезе хронической недостаточности кровообращения» [5, 6]. Анализируя значимость работ представителей школы академика Л.Т. Малой по вопросам нейрогуморальной регуляции при ХСН, механизмам патогенеза, клиники и профилактики ХСН, можно сформулировать следующие положения.

Тяжесть течения ХСН, инвалидизацию больных, снижение качества жизни и сокращение ее продолжительности определяют поражение миокарда с ослаблением его диастолической и систолической функций, которое сопровождается формированием адаптационно-компенсаторных механизмов, сдерживающих нарушение системной гемодинамики, метаболизма и тем самым течение ХСН; развитие застойных явлений, вазоконстрикция.

Расширение и интеграция представлений о многоэтапных механизмах развития ХСН. Развитие приспособительных механизмов в течение определенного периода времени сдерживает прогрессирующее течение ХСН. При этом гормоны коркового вещества надпочечников (глюкокортикоиды, андрогены), гормоны эпифиза, при своей умеренной активации поддерживая трофические функции нервной системы, способствуют сохранению адекватного уровня функций расслабления и сокращения миокарда, внутрисердечной, центральной и органной гемодинамики. Чрезмерная активация отдельных систем нейрогуморальной регуляции, в первую очередь симпатико-адреналовой, РААС, антидиуретической, при ослаблении активности натрийуретической системы, уменьшении продукции глюкокортикоидных и андрогенных гормонов надпочечников, нейрогормонов шишковидной железы, способствуют прогрессирующему течению ХСН. Еще Н.Д. Стражеско, формулируя учение о ХСН, приводил данные о значимости отдельных нейрогуморальных соединений (агентов), в том числе адреналина, в развитии синдрома [19]. В работах учителя Л.Т. Малой, профессора С.Я. Штейнберга [21], затрагивался вопрос значимости нейрогуморальных механизмов в формировании ХСН. В настоящее время считают общепринятым представление о центральной роли активации нейрогуморальных регуляторных систем, а также провоспалительных цитокинов в формировании синдрома ХСН, с учетом чего определяются современные подходы к лечению больных с ХСН [8, 28, 29].

Симптомы ХСН тесно связаны между собой и проходят определенную эволюцию. Центральная нервная и нейрогуморальная системы активно участвуют в организации единства функций и структур организма и гомеостаза [9]. Ослабление сократительной функции миокарда у больных с патологией сердечно-сосудистой системы обуславливает два клинко-патологических процесса: формирование компенсаторных механизмов [31] и их последующее ослабление с дальнейшим прогрессирующим течением ХСН. Биологическая характеристика гомеостаза определяется длительностью и значимостью адаптационных процессов [9]. Нарушение активности той или иной регуляторной системы сопровождается определенными расстройствами метаболизма (электролитного, водного, белкового), функционального состояния почек, печени, мышц и др. Особо важную роль в интеграции патологических процессов при ХСН отводят дисфункции эндотелия, что хорошо изучено Л.Т. Малой и представителями ее школы. Подробное изучение активности различных систем нейрогуморальной регуляции у больных с ХСН позволило выявить ряд корреляционных связей между ними.

Изучение механизмов развития и сущности отдельных клинических симптомов и синдромов ХСН (отеки, одышка, кахексия и др.). Важное значение в развитии отежного синдрома принадлежит гиперактивации РААС и симпатико-адреналовой системы, натрийуретическим пептидам, глюкокортикоидам и нейрогормонам эпифиза, в частности мелатонину. Как свидетельствуют результаты исследований, задержка натрия во внеклеточных пространствах организма может происходить под влиянием катехоламинов, альдостерона, ангиотензина II [15]. Роль нейрогуморальных регуляторных механизмов, отдельных биологических субстанций пристально изучается у больных с «сердечной кахексией» – важным синдромом при ХСН.

Среди синдромов, отягощающих течение ХСН, следует назвать хроническую почечную недостаточность (ХПН), что достаточно хорошо изучено еще Г.Ф. Лангом [11] у больных с АГ. В условиях гипоксии тканей при снижении сердечного выброса и недостаточной перфузии тканей в почках происходит формирование нефроангиосклероза с запустением нефронов и развитие ХПН [17].

Изучение активации РААС и ее патогенетического значения. Ангиотензин II является сильнодействующим вазоконстриктором, способствует усилению сопротивления периферических артерий и спазму коронарных артерий, повышению сократительной способности миокарда, стимуляции роста и гипертрофии кардиомиоцитов. Эти эффекты связаны с воздействием на трансмембранный ток кальция [18] и симпатико-адреналовую систему [30]. Кроме того, ангиотензин II стимулирует биосинтез альдостерона, в результате чего происходит задержка в организме натрия и воды при увеличении калийуреза, развитие фиброза тканей.

Изучение механизмов действия фармакологических препаратов на различные звенья патогенеза ХСН. В настоящее время изучается эффективность блокаторов бета-адренергических рецепторов, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, антагонистов рецепторов ангиотензина II, антагонистов рецепторов альдостерона и др. Названные препараты являются эффективными средствами лечения больных с ХСН, снижают летальность [2, 12, 16, 23]. Детальное изучение роли РААС в механизмах развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений [14, 15] позволило рекомендовать ингибиторы АПФ для лечения больных не только с АГ, но и с ХСН [35]. Эти препараты стали «краеугольным камнем» в терапии больных с ХСН [24] и в настоящее время показаны всем больным названной категории при отсутствии противопоказаний. Результаты крупных многоцентровых исследований доказали эффективность ингибиторов АПФ для лечения ХСН и ее осложнений [4, 8]. Установлено положительное влияние ингибиторов АПФ на функциональное состояние органов дыхания [32].

С позиций доказательной медицины при лечении больных с ХСН необходимо обратить внимание на достижение целевых доз ингибиторов АПФ, выбор оптимального препарата в дополнение к ним, возможности дополнительного улучшения течения и прогноза выживаемости больных при использовании антагонистов рецепторов ангиотензина II или антагонистов альдостерона [10, 14]. Установлено, что наиболее оптимальным режимом терапии у больных с умеренной и тяжелой ХСН является комбинированное применение блокатора бета-адренергических рецепторов карведилола и ингибитора АПФ эналаприла [3].

Формирование новых подходов к терапии ХСН и разработка новых лекарственных средств, таких, как антагонисты ренина, эндотелина, блокаторы рецепторов антидиуретического гормона и др. [27].

В настоящее время ингибиторы АПФ нашли широкое применение в клинике внутренних болезней. *Основное действие ингибиторов АПФ* разделяют на физиологическое (снижение активности АПФ, увеличение уровня АРП и ангиотензина I в крови, снижение содержания в крови ангиотензина II и альдостерона) и фармакологическое (устранение вазопрессорного, антидиуретического и антинатрийуретического действия ангиотензина II, потенцирование сосудорасширяющего действия брадикинина, действие на центральную и вегетативную нервную систему, каллекреин-кининовую, простагландиную системы). Эффективность ингибиторов АПФ связана с их активным воздействием на ключевую из нейрорегуляторных систем – РААС, каллекреин-кининовую систему, вызывая прямое гипотензивное и сосудорасширяющее действие. Получены данные о действии ингибиторов АПФ через предсердный натрийуретический пептид. Поэтому в настоящее время вполне обоснованно

считают назначение при ХСН ингибиторов АПФ основной патогенетической терапией, и если врач не назначает больному этих препаратов, он лишает его возможности продления жизни [26, 33, 36].

Преимуществом ингибиторов АПФ перед другими классами антигипертензивных препаратов является отсутствие влияния на углеводный и липидный обмен и их органопротекторный, а именно ангиопротекторный и нефропротекторный эффекты. Способность препаратов этой группы блокировать АПФ, вследствие чего снижается концентрация ангиотензина II, повышается содержание брадикинина и простагландинов, приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления. Ингибиторы АПФ восстанавливают баланс вазоактивных эндотелиальных факторов, таких как повышение секреции эндотелием оксида азота, уменьшение продукции эндотелина-1, что нормализует тонус сосудов. Благодаря способности расширять выносящие артериолы клубочков, снижать внутриклубочковое гидростатическое давление и проницаемость мембраны клубочков осуществляется нефропротекторный эффект ингибиторов АПФ. Последнее время эти препараты занимают особое место в лечении пациентов с проявлениями метаболического синдрома [20, 25].

Все же в клинической практике встречаются случаи неэффективности ингибиторов АПФ, когда клиническое состояние больного не улучшается, что связано с различными путями превращения АПФ в цепи образования ангиотензина II, при этом не достигается полного блокирования АПФ. Исследования показали, что ослабление действия уже синтезированного ангиотензина II может быть связано с воздействием лекарственных средств на его рецепторы, и такой эффект дают антагонисты рецепторов ангиотензина II. Зная механизм патогенеза ХСН в случае неэффективности препаратов, врач может применить другие средства, способные облегчить состояние больного.

Нередко пациенты часто предъявляют жалобы на побочные эффекты фармакологических препаратов. При лечении больных ингибиторами АПФ частым побочным действием является кашель, преимущественно сухой. С учетом механизма их действия следует помнить, что эти препараты, блокируя действие АПФ, ингибируют РААС и в то же время активируют систему кининов, которые путем раздражения слизистой оболочки дыхательных путей вызывают кашель. В данном случае важна дифференциальная диагностика кашля у больных с ХСН, например, с инфекционным бронхитом, чтобы избежать антибиотикотерапии и связанных с ней осложнений, в том числе аллергических реакций. Следует учитывать, что кашель может быть симптомом застойных явлений в малом круге кровообращения, в таком случае необходима коррекция доз всех препаратов, в том числе и ингибиторов АПФ.

Обследовав 128 пациентов с ИБС, течение которой осложнила ХСН, в динамике до и после лечения с

использованием препарата лизиноприл в суточной дозе от 2,5 до 20 мг в течение 3 нед, мы отметили положительный клинический эффект данного препарата. Однако можно констатировать, что больные, особенно пожилого возраста, малообеспеченные, отдают предпочтение препаратам более дешевым, что является проблемой социальной. У 6 пациентов был отмечен побочный эффект препарата в виде сухого кашля, 2 больных жаловались на головную боль, после чего препарат был отменен. Важным является тот факт, чтобы инициатива назначения препарата исходила от врача, дабы избежать ошибочного применения того или иного препарата самим больным под влиянием рекламы либо советов некомпетентных людей.

Таким образом, ингибиторы АПФ занимают важное место среди средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Изучению механизмов нейрогуморальной регуляции и роли ингибиторов АПФ посвящена значительная часть научных трудов академика Л.Т. Малой [12–16].

В процессе выбора препарата, с одной стороны, врачу необходимы глубокие знания о ее механизмах действия, патогенезе заболевания, соблюдение индивидуального подхода в каждом конкретном случае, а с другой – важным является социально-психологический аспект, когда на первый план выходит мнение самого пациента (предыдущий опыт использования, влияние рекламы и др.), а также стоимость препаратов.

Список литературы

- Амосова Е.Н. Сердечная недостаточность: от новых аспектов патогенеза к совершенствованию диагностики и новым целям лечения // Лікування і діагностика. – 2000. – № 2. – С. 7–12.
- Балковая Л.Б. Бета-блокаторы – новая стратегия в управлении сердечной недостаточностью // Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века. – Х., 2000. – С. 31–35.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Скворцов А.А. и др. Эналаприл против карведилола. Сравнительное рандомизированное исследование у больных с хронической сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 2. – С. 84–90.
- Булашова О.В., Абдрахманова А.И. Ранняя диагностика хронической сердечной недостаточности // Рос. кардиол. журн. – 2003. – № 4 (42). – С. 24–27.
- Визир В.А., Березин А.Е. Оценка влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента берлиприла на морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка у больных с симптоматической сердечной недостаточностью // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 2(28). – С. 84–87.
- Визир А.Д. Перспективы восстановления функции эндотелия у больных с застойной сердечной недостаточностью // Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века. – Х., 2000. – С. 49–54.
- Волков В.И., Серик С.А., Калимбетенов Л.Г. Особенности цитокинового профиля при хронической сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией: Наук.-практ. конф. «Атеросклероз та атеротромбоз: патогенез, клініка, лікування». – Х., 2003. – С. 7.
- Воронков Л.Г. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: 25-летняя история с продолжением // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 2. – С. 5–9.
- Горизонтов П.Д. Гомеостаз, его механизмы и значение // Гомеостаз. – М.: Медицина, 1981. – С. 5–28.
- Жарінов О.Й. Нейрогуморальні «мішені» для лікування хронічної серцевої недостаточності // Мистецтво лікування. – 2004. – № 5. – С. 57–63.
- Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. – Л.: Гос. изд-во мед. литературы, 1950. – 496 с.
- Малая Л.Т. Роль бета-адреноблокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности // Достижения и перспективы развития терапии в канун XXI века. – Х., 2000. – С. 6–22.
- Малая Л.Т., Волков В.И., Запровальная О.Е. Особенности хронической сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца // Новые горизонты в развитии терапии: Сб. науч. тр. – Х.: Торсинг, 2002. – С. 39–53.
- Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. – Х.: Торсинг, 2002. – 768 с.
- Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения. – К.: Здоров'я, 1994. – 624 с.
- Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Х.: Торсинг, 2000. – 432 с.
- Пелешук А.П. Нефроангиосклероз // Актуальні проблеми нефрології: Зб. наукових праць (вип. 7). – К., 2002. – С. 47–51.
- Скупой С.М., Малышко Л.Н. Современные представления о применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в кардиологии // Укр. кардіол. журн. – 1994. – № 5–6. – С. 105–110.
- Стражеско Н.Д. О принципах лечения хронической недостаточности кровообращения в связи с ее патогенезом // Избранные труды. – Т. 1. – К.: Изд-во АН Украинской ССР, 1955. – С. 329–345.
- Целуйко В.И., Ляшенко А.В., Каравайцева М.И. Активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с метаболическим синдромом X // Серце і судини. – 2003. – № 4. – С. 65–71.
- Штейнберг С.Я. Современное лечение хронической недостаточности кровообращения. – Х.: Изд-во

- Харьков. гос. мед. ин-та (Труды Харьковского гос. мед. института, т. 49) – 1959. – 175 с.
22. Bella J.N., Palmieri V., Kitzman D.W. et al. Gender difference in diastolic function in hypertension // Amer. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 89, № 1. – P. 1052–1056.
23. Bonet S., Agusti A., Arnau J.M. et al. β -Adrenergic blocking agents in heart failure // Arch. Intern. Med. – 2000. – Vol. 160. – P. 621–627.
24. Braunwald E. ACE-inhibitors – a cornerstone of treatment of heart failure // New Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 351–353.
25. Erbas T. Metabolic syndrome // Acta Diabetol. – 2003. – № 40. – P. 401–404.
26. Giordano M., Matsuda M., Sanders L. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca^{2+} channel antagonists and α -adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension // Diabetes. – 1995. – Vol. 44. – P. 665–671.
27. Jain P., Massie B.M., Gattis W.A. et al. Current medical treatment for the exacerbation of chronic heart failure resulting in hospitalization // Amer. Heart J. – 2003. – Vol. 145 (Suppl. 2). – P. 3–17.
28. Kan H., Finkel M.S. Interactions between cytokines and neurohumoral system in the failing heart // Heart Fail. Rev. – 2001. – Vol. 6 (2). – P. 119–127.
29. Kjaer A., Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives // Clin. Physiol. – 2001. – Vol. 21 (6). – P. 661–672.
30. Lindpainter K., Ganten D. Tissue renin-angiotensin system and their modulation: The heart as a paradigm for new aspects of converting enzyme inhibition // Cardiology. – 1991. – Vol. 79, Suppl. 1. – P. 32–44.
31. McKenzie D.B., Couley A.J. Drug therapy in chronic heart failure // Post-grad. Med. J. – 2003. – Vol. 79. – P. 634–642.
32. Metra M., Nodari S., D'Aloia et al. Effects of neurohormonal antagonism on symptoms and quality-of-life in heart failure // Europ. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. B25–B35.
33. Philbin E.F., Rocco Jr. T.A. Use of angiotensin – converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function // Am. Heart J. – 1997. – Vol. 134 (part 1). – P. 188–195.
34. Ritz E., Hasslacher C., Mann J. et al. Hypertension and vascular disease as complications of diabetes // J. Hypertension. – 1997. – № 7. – P. 233–240.
35. Schneeweiss S., Walker A.M., Glynn R.J. et al. Outcomes of reference pricing for angiotensin-converting-enzyme inhibitors // New Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – № 11. – P. 822–829.
36. Waters D., Higginson L., Gladstone P. Effects of monotherapy with an HGM CoA-reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial // Circulation. – 1994. – № 89. – P. 959–968.

До питання про лікування хронічної серцевої недостатності: відображення ролі інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту в працях академіка Л.Т. Малої

І.Д. Рачинський, Мохамед Сід Ахмед, Н.В. Деміхова

РЕЗЮМЕ. Основні положення про роль інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту знайшли відображення у наукових працях академіка Л.Т. Малої та представників її школи. Сформульовано значення активації систем нейрогуморальної регуляції в клініці та лікуванні хронічної серцевої недостатності на основі даних світової літератури.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, нейрогуморальна регуляція, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

Treatment of chronic heart failure: angiotensin-converting enzyme inhibitors in scientific works of academician L.T. Malaya

I.D. Rachinsky, Mohamed Sid Ahmed, N.V. Demikhova

SUMMARY. In scientific works of academician L.T. Malaya and her scientific school basic positions about role of angiotensin-converting enzyme inhibitors were reflected. Significance of activation of neurohumoral regulative systems in clinics and treatment of chronic heart failure was formulated in that positions based on world literature data.

Key words: chronic heart failure, neurohumoral regulation, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Адрес для переписки:

Н.В. Деміхова

40004, Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2
Сумской государственной университет

УДК 616.12-008.64:616.12-009.3]-085.322

Особливості гемореологічних порушень та варіабельності ритму серця у хворих із синдромом хронічної серцевої недостатності та їхня корекція із застосуванням кардіофіту і хомвіокорину-N

О.І. Волошин, К.О. Бобкович*Буковинський державний медичний університет, Чернівці*

РЕЗЮМЕ

Вивчено особливості гемореологічних порушень та варіабельності ритму серця у хворих із хронічною серцевою недостатністю II–III функціонального класу ішемічного генезу та можливості їхньої корекції шляхом диференційованого застосування комбінованих препаратів рослинного походження кардіофіт та хомвіокорин-N. Встановлено подібність їхньої дії, однак кардіофіт виявляє більш виражені фібринолітичні властивості та кращу симпатосупресорну активність.

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, варіабельність ритму серця, гемореологічні порушення, кардіофіт, хомвіокорин-N.

Упродовж останніх років патогенетичні аспекти виникнення, розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності (ХСН), а також терапевтичні напрямки корекції цих розладів є чи не однією із найважливіших проблем кардіології [6, 10, 12]. Приділяється значна увага змінам реологічних властивостей крові, оскільки підвищений атерогенез, тромбогенез порушують киснепереносні властивості крові, що в сукупності ускладнює перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС) та ХСН [5, 8, 9, 15]. Згідно з нейрогуморальною теорією активація симпатoadреналової системи [4] є одним із пускових механізмів активації системи гемостазу. В результаті цього активуються процеси зсідання крові та знижується антикоагуляційний потенціал. Доведено, що ряд показників системи зсідання, зокрема фібриноген (ФГ), достовірно корелюють із тривалістю життя, виступають маркерами вираженості атероскле-

ротичного процесу, прогностичними ознаками прогресування ІХС з розвитком функціональної неспроможності серця [13, 14]. Проте обов'язковими механізмами розвитку ХСН ішемічного генезу є, окрім активації плазмового ланцюга зсідуючої системи крові при одночасному зниженні вазодилаторних впливів, порушення протизгортаючих та фібринолітичних властивостей [9, 11].

На сучасному етапі проводяться дослідження фармакологічних препаратів, що виявляють різноспрямовані властивості на усунення таких патогенетичних розладів при ХСН, як вегетативний дисбаланс і реологічні порушення [8, 9]. Певним резервом у зазначеному напрямку можуть бути комбіновані препарати рослинного походження, зокрема кардіофіт та хомвіокорин-N.

Мета дослідження – вивчити ступінь гемореологічних порушень та активації симпатoadреналової системи у

хворих із ХСН ішемічного генезу та визначити можливі способи їх фітоткорекції шляхом диференційованого використання кардіофіту та хомвіокорину-N.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 99 пацієнтів віком від 45 до 78 років (у середньому $59,2 \pm 3,2$ року) з ІХС та явищами ХСН II–III функціонального класу (ФК) зі збереженою систолічною функцією. Співвідношення чоловіків та жінок становило 1,4:1. Контрольну групу склали 24 пацієнти, яким призначали лише базисну терапію (інгібітори АПФ, β -блокатори, сечогінні засоби, нітрати). Основна група була розподілена наступним чином: хворим підгрупи А (46 пацієнтів) окрім базисної терапії призначали кардіофіт (ТОВ фірма «ЕЙМ», Харків) по 5 мл тричі на день за 30 хв до їди впродовж 12–14 днів; а підгрупи Б (29 хворих) – хомвіокорин-N виробництва «ХОМВІОРА-Арцнайміттель» (Німеччина) по 15 крапель тричі на день за півгодини до їди у тому ж часовому режимі. Пацієнти усіх груп були репрезентативними за віком, статтю та важкістю захворювання.

Хомвіокорин-N є 65% спиртовою настоянкою, до складу якої входять горицвіт весняний, конвалія травнева, цибуля морська, золотушник звичайний, плоди глоду. Препарат кардіофіт включає такі складники, як конвалія травнева, квітки глоду, горицвіт весняний, омела біла, валеріана лікарська, буркун, каштан кінський, м'ята перцева, кропива, бузина чорна, кропива собача, солодець голий, чебрець, аморфа чагарникова.

Для визначення стану вегетативної нервової системи використовували метод ритмографії з математичним аналізом даних за Р.М. Баєвським на діагностичному автоматизованому комплексі «Кардіо+» (фірма «МЕТЕКОЛ», Україна) на 1–2-й день перебування в стаціонарі зранку натще

на безмедикаментозному фоні впродовж 2 днів та на 13–14-й день комплексної терапії. Оцінювали показники варіабельності ритму серця: середнє квадратичне відхилення динамічного ряду (SDNN) – один з основних показників, що свідчить про сумарний ефект впливу на синусний вузол симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, загальну потужність (TP), потужність у діапазоні низьких (LFn) та високих (HFn) частот у нормалізованих одиницях та їх співвідношення (LF/HF).

Для визначення рівня ФГ, XIII фактора зсідання, активності антитромбіну III (АТ III), сумарної фібринолітичної активності (СФА), неферментативної (НФА) та ферментативної (ФФА) активності плазми крові використовували стандартні набори реактивів фірми «Simko-Ltd» (Львів, Україна). Статистичний аналіз проводили з визначенням середніх величин, похибки середнього та t-критерію Стюдента за допомогою програми «Biostat» [3].

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті аналізу даних варіабельності ритму серця встановлено зниження SDNN, TP, що поєднувалось зі зсувом у бік переважання низькочастотних хвиль (LFn та LF/HF), тобто симпатичних впливів на серцевий м'яз, причому виявлені зміни носили вірогідний характер (табл. 1). Ці результати підтверджують гіперактивацію симпатoadреналової системи у хворих із ХСН ішемічного генезу відповідно до нейрогуморальної теорії виникнення та прогресування захворювання [1, 4, 7]. При оцінці гемореологічних властивостей плазми крові у пацієнтів з початковими стадіями ХСН зміни виявились несуттєвими, оскільки в патогенетичному аспекті вони є вторинними до підвищеної симпатикотонії. У хворих із ХСН II ФК встановлено помірне підвищення рівня ФГ крові, що ві-

Таблиця 1

Динаміка змін показників спектрального аналізу у хворих із ХСН ішемічного генезу за умов курсового застосування препаратів кардіофіт та хомвіокорин-N ($M \pm m$; n, p)

Група обстежених		SDNN, с	TP, с ²	LFn, н.о.	HFn, н.о.	LF/HF, у.о.
Здорові (n=15)		0,038 $\pm$ 0,0019	4229,0 $\pm$ 256,5	60,73 $\pm$ 3,57	33,13 $\pm$ 1,56	1,91 $\pm$ 0,22
Контрольна (n=24)	До лікування	0,023 $\pm$ 0,001 $p_1 < 0,001$	2478,0 $\pm$ 257,0 $p_1 < 0,001$	72,38 $\pm$ 2,43 $p_1 < 0,05$	21,38 $\pm$ 1,28 $p_1 < 0,001$	3,44 $\pm$ 0,26 $p_1 < 0,001$
	Після лікування	0,03 $\pm$ 0,0025 $p_2 < 0,05$	3041,0 $\pm$ 331,7 $p_2 > 0,05$	69,88 $\pm$ 3,53 $p_2 > 0,05$	24,25 $\pm$ 2,7 $p_2 > 0,05$	2,85 $\pm$ 0,11 $p_2 < 0,05$
Підгрупа А (n=46)	До лікування	0,024 $\pm$ 0,001 $p_1 < 0,001$	2922,0 $\pm$ 285,9 $p_1 < 0,01$	72,71 $\pm$ 2,98 $p_1 < 0,05$	20,73 $\pm$ 2,46 $p_1 < 0,001$	3,39 $\pm$ 0,215 $p_1 < 0,001$
	Після лікування	0,039 $\pm$ 0,0032 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$	3775,0 $\pm$ 352,2 $p_2 > 0,05$	61,89 $\pm$ 2,03 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	31,44 $\pm$ 2,23 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	2,01 $\pm$ 0,212 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,01$
Підгрупа Б (n=29)	До лікування	0,022 $\pm$ 0,0026 $p_1 < 0,001$	2663,0 $\pm$ 260,2 $p_1 < 0,001$	70,09 $\pm$ 2,55 $p_1 < 0,05$	21,36 $\pm$ 1,43 $p_1 < 0,001$	3,34 $\pm$ 0,12 $p_1 < 0,001$
	Після лікування	0,033 $\pm$ 0,0018 $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	3368,0 $\pm$ 326,4 $p_2 > 0,05$	62,1 $\pm$ 2,48 $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	29,01 $\pm$ 3,15 $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	2,51 $\pm$ 0,21 $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$

Примітка: p_1 – вірогідність різниці у порівнянні з показниками здорових осіб; p_2 – вірогідність різниці між показниками до та після лікування в одній групі; p_3 – вірогідність різниці між показниками після лікування в порівнянні з групою контролю.

рогідно не відрізнялось від аналогічних показників у практично здорових осіб ($p>0,05$). Водночас у пацієнтів із ХСН ІІІ ФК зареєстроване більш суттєве зростання рівня ФГ ($p<0,01$) (табл. 2). Дослідження протизсідального потенціалу системи гемостазу у хворих із ХСН продемонструвало суттєве зниження та виснаження його компенсаторних резервів, свідченням чого було зниження вмісту АТ ІІІ у плазмі крові – у середньому на 16% при ХСН ІІ ФК та на 22,22% при ХСН ІІІ ФК, що супроводжувалось зниженням рівня ХІІІ фактора зсідання (див. табл. 2).

У хворих із ХСН ІІ–ІІІ ФК відзначено суттєве зниження СФА за рахунок як неферментативного, так і ферментативного фібринолізу, проте пригнічення останнього

переважало (див. табл. 2). У хворих із ХСН ІІ ФК СФА знизилася на 18,07%, НФА – на 8,57%, а ФФА – на 24,83%. У міру прогресування захворювання зміни мали ще більш вагомий характер, відповідно при ХСН ІІІ ФК СФА знизилася на 29,32%, НФА – на 20%, ФФА – на 35,8%.

У кінці курсу лікування встановлено, що в підгрупі А вірогідно зріс рівень SDNN до і після лікування, а також порівняно з таким в осіб контрольної групи. У підгрупі Б рівень SDNN практично не відрізнявся від такого у пацієнтів, які отримували базисний комплекс лікування. Щодо хвильової структури, то за даними спектрального аналізу відзначено помірне наростання частки хвиль у діапазоні, що характеризує парасимпатичний відділ веге-

Таблиця 2

Динаміка змін параметрів реологічних властивостей крові хворих із ХСН за умов курсового прийому кардіофіту та хомвіокорину-N ($M \pm m$, p , n)

Показник	Здорові ($n=15$)	ФК ХСН	Контрольна група ($n=24$)		Підгрупа А ($n=46$)		Підгрупа Б ($n=29$)	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ФГ, г/л	2,51±0,24	ІІ	3,04±0,24 $p_1>0,05$	2,89±0,21 $p_2>0,05$	2,99±0,26 $p_1>0,05$	2,79±0,23 $p_2>0,05$ $p_3>0,05$	3,02±0,25 $p_1>0,05$	2,86±0,23 $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
		ІІІ	3,33±0,18 $p_1<0,01$	3,09±0,17 $p_2>0,05$	3,39±0,23 $p_1<0,01$	2,79±0,15 $p_2<0,05$ $p_3>0,05$	3,35±0,26 $p_1<0,01$	2,98±0,23 $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
А ІІІ, %	97,13±1,74	ІІ	81,59±2,39 $p_1<0,001$	86,25±2,02 $p_2>0,05$	80,97±2,19 $p_1<0,001$	85,68±1,83 $p_2>0,05$ $p_3>0,05$	80,20±2,63 $p_1<0,001$	84,26±1,99 $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
		ІІІ	75,55±1,79 $p_1<0,001$	79,9±1,98 $p_2>0,05$	74,78±1,68 $p_1<0,001$	79,75±2,01 $p_2>0,05$ $p_3>0,05$	74,18±1,44 $p_1<0,001$	77,96±1,77 $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
ХІІІ фактор, %	99,13±1,13	ІІ	68,81±2,46 $p_1<0,001$	75,91±2,21 $p_2<0,05$	68,00±1,78 $p_1<0,001$	78,45±1,81 $p_2<0,001$ $p_3>0,05$	69,45±1,63 $p_1<0,001$	77,00±1,85 $p_2<0,01$ $p_3>0,05$
		ІІІ	61,23±1,97 $p_1<0,001$	65,54±2,01 $p_2>0,05$	62,58±1,73 $p_1<0,001$	70,42±1,56 $p_2<0,01$ $p_3>0,05$	61,67±1,94 $p_1<0,001$	68,33±1,29 $p_2<0,01$ $p_3>0,05$
СФА, мкг азофібрину/ мл·год	2,49±0,088	ІІ	2,04±0,052 $p_1<0,001$	2,19±0,049 $p_2<0,05$	2,06±0,064 $p_1<0,001$	2,34±0,052 $p_2<0,01$ $p_3>0,05$	2,02±0,052 $p_1<0,001$	2,21±0,04 $p_2<0,01$ $p_3>0,05$
		ІІІ	1,76±0,066 $p_1<0,001$	1,9±0,063 $p_2>0,05$	1,73±0,075 $p_1<0,001$	1,96±0,026 $p_2<0,05$ $p_3>0,05$	1,74±0,68 $p_1<0,001$	1,88±0,064 $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
НФА, мкг азофібрину/ мл·год	1,05±0,033	ІІ	0,96±0,027 $p_1<0,05$	1,04±0,022 $p_2<0,05$	0,95±0,032 $p_1<0,05$	1,11±0,043 $p_1<0,001$	0,94±0,027 $p_1<0,05$	1,03±0,02 $p_2<0,05$ $p_3>0,05$
		ІІІ	0,84±0,035 $p_1<0,001$	0,91±0,033 $p_2>0,05$	0,82±0,04 $p_1<0,001$	0,95±0,031 $p_2<0,05$ $p_3>0,05$	0,81±0,035 $p_1<0,001$	0,9±0,033 $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
ФФА, мкг азофібрину/ мл·год	1,43±0,063	ІІ	1,075±0,039 $p_1<0,001$	1,15±0,029 $p_2>0,05$	1,03±0,023 $p_2<0,05$ $p_3>0,05$	1,31±0,058 $p_2<0,05$ $p_3>0,05$	1,077±0,032 $p_1<0,001$	1,17±0,12 $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
		ІІІ	0,918±0,033 $p_1<0,001$	0,99±0,033 $p_2>0,05$	0,92±0,036 $p_1<0,001$	1,01±0,033 $p_2>0,05$ $p_3>0,05$	0,93±0,035 $p_1<0,001$	0,98±0,033 $p_2>0,05$ $p_3>0,05$

Примітка: p_1 – вірогідність різниці в порівнянні з показниками практично здорових осіб; p_2 – вірогідність різниці між показниками до і після лікування в одній групі; p_3 – вірогідність різниці між показниками після лікування в основних підгрупах та контрольній групі.

тативної нервової системи, та зниження низькочастотних хвиль, проте вірогідні зміни виявлені лише щодо індексу вагосимпатичної рівноваги (LF/HF) (див. табл. 1). Призначення фітопрепаратів зумовило кращу корекцію вегетативного дисбалансу, що чіткіше проявлялось у пацієнтів, які приймали кардіофіт, – зміни низько- і високочастотного діапазонів хвильового спектра вірогідно відрізнялись від таких у пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$). Застосування хомвіокорину-N сприяло вірогідній зміні цих параметрів лише до і після лікування.

Відмінності проявів терапевтичної дії обох препаратів пояснюються, ймовірно, різницею їх складових. Зокрема, хомвіокорин-N містить переважно глікозидні чинники, вплив яких може супроводжуватись нормалізацією вегетативного дисбалансу за рахунок покращання функціональної спроможності лівого шлуночка. В даному випадку зміни вегетативного тону можна вважати вторинними відносно покращання, зумовленого терапією кардіотонічними засобами [1, 2]. Кардіофіт, окрім кардіотонічних складників, містить лікарські рослини із седативними (валеріана, кропива собача, омела, чебрець), адаптогенними (солодець, омела) властивостями, що й зумовило розширення спектра його дії у досліджуваних хворих.

Щодо динаміки реологічних параметрів, то у пацієнтів усіх груп із початковими проявами ХСН проведене лікування зумовило невірогідне зниження рівня ФГ ($p > 0,05$). При ХСН ІІІ ФК виявлено більш суттєве зниження цього показника, проте вірогідні зміни зареєстровані лише у хворих підгрупи А, які отримували кардіофіт (див. табл. 2). Запропоновані схеми терапії в усіх групах зумовили невірогідне зростання АТ ІІІ у хворих із ХСН ІІ–ІІІ ФК. Знижений на початку дослідження рівень ХІІІ фактора згортання у хворих із ХСН зріс у кінці курсу лікування у пацієнтів усіх груп. Проте в контрольній групі встановлено достовірні зміни у хворих із помірними проявами ХСН (ІІ ФК), тоді як призначення досліджуваних фітозасобів сприяло покращанню цього показника і у пацієнтів із ХСН ІІІ ФК.

Аналіз параметрів фібринолітичної активності крові показав, що застосування лише базисного комплексу у пацієнтів із ХСН ІІ ФК зумовило вірогідне зростання СФА, але переважно за рахунок неферментативного фібринолізу. Аналогічні зміни зареєстровані у підгрупі Б, хворі якої отримували хомвіокорин-N. Більш суттєве покращання показників відбулось в підгрупі А. У зазначеної категорії пацієнтів відзначено вірогідне (відносно як вихідних величин, так і таких у контрольній групі) зростання СФА з одночасним урівноваженням ферментативного та неферментативного компонентів фібринолізу. Помірний приріст НФА поєднувався із більш чітким наростанням ФФА (див. табл. 2). При цьому показники у підгрупі А наближались до відповідних у здорових осіб.

У пацієнтів із ХСН ІІІ ФК результати були менш вираженими (див. табл. 2). Зокрема, у хворих контрольної групи

та підгрупи Б наростання ФФА мало лише тенденційний характер. Незначне підвищення СФА відбувалось за рахунок як ферментативного, так і неферментативного фібринолізу ($p > 0,05$). Це свідчить про складність медикаментозної корекції порушень у системі гемокоагуляції та недостатність двотижневої тривалості лікування. Додаткове призначення до лікувальних схем кардіофіту зумовило вірогідний приріст СФА на 13,29% переважно за рахунок НФА.

Результати дослідження свідчать, що розлади в системі гемостазу відіграють важливу роль у патогенетичному ланцюгу виникнення та прогресування ХСН та проявляються активацією системи згортання при пригніченні фібринолітичного та протизсідуючого потенціалу плазми крові [5, 9, 11, 13, 15]. При цьому відзначено, що ступінь вказаного дисбалансу зростає у міру прогресування ознак функціональної неспроможності серцевого м'яза.

Покращання реологічних властивостей при застосуванні кардіофіту та хомвіокорину-N можна пояснити їхнім антиоксидантним впливом за рахунок наявних у них флавоноїдів. Пригнічення ж процесів пероксидного окиснення ліпідів у свою чергу нівелює патогенетичний механізм активації системи зсідання крові надлишковою кількістю гідропероксидів [10]. Переваги кардіофіту зумовлені, ймовірно, компонентами з насіння гіркокаштану звичайного (фраксин, ескулін), трави буркуну (дикумарини) та, меншою мірою, солодцем, кропивою собачою за рахунок кумаринів та паракумаринової кислоти.

Висновки

1. У хворих із початковими стадіями ХСН ішемічного генезу має місце вегетативний дисбаланс у бік гіперактивності симпатичної нервової системи, помірне підвищення активності зсідуючої системи та зниження антикоагуляційного потенціалу за рахунок протизсідуючої та фібринолітичної систем.

2. Застосування у стандартних схемах лікування хворих із ХСН препаратів рослинного походження кардіофіту та хомвіокорину-N в якості ад'ювантних засобів сприяє швидшій нормалізації вегетативного дисбалансу, причому кращу нормалізуючу дію на показники варіабельності ритму серця виявляє кардіофіт.

3. Використання кардіофіту та хомвіокорину-N у комплексному лікуванні цього контингенту хворих сприяє помірному покращанню реологічних властивостей крові, що розширює уявлення про механізм їхньої терапевтичної дії та обґрунтовує з цих позицій доцільність їх застосування.

Список літератури

1. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике (Возрастные аспекты) / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Б. Шатило, В.Ю. Лишневская, Н.Д. Чеботарев, Ю.Н. Погорецкий. – Киев, 2002. – 192 с.
2. Воронков Л.Г., Богачова Н.В. Вариабельность ритма сердца та її прогностичне значення у хворих з

- хронічною серцевою недостатністю // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 2. – С. 49–52.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. / Под ред. Н.Е. Бузикашвили и Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 460 с.
 4. Жарінов О.Й. Нейрогуморальні «мішені» для лікування хронічної серцевої недостатності // Мистецтво лікування. – 2004. – № 5 (011). – С. 56–65.
 5. Ивашенко Т.И. Значение нарушений реологических свойств крови и системы гемостаза для прогноза ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 3. – С. 26–29.
 6. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. – Х.: Торсинг, 2002. – 768 с.
 7. Степура О.Б., Томаева Ф.Э., Гаджиев А.Н., Иванова С.В. Вариабельность сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности // Рос. кардіол. журн. – 2001. – № 2. – С. 59–61.
 8. Cugno M., Mari D., Meroni P.L. Haemostatic and inflammatory biomarkers in advanced chronic heart failure: role of oral anticoagulants and successful heart transplantation // Br. J. Haematol. – 2004. – Vol. 126, Suppl. 1. – P. 85–92.
 9. De Lorenzo F., Saba N., Kakkar V.V. Blood coagulation in patients with chronic heart failure: evidence for hypercoagulable state and potential for pharmacological intervention // Drugs. – 2003. – Vol. 63, Suppl. 6. – P. 565–76.
 10. Garg S., Narula J., Chandrashekar Y. Apoptosis and heart failure: clinical relevance and therapeutic target // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2005. – Vol. 38, Suppl. 1. – P. 73–79.
 11. Held C., Hjemdahl P., Rehnqvist N. Fibrinolytic variables and cardiovascular prognosis in patients with stable angina pectoris treated with verapamil or metoprolol: results from the Angina Prognosis Study in Stockholm // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 2380–2386.
 12. Heywood J.T. Introduction: optimizing heart failure management // Rev. Cardiovasc. Med. – 2004. – Vol. 5, Suppl. 4. – P. S1–2.
 13. Hoffmeister A., Hetzel J., Sander S. Plasma viscosity and fibrinogen in relation to haemodynamic findings in chronic congestive heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 1999. – Vol. 1, Suppl. 3. – P. 293–295.
 14. Meade T.W. Fibrinogen and cardiovascular disease // J. Clin. Pathol. – 1997. – V. 50. – P. 13–15.
 15. Urdulashvili T., Momtselidze N., Mantskava M. Hemorheological disorders and arteriolar resistance during ischemic heart disease // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2004. – Vol. 30, Suppl. 3–4. – P. 399–401.

Особенности гемореологических нарушений и вариабельности ритма сердца у больных с синдромом хронической сердечной недостаточности и их коррекция с использованием кардиофита и хомвиокорина-N

А.И. Волошин, Е.О. Бобкович

РЕЗЮМЕ. Изучены особенности гемореологических нарушений и вариабельности ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса ишемического генеза и возможности их коррекции путем дифференцированного использования комбинированных препаратов растительного происхождения кардиофит и хомвиокорин-N. Установлено сходство их действия, однако кардиофит оказывает более выраженные фибринолитические свойства и обладает лучшей симпатосупрессорной активностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, вариабельность ритма сердца, гемореологические нарушения, кардиофит, хомвиокорин-N.

The peculiarities of haemorheologic disturbances and heart rate variability in patients with syndrom of chronic heart failure and their correction by usage of cardiophytum and chomviocorinum-N

O.I. Voloshyn, K.O. Bobkovych

SUMMARY. The peculiarities of haemorheologic disturbances and heart rate variability in patients with chronic heart failure of II–III functional classes of ischemic genesis and possibilities of their correction by differentiated usage of combined drugs of plant origin cardiophytum and chomviocorinum-N have been studied. The similarity of their action has been established, however Cardiophytum possesses more expressed fibrinolytic properties and better sympathosuppressor activity.

Key words: chronic heart failure, heart rate variability, haemorheologic disturbances, cardiophytum and chomviocorinum-N.

Адреса для листування:

Катерина Олегівна Бобкович
58000, Чернівці, Театральна площа, 2
Буковинський державний медичний університет

УДК 616:12-009.72-085.212.3:547.587.11

Вариабельность антиагрегантного действия ацетилсалициловой кислоты у больных с нестабильной стенокардией

В.В. Рябуха, В.И. Волков, А.И. Ладный*Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины, Харьков*

РЕЗЮМЕ

Изучены механизмы и особенности антитромбоцитарного эффекта ацетилсалициловой кислоты у больных с прогрессирующей стенокардией напряжения (ПСН) и определены показания к альтернативной или дополнительной антиагрегантной терапии клопидогрелем. Повышение агрегантной активности тромбоцитов является первым этапом тромбообразования и может служить критерием риска развития тромбоза. При этом дополнительную информацию дает параллельная оценка морфологических свойств тромбоцитов.

Разрушение тромбоцитарных агрегатов в результате применения антиагрегантов, уменьшение феномена потребления может приводить к увеличению удельного количества потенциально активных клеток – сфероцитов и повышению индекса агрегации на определенном этапе наблюдения у лиц с наиболее тяжелым течением ПСН. Это явление получило название «вариабельность» ответа на дезагреганты. В случае обнаружения вариабельности адреналининдуцированной агрегации целесообразно дополнительное назначение ингибиторов рецепторов к АДФ (клопидогрель).

Ключевые слова:

ацетилсалициловая кислота, агрегация тромбоцитов, нестабильная стенокардия.

На сегодняшний день ацетилсалициловая кислота (АК) остается основой антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме (ОКС). С одной стороны, АК блокирует циклооксигеназу тромбоцитов необратимо, так как эти клетки не имеют ядра и не способны к ресинтезу ферментов. Разовая доза АК 300 мг способна оказывать действие на тромбоциты в течение всего периода их жизни, который составляет в норме 7–10 дней, и только вновь образующиеся клетки будут функционально полноценными. С другой стороны, АК угнетает и синтез простагличина, воздействуя на этот же фермент в эндотелиоцитах, однако наличие у них ядер делает этот процесс обратимым [9]. Следует признать тот факт, что у определенного числа пациентов антиагрегационный

эффект данного препарата не соответствует ожидаемому [10]. Отсутствие чувствительности к АК, или аспиринорезистентность, по данным разных авторов, варьирует от 15 до 45% [7, 8] и зависит от ряда причин, связанных с неадекватной дозой, фармакологическим взаимодействием, преимуществом других путей эндогенной активации (например, АДФ, тромбин), дислипидемией или генетической детерминацией [4, 11]. В таких случаях предпочтение отдается антиагрегантам, влияющим на другие пути активации клеток, связанные с блокированием рецепторов к АДФ, – тииенопиридинам (клопидогрель). В исследовании CAPRIE [5] показаны преимущества этого препарата у определенной категории лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако у лиц со стабильной

стенокардией, как было показано в этом же исследовании, не выявлено преимуществ клопидогреля по сравнению с АК. В свою очередь, появились сообщения о резистентности к дезагрегантной терапии клопидогрелем [12]. Контроль за антиагрегантной терапией должен осуществляться с помощью агрегационных тестов с применением индуктора, наиболее полно отражающего эффект данного препарата, в частности, адреналининдуцированной агрегации при применении АК. Определение повышенной активности тромбоцитов на фоне лечения позволит прогнозировать риск возникновения тромбоза и проводить своевременную медикаментозную коррекцию.

Цель работы – изучить механизмы и особенности антитромбоцитарного эффекта АК у больных с прогрессирующей стенокардией напряжения (ПСН) и определить показания к проведению альтернативной антиагрегантной терапии.

Материалы и методы исследования

Обследованы 46 больных с ПСН: 34 мужчины и 12 женщин в возрасте от 40 до 68 лет, поступивших в инфарктное отделение Института терапии им. Л.Т. Малой на протяжении не более 48 ч с момента возникновения болевого синдрома. Диагностическими критериями ПСН были:

- появление ранее не отмечавшихся приступов стенокардии покоя;
- стенокардия напряжения при нагрузке, которая раньше не вызывала приступа;
- учащение приступов стенокардии при наличии подтверждения на ЭКГ (депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, подъем сегмента ST более 0,5 мм и менее 1 мм);
- снижение эффективности ранее проводившейся терапии и повышение потребности в нитроглицерине.

Контрольную группу составили 18 практически здоровых добровольцев (8 женщин и 10 мужчин в возрасте от 30 до 58 лет).

Все пациенты получали базисную терапию (атенолол – 50–100 мг/сут, фраксипарин – 0,6 мл дважды в сутки (5 дней), эналаприл – 10–20 мг/сут, нитраты и АК в начальной дозе 325 мг/сут (1-й прием) с последующим переходом на 100 мг/сут.

Агрегантную способность тромбоцитов изучали турбидиметрическим методом. Оценивали следующие показатели: суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ) по формуле Howard et al. в модификации Лычева [3], скорость агрегации (СА), время максимальной агрегации (t_{max} , в минутах). В качестве индуктора агрегации использовали адреналин в конечной концентрации 2,5 мкг/мл. Динамику тромбоцитограммы оценивали в процессе лечения с помощью гематологического анализатора MS-4 (Франция).

У части больных изучали особенности морфологических характеристик реактивности кровяных пластинок при помощи люминесцентной микроскопии [2].

Обследование проводилось на 1, 5, 10-й и 30-й день лечения. В результате метаанализа по результатам антиагинальной терапии все больные на 10-й день наблюдения были разделены на 2 группы: 1-я – с хорошими результатами: снижение частоты или прекращение приступов в покое, уменьшение потребности в дополнительном приеме нитроглицерина, расширение объема двигательной активности; 2-я – с недостаточным клиническим эффектом: сохранялись приступы в покое, потребность в нитроглицерине не снижалась, толерантность к нагрузке оставалась относительно сниженной.

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с применением пакета программ «Statistica 6.0» (Stat Soft, США). Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех больных при поступлении в стационар было выявлено достоверное повышение СИАТ, СА (и укорочение t_{max}) по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что указывает на гиперагрегацию тромбоцитов, в равной степени выраженную в обеих группах обследованных (табл. 1).

Повышение агрегации тромбоцитов (АТ) свидетельствует о циркуляции в кровотоке потенциально активных клеток, которые могут при прочих условиях инициировать внутрисосудистое тромбообразование. Образующиеся обратимые микротромбы высвобождают вазоактивные вещества (известно 14 факторов тромбоцитарно-

Таблица 1

Показатели агрегационной способности тромбоцитов у больных 1-й группы с ПСН в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатель	1-й день	5-й день	10-й день	30-й день	Контроль
Тромбоциты, $\cdot 10^9$	192,9 $\pm$ 2,4 ⁻	208,21 $\pm$ 7,6 ⁻	239,26 $\pm$ 8,04*	214,72 $\pm$ 9,26 ⁻	208,46 $\pm$ 8,24
MPV, fl	11,2 $\pm$ 0,1 ⁻	10,9 $\pm$ 0,05 ⁻	10,1 $\pm$ 0,07 ⁻	9,8 $\pm$ 0,09 ⁻	9,9 $\pm$ 0,07
Pct, %	0,20 $\pm$ 0,01 ⁻	0,22 $\pm$ 0,02 ⁻	0,25 $\pm$ 0,01 ⁻	0,23 $\pm$ 0,012 ⁻	0,23 $\pm$ 0,01
СИАТ, %	65,2 $\pm$ 4,1***	51,97 $\pm$ 3,54*	44,82 $\pm$ 3,5 ⁻	39,82 $\pm$ 4,54 ⁻	40,73 $\pm$ 3,56
СА, % мин	0,056 $\pm$ 0,004*	0,042 $\pm$ 0,003 ⁻	0,034 $\pm$ 0,003 ⁻	0,035 $\pm$ 0,005 ⁻	0,043 $\pm$ 0,006
t_{max} , мин	5,84 $\pm$ 0,63*	4,53 $\pm$ 0,76 ⁻	4,04 $\pm$ 0,52 ⁻	3,9 $\pm$ 0,61 ⁻	4,07 $\pm$ 0,54

Примечание. Здесь и в табл. 2 достоверность отличия показателей от контрольной группы: $p > 0,1$; * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

го гемостаза), приводящие к нарушению микроциркуляции и коронарного кровотока. В динамике лечения отмечалось ингибирование агрегации тромбоцитов АК, о чем свидетельствовало снижение СИАТ и СА по сравнению как с 1-м днем, так и с контролем (см. табл. 1). Следует отметить тот факт, что обострение ИБС сопровождается некоторым снижением в кровяном русле тромбоцитов и является следствием потребления наиболее активной части кровяных пластинок в процессе тромбообразования. По механизму положительной обратной связи это приводит к ускорению тромбоцитопоза и выходу в кровоток «молодых» тромбоцитов, имеющих больший объем и повышенную агрегационную активность. При этом уменьшается «время жизни» тромбоцитов, что обосновывает необходимость ударной дозы АК и ее ежедневный прием. Назначение АК в данном случае помогает прервать патологический процесс и способствует стабилизации течения ИБС, однако это было характерно только для больных с хорошими результатами антиангинальной терапии, т.е. при тенденции к стабилизации течения ПСН. На 10-й день терапии у таких пациентов (1-я группа) отмечалось увеличение количества тромбоцитов по сравнению с 1-м днем ($p < 0,01$) и снижение СИАТ ($p < 0,0004$), кроме того отмечались изменения в структуре тромбоцитов в виде уменьшения MPV ($p < 0,05$) и повышения доли объема цельной крови, занимаемой тромбоцитами (тромбокрит). Можно предположить, что увеличение количества циркулирующих клеток говорит об уменьшении феномена потребления, характерного для прогрессирующего течения стенокардии, а уменьшение MPV – о том, что эти клетки стали менее агрессивными, т.е. уменьшилась их реактивность к воздействию проагрегантов. Данное положение подтверждается и динамикой индекса СИАТ, который имел тенденцию к снижению к 5-м суткам терапии, а на 10-й день уже достоверно не отличался от контроля. Продолжение терапии с применением АК способствовало полной нормализации указанного показателя к моменту стабилизации состояния пациентов (30-й день терапии).

Группу с недостаточной эффективностью антиангинальной терапии (2-ю) составили 14 обследованных больных с ПСН. Интересен тот факт, что исходно показатель СИАТ (табл. 2) оказался ниже, чем у лиц 1-й группы с менее тяжелыми проявлениями заболевания, у которых тенденция к стабилизации состояния отмечалась уже к 5-му дню терапии. Это может быть связано с потреблением, т.е. высвобождением содержимого альфа-гранул тромбоцитов и исходным (в кровотоке) повышением степени агрегации. Существенного изменения этого показателя при обследовании к 5-му дню наблюдения не выявлено. При обследовании на 10-й день у этой группы больных отмечена «парадоксальность» – вариабельность антиагрегантного ответа тромбоцитов. С одной стороны, в этой группе количество тромбоцитов увеличилось, что

свидетельствует об уменьшении феномена потребления. Однако у этих же пациентов оставался повышенным показатель среднего объема тромбоцитов (MPV), что свидетельствует о сохранившейся тенденции к повышению их потенциальной агрегантной активности (см. табл. 2). Исходно показатель СИАТ достоверно не отличался от контроля и к 5-м суткам наблюдения имел дальнейшую тенденцию к снижению. Вместе с тем вариабельность изменения этого показателя у лиц с более тяжелым течением ПСН заключалась в резком повышении СИАТ к 10-м суткам лечения, несмотря на то, что была достигнута определенная антиангинальная эффективность базисной терапии (вероятно, за счет бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, нитратов). Эта вариабельность, или «парадоксальное» повышение СИАТ у больных с ПСН, связано во-первых, с разрушением циркулирующих агрегатов и увеличением в кровотоке потенциально активных клеток и, во-вторых, с тем, что блокирование тромбоксанзависимого пути активации при этом является недостаточным, что требует дополнительного воздействия на другие механизмы регуляции функциональной активности этих клеток. В частности, другой мощный индуктор агрегации – эндогенный АДФ – может быть причиной сохраняющейся повышенной реактивности тромбоцитов к воздействию индуктора. Следует отметить, что как неоднократно указывалось в последних исследованиях, универсального индикатора гиперактивности тромбоцитов не существует, речь может идти лишь о динамике параметров функций клеток, определяемых вне организма – *ex vivo*. Используемый нами в качестве индуктора агрегации адреналин отражает в основном арахидонат- (тромбоксан)-зависимый путь, и у пациентов с более тяжелым течением ИБС может иметь место вариабельность этого показателя в определенные сроки наблюдения, несмотря на тенденцию к стабилизации состояния пациентов. Возможное происхождение этого явления будет рассматриваться ниже. Больным 2-й группы, у которых наблюдалось повышение к 10-м суткам СИАТ, индуцированной адреналином, дополнительно назначали ингибитор АДФ-рецепторов клопидогрель. В 1-е сутки назначали ударную дозу – 300 мг препарата, затем 75 мг ежедневно. Как показали результаты повторного обследования через 20 дней (30-е сутки), наблюдалось достоверное снижение показателя СИАТ и объема тромбоцитов, причем последний показатель практически не отличался от контроля. Таким образом, дополнительное назначение клопидогреля сопровождалось торможением адреналининдуцированной агрегации, что опосредовано воздействием на АДФ-рецепторы клеток. Вместе с тем по сравнению с контролем данный показатель оставался повышенным и к моменту окончания наблюдения, что указывает на важность продолжительной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС.

Для решения ряда вопросов о возможности вариабельности ответа на антиагрегационную терапию, опреде-

Таблиця 2

Показатели агрегационной способности тромбоцитов у больных 2-й группы с ПСН в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатель	1-й день	5-й день	10-й день	30-й день	Контроль
Тромбоциты, $\cdot 10^9$	209,7 $\pm$ 5,3 ⁻	201,32 $\pm$ 3,8 ⁻	260,14 $\pm$ 7,5 ^{**}	223,37 $\pm$ 5,9 ⁻	208,46 $\pm$ 8,2
MPV, fl	10,9 $\pm$ 0,12 ⁻	10,1 $\pm$ 0,06 ⁻	10,6 $\pm$ 0,19 ⁻	0,9 $\pm$ 0,12 ⁻	9,9 $\pm$ 0,07
Pct, %	0,22 $\pm$ 0,03 ⁻	0,21 $\pm$ 0,02 ⁻	0,28 $\pm$ 0,02 [*]	0,23 $\pm$ 0,022 ⁻	0,23 $\pm$ 0,01
СИАТ, %	49,69 $\pm$ 7,4 ⁻	46,82 $\pm$ 8,06 ⁻	72,87 $\pm$ 6,1 ^{***}	66,63 $\pm$ 9,59 ^{**}	40,73 $\pm$ 3,56
СА, % мин	0,036 $\pm$ 0,07 ⁻	0,032 $\pm$ 0,005 ⁻	0,051 $\pm$ 0,006 ⁻	0,05 $\pm$ 0,005 [*]	0,043 $\pm$ 0,006
t _{max} , МИН	4,11 $\pm$ 0,99 ⁻	4,2 $\pm$ 0,81 ⁻	6,1 $\pm$ 0,62 [*]	4,9 $\pm$ 1,0 ⁻	4,41 $\pm$ 0,54

ленную по методике адреналининдуцированной агрегации, нами проведено изучение морфологической картины с помощью люминесцентной микроскопии суправитально окрашенных клеток [2]. От предыдущей методики определения свойств тромбоцитов *in vitro* она отличалась тем, что тромбоциты фиксируют сразу после взятия крови и по накоплению акридинового оранжевого можно судить о состоянии секреторной активности гранул и агрегатного состояния клеток *in vivo*. Сопоставление соотношения отдельных морфологических типов тромбоцитов у больных с ПСН приведено в табл. 3.

Как следует из табл. 3, ПСН сопровождалась значительными сдвигами тромбоцитограммы в сторону активированных и дегранулированных форм, нарастанием количества необратимых тромбоцитарных агрегатов и снижением общего количества дискоцитов за счет повышенного потребления наиболее активных форм тромбоцитов (табл. 3).

Это может быть связано со снижением «времени жизни» тромбоцитов, ускоренным обновлением пула тромбоцитов в кровотоке и появлением юных тромбоцитов, отличающихся более высокой реактивностью. Данные изменения могут приводить к недостаточному ингибированию агрегации тромбоцитов с помощью АК. Интересно отметить, что при общей тенденции к увеличению удельного количества неактивных, функционально полноценных клеток – дискоцитов – другие показатели изменялись неоднозначно. Так, по мере стабилизации состояния уменьшалось количество как агрегировавших клеток, так и количество мегатромбоцитов. Однако к 10-му дню терапии отмечалось увели-

чение удельного количества активированных форм, что, возможно, связано с сохраняющейся до этого времени циркуляцией в кровотоке фибрин-мономера [1]. Парадоксальность ситуации состоит в том, что у больных с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями ПСН при несомненном положительном действии АК на морфологическую картину тромбоцитарного гемостаза (уменьшение количества циркулирующих агрегатов, дегранулировавших клеток) увеличивается количество активированных форм – сфероцитов, которые и определяют вариабельность адреналининдуцированной агрегации на 10-й день, когда практически полностью обновляется пул циркулирующих клеток.

В известном метаанализе Antiplatelet Trialists' Collaboration [6] было показано достоверное снижение относительного риска смерти на 25% по сравнению с плацебо при проведении антитромбоцитарной терапии, преимущественно АК у больных с ОКС. Эти данные легли в основу включения АК в стандарты лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Механизм антитромбоцитарного действия АК связан с угнетающим действием на синтез тромбоксана-A₂ (ТХА-2) путем необратимого ингибирования циклооксигеназы. Вместе с тем тромбоксан – не единственный эндогенный индуктор агрегации. Тромбин, генерируемый при повреждении эндотелия, что часто наблюдается при де-стабилизации течения ИБС, индуцирует активацию тромбоцитов, на которую АК не влияет. Кроме того, некоторые потенциальные агонисты высвобождаются, когда сосудистый эндотелий поврежден не только тромбоцитами, но и эритроцитами и лейкоцитами [7], и инги-

Таблиця 3

Процентное соотношение отдельных морфологических типов тромбоцитов у больных с ПСН в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатель	1-й день	5-й день	10-й день	30-й день	Контроль
Дискоциты	39,8 $\pm$ 2,8 ^{***}	44,4 $\pm$ 1,4 ^{***}	48,5 $\pm$ 1,6 ^{***}	66,6 $\pm$ 3,2 ^{***}	81,3 $\pm$ 3,9
Сфероциты	9,6 $\pm$ 1,2 [*]	8,2 $\pm$ 1,4 ^{***}	17,5 $\pm$ 0,8 ^{***}	12,6 $\pm$ 1,2 ^{**}	7,5 $\pm$ 0,8
Дегранулировавшие	22,2 $\pm$ 1,0 ^{***}	19,2 $\pm$ 1,3 ^{***}	14,4 $\pm$ 0,7 ^{**}	10,4 $\pm$ 0,9 ^{**}	5,0 $\pm$ 0,7
Агрегировавшие	15,9 $\pm$ 1,1 ^{***}	9,1 $\pm$ 0,8 ^{**}	11,2 $\pm$ 0,9 ^{***}	6,2 $\pm$ 0,8 [*]	4,6 $\pm$ 0,6
Мегатромбоциты	12,5 $\pm$ 1,3 ^{**}	10,8 $\pm$ 1,2 ^{***}	7,4 $\pm$ 0,8 ^{**}	2,5 $\pm$ 0,7 [*]	1,1 $\pm$ 0,2

Примечание. Достоверность различия показателей по сравнению с контролем: * $p > 0,05$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

бирующий эффект АК может быть перекрыт *in vivo* другими путями.

АК ингибирует вторую волну агрегации тромбоцитов, тогда как в структуре циркулирующих в крови больных с нестабильной стенокардией тромбоцитарных агрегатов преобладают обратимо агрегированные тромбоциты. С учетом этого объясним более существенный антиагрегационный эффект комбинации клопидогреля и низких доз АК, так как клопидогрель ингибирует первую волну агрегации, связанную с воздействием АДФ из эритроцитов, спонтанную агрегацию кровяных пластинок. Разрушение тромбоцитарных агрегатов в результате применения антиагрегантов, уменьшение феномена потребления может приводить к увеличению удельного количества потенциально активных клеток – сфероцитов и повышению индекса агрегации на определенном этапе наблюдения у лиц с наиболее тяжелым течением ПСН. Это явление получило название «вариабельности» ответа на дезагреганты. Дополнительное назначение клопидогреля оправдано в первую очередь больным с вариабельностью ответа на АК, которая в данной работе определялась по адреналининдуцированной агрегации.

Оказывать влияние на дисфункцию эндотелия и гемостаз могут и антиишемические препараты: бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, нитраты, а также статины. Однако тот факт, что дополнительное назначение клопидогреля и/или продолжение приема АК (при отсутствии вариабельности) без изменений в антиишемической терапии сопровождается дальнейшей стабилизацией тромбоцитарного гемостаза, говорит о том, что антиагреганты, без сомнения, являются препаратами первой линии терапии ПСН.

Выводы

1. Повышение агрегационной активности тромбоцитов является первым этапом тромбообразования и может быть критерием риска развития тромбоза. При этом дополнительную информацию несет параллельная оценка морфологических свойств тромбоцитов.

2. У больных с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями ПСН снижается чувствительность фотометрических методов определения индуцированной агрегации, в частности с применением адреналина, за счет феномена потребления – внутрисосудистой активации тромбоцитарного гемостаза.

3. Уменьшение феномена потребления может приводить к повышению удельного количества активированных форм, что выражается в повышении СИАТ, индуцированной адреналином, наряду с улучшением морфологической картины гемостаза.

4. В случае обнаружения вариабельности адреналин-индуцированной агрегации целесообразно дополнительное назначение ингибиторов рецепторов к АДФ (клопидогрель).

Список литературы

1. Бокарев И.Н. Проблема постоянного и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – № 2. – С. 5–8.
2. Ладный А.И., Кондаков И.К., Ермакович И.И. Экспресс-метод оценки морфофункционального состояния тромбоцитов // Лаб. дело. – 1988. – № 2. – С. 27–29.
3. Лычев В.Г. Исследования системы гемостаза / Под ред. Е.Д. Гольдберга. – Томск, 1980.
4. Cambia-Kiely J.A., Gandhi P.J. Possible mechanism of aspirin resistance // J. Thromb. Thrombolysis. – 2002. – V. 13. – P. 49–56.
5. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. – V. 348. – P. 1329–1339.
6. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. – BMJ. – 2002. – V. 324. – P. 71–86.
7. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events // Circulation. – 2002. – V. 105. – P. 1650–1655.
8. Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin Resistance * Aspirin Resistance * Response // Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 200–201.
9. Finckh A., Aronson M.D. Cardiovascular Risks of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Where We Stand Now // Ann. Intern. Med. – 2005. – V. 142. – P. 212–214.
10. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A., White J., Topol E.J. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2003. – V. 41. – P. 961–965.
11. McKee S.A., Sane D.C., Deliargyris E.N. Aspirin resistance in cardiovascular disease: a review of prevalence, mechanisms, and clinical significance // Thromb Haemost. – 2002. – V. 88. – P. 711–715.
12. Nguyen T.A., Diodati J.G. and Pharand C. Resistance to clopidogrel: A review of the evidence // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – V. 45. – P. 1157–1164.

Варіабельність антиагрегантної дії ацетилсаліцилової кислоти у хворих з нестабільною стенокардією

В.В. Рябуха, В.І. Волков, А.І. Ладний

РЕЗЮМЕ. Вивчено механізми й особливості антитромбоцитарного ефекту ацетилсаліцилової кислоти у хворих із прогресуючою стенокардією напруження (ПСН) і визначено показання до альтернативної або додаткової антиагрегантної терапії клопідогрелем. Підвищення агрегантної активності тромбоцитів є першим етапом тромбоутворення та може бути критерієм ризику розвитку тромбозу. Додаткову інформацію дає паралельна оцінка морфологічних властивостей тромбоцитів. Руйнування тромбоцитарних агрегатів внаслідок застосування антиагрегантів, зменшення феномена споживання може приводити до збільшення питомої кількості потенційно активних клітин – сфероцитів та підвищення індексу агрегації на певному етапі спостереження в осіб з найбільш важким перебігом ПСН. Це явище одержало назву «варіабельність» відповіді на дезагреганти. У випадку виявлення варіабельності адреналініндукованої агрегації доцільно додаткове призначення інгібіторів рецепторів до АДФ (клопідогрель).

Ключові слова: ацетилсаліцилова кислота, агрегація тромбоцитів, нестабільна стенокардія.

The variability of antiplatelet action of aspirin in patients suffering unstable angina pectoris

V.V. Ryabukha, V.I. Volkov, A.I. Ladnyi

SUMMARY. The peculiarities of antiplatelet effects of aspirin in patients suffering unstable angina pectoris (UAP) were studied and basing on the obtained data the new guide to an alternative or additional antiaggregation therapy by clopidogrel had been worked out. An increase in platelet activity may be the first step in thrombus formation and may be a marker of a high risk of vascular events. In that cases a sufficient additional information may be obtained by the analysis of morphological status of platelets by the method of microscopy platelets stained by acridine-orange. The destruction of aggregates, decreasing phenomena consumption may lead to the release of activated platelets and an increasing of platelet aggregation index as measured by epinephrine – induced aggregation primary in patients with a high risk of thrombotic complications. This situation was named as a «variability» of antiplatelet reaction to aspirin. To that patients, with a «variability» of antiplatelet action an additional ADP-receptor antagonist (clopidogrel) should be administrated.

Key words: aspirin, platelet aggregation, unstable angina pectoris.

Адрес для переписки:

Владислав Валерієвич Рябуха
61039, Харків, просп. Постышева, 2-а
Институт терапії ім. Л.Т. Малої АМН України

УДК 616.13-005.6(477)

Первые результаты популяционного исследования больных с высоким риском атеротромбоза (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health – REACH) в Украине

В.И. Целуйко

ГКБ № 8, Харьков

РЕЗЮМЕ

В работе приведены предварительные результаты международного, многоцентрового популяционного исследования пациентов с высоким риском атеротромбоза – REACH. В исследование включены 67 888 пациентов, среди которых 600 из Украины. Результаты сравнительной оценки клинической характеристики всей группы и пациентов из Украины свидетельствуют, что наиболее встречаемыми факторами риска являются артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия. В Украине несколько чаще, чем в общей группе, встречается абдоминальный тип ожирения, особенно среди женщин. Выявлены и некоторые отличия в терапевтических подходах к лечению больных с высоким риском развития атеротромбоза – реже применяются статины (в мире – 69,4%, в Украине – менее 50%). Недостаточно используется и антитромбоцитарная терапия (как ацетилсалициловая кислота, так и другие антитромбоцитарные препараты или их комбинация). Особенно это касается лечения атеросклероза периферических сосудов. В течение года среди больных, включенных в исследование в Украине, умерли 24 пациента.

Ключевые слова:

атеротромбоз, артериальная гипертензия.

Научные достижения последних лет, внедрение в практику здравоохранения таких новых методов исследования, как внутрисосудистое ультразвуковое исследование сосудов, магнитно-резонансная томография, позволили по-новому взглянуть на проблему атеросклероза [1, 4, 6]. Во-первых, изменить классические представления о постепенном развитии атеросклеротического процесса от липидной полоски до стенозирующей бляшки, приводящей к сужению просвета артерий и являющейся причиной инфаркта

миокарда. Была доказана возможность роста бляшки не внутрь артерии, а наружу. Разработана концепция нестабильной атеросклеротической бляшки, согласно которой «молодая» атеросклеротическая бляшка, не вызывающая гемодинамически значимого стеноза, но имеющая тонкую покрывку, богатую клетками воспаления и бедную коллагеном, при повреждении (трещина, разрыв, эрозия, изъязвления) может стать причиной атеротромбоза. Во-вторых, было показано единство происходящих изменений

в различных бассейнах артериального русла, и атеротромбоз стал рассматриваться как генерализованный процесс, а внекоронарные клинические проявления атеросклероза – как эквиваленты ишемической болезни сердца (ИБС) [6, 12]. В-третьих, результаты различных проспективных и ретроспективных исследований доказали, что сахарный диабет не только является фактором риска атеросклероза, но по влиянию на риск развития инфаркта миокарда приравнивается к перенесенному инфаркту, что позволило отнести его к эквивалентам ИБС. Все это послужило основанием для более широкого взгляда на проблему и пересмотра рекомендаций по профилактике болезней сердца с внесением предложений по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [3, 11].

Основанием для введения понятия «эквиваленты ИБС» явились результаты клинических исследований или метаанализа исследований, целью которых была оценка эффективности различных препаратов (антигипертензивных, гиполипидемических, гипогликемических и т.д.). Это несколько ограничивало значимость полученных данных, так как были отобраны определенные группы больных согласно критериям включения и исключения, предполагалась конкретная лечебная тактика, которая не всегда отражает рутинную врачебную практику. В популяционных исследованиях (Framingham, MONICA, European Surveys) не выделяли группы высокого риска развития атеротромботических осложнений, в клинические исследования, как правило, включали больных с определенной нозологией (OASIS, ENACT и др.) [15, 17]. Кроме того, популяционные исследования ограничивали определенной страной или регионом. Все это явилось основанием для проведения нового масштабного популяционного исследования лиц с высоким риском развития атеротромбоза – **The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH)**.

В исследовании REACH приняли участие 44 страны, включая страны Северной и Южной Америки, Западной и Восточной Европы, в том числе и Украина, Азии, Австралия и Япония. В исследовании REACH в Украине приняли участие 40 центров из 10 городов (Киев – 14 центров, Харьков – 8 центров, Днепропетровск – 5 центров, Запорожье – 3 центра, Одесса – 3 центра, Донецк – 2 центра, Ивано-Франковск, Луцк, Львов, Полтава и Черновцы – по одному центру). В каждом центре в исследование включали 15 больных. *Основными исследователями в центрах были следующие ученые: Киев – проф. Амосова Е.Н., доц. Безюк Н.Н., проф. Винничук С.М., проф. Воронков Л.Г., проф. Коваленко В.Н., проф. Коркушко О.В., проф. Кузнецова С.М., проф. Нетьяженко В.З., проф. Пархоменко А.Н., проф. Свищенко Е.П., проф. Сиренко Ю.Н., проф. Сычев О.С., проф. Руденко А.Е., проф. Руденко А.В.; Харьков – проф. Березняков И.Г., проф. Волков В.И., проф. Мищенко Т.С., доц. Мищук Н.Е., проф. Никонов В.В., проф. Рудык Ю.С., проф. Целуйко В.И., проф. Яворская В.А.;*

Днепропетровск – проф. Дзяк Г.В., проф. Дзяк Л.А., проф. Коваль Е.А., проф. Ольховик С.А., проф. Перцева Т.А., Запорожье – проф. Визир В.А., проф. Никоненко А.С., проф. Поливода С.Н.; Одесса – проф. Андреевская С.А., канд. мед. наук Голобородько Б.И., проф. Руденко В.Г., Донецк – проф. Дядык А.И., Родин Ю.В.; Ивано-Франковск – проф. Вакалюк И.П.; Луцк – д-р мед. наук Ягенский А.В.; Львов – проф. Кобза И.И.; Полтава – проф. Грицай Н.Н.; Черновцы – проф. Тащук В.К.

Всего в мире в исследование REACH было включено 67 888 пациентов в возрасте от 45 лет, имеющих высокий риск развития атеротромботических осложнений [14]. Критерием включения больных в исследование были документированные атеросклеротические изменения хотя бы в одном из сосудистых бассейнов (в коронарных, церебральных и периферических сосудах) или наличие трех и более факторов риска. Первоначально предполагалось наблюдение за больными в течение 2 лет, в настоящее время период наблюдения продлен. Исследование не предусматривает использования определенной схемы лечения – рутинная лечебная практика. Исследуемые конечные точки: смерть от сердечно-сосудистых осложнений, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, а также комбинированные точки, дополнительно включающие дестабилизацию атеросклеротического процесса любой локализации и госпитализации.

Среди обследованных 40 258 больных имели верифицированный атеросклероз коронарных артерий, 18 843 – цереброваскулярные проявления атеросклероза, 8273 – атеросклероз периферических артерий и 12 389 – три и более факторов риска развития атеросклероза. Из 600 больных, проживающих в Украине, у 64,1% была коронарная болезнь сердца, у 12,3% – клинические проявления церебрального атеросклероза, у 4,7% – периферических сосудов. Группа больных с факторами риска была небольшой – 2,4%.

Следует отметить, что подбор больных проводили врачи различных специальностей: терапевты, кардиологи, невропатологи, сосудистые хирурги и эндокринологи. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Среди факторов риска (табл. 2) как в мире, так и в Украине преобладала артериальная гипертензия, на втором месте была гиперхолестеринемия. Что касается лиц с избыточной массой тела или ожирением, то их удельный вес среди пациентов в Украине был несколько выше, чем в среднем в мире, и значительно превышал показатель в Азии и Японии.

Обращает на себя внимание высокий удельный вес больных с абдоминальным типом ожирения (оценка производилась по окружности талии), особенно среди женщин. Так, в группе больных с атеросклерозом периферических сосудов абдоминальный тип ожирения наблюдался у 86% женщин и только у 25% мужчин.

Таблиця 1
Характеристика больных, включенных в Украину
в многоцентровое исследование REACH

Показатель	МФР, %	АКА, %	АЦА, %	АПА, %
Пол				
Мужчины	43	74	64	87
Женщины	57	26	37	13
Возраст, лет	61±7	62±10	63±9	63±9
До 65 лет	57	60	59	55
65–75 лет	43	31	31	36
Старше 75 лет	0	9	10	9

Примечание. Здесь и в табл. 2: МФР – множественные факторы риска, АКА – атеросклероз коронарных артерий, АЦА – атеросклероз церебральных артерий, АПА – атеросклероз периферических артерий.

Таблиця 2
Факторы риска у больных, включенных
в исследование в Украине

Показатель	МФР, %	АКА, %	АЦА, %	АПА, %
Курение				
В прошлом	14	32	28	36
В настоящее время	14	18	13	46
Никогда	72	50	59	18
Артериальная гипертензия	79	82	87	67
Сахарный диабет	71	19	24	23
Гиперхолестеринемия	67	66	72	61
Гипертриглицеридемия	50	54	61	41
Абдоминальное ожирение				
Мужчины	33	38	38	25
Женщины	88	74	66	86
Ожирение (ИМТ более 30)				
Мужчины	50	34	28	21
Женщины	50	46	42	29

Анализ терапевтических методов (в исследовании не было каких-либо рекомендаций по лечению) свидетельствует о некоторых отличиях по ведению больных в Украине. Прежде всего, это касается применения статинов. Если в Украине частота применения этой группы препаратов колебалась от 25% (пациенты с атеросклерозом периферических артерий) до 50% (пациенты с множественными факторами риска), то в мире – от 51,4% (Япония) до 83,6% (Северная Америка). Следует отметить, что более низкий процент применения статинов отмечен во всей Восточной Европе (62,3%). Для сравнения в Западной Европе этот показатель составил 75,2%. Наиболее часто во всей группе обследованных больных статины применяли при поражении коронарных артерий – 76,2%, в Украине – значительно реже – 48%. При цереброваскулярных заболеваниях этот показатель составил 56,4% в мире и 33% в Украине. При атеросклерозе периферических артерий – 64,2 и 25%, при множественных факторах риска – 71,6 и 50% соответственно. К

сожалению, следует отметить, что в практическом здравоохранении в Украине блокаторы эндогенного синтеза холестерина применяются еще реже. Как свидетельствуют данные по продаже статинов в стране, постоянно их применяют около 20 тыс. больных, при распространенности сердечно-сосудистых заболеваний – более 50% [2].

Безусловно, на частоту назначения статинов оказывает существенное влияние экономическая ситуация в стране, чем нельзя объяснить недостаточное применение антиагрегационных препаратов, в первую очередь ацетилсалициловой кислоты, доступной по стоимости. Как известно, целесообразность и эффективность применения антиагрегационной терапии доказана при атеросклеротическом поражении независимо от локализации процесса [5, 7, 8, 10, 13]. Особенно это наблюдается при лечении больных с периферическим атеросклерозом. В мире 62,6% больных, страдающих периферическим атеросклерозом, получают ацетилсалициловую кислоту, в Украине – 45%. В целом по группе больных с клиническими проявлениями атеросклероза, включенных в исследование REACH, от 24,7% (при ИБС) до 36% (при ЦВЗ) получают другие антиагрегационные препараты, в первую очередь, тиагопиридины. В Украине – соответственно 11 и 7%. Комбинацию двух антиагрегационных препаратов при наличии клинических проявлений в мире получают от 26,1 до 36,5%, среди обследованных в Украине – менее 7%.

Что касается бета-блокаторов, то их применение в Украине при коронарных и церебральных проявлениях атеросклероза несущественным образом отличается от общей группы. При периферическом атеросклерозе бета-блокаторы в Украине применяют значительно реже – 16% против 42,9% в целом в мире.

Несколько чаще в Украине, как и Восточной Европе, в лечении больных используются нитраты. Возможно, это связано с более широким применением хирургического вмешательства в других странах и меньшей потребностью в препаратах этой группы.

Среди других препаратов обращает на себя внимание широкое использование за рубежом относительно новой группы антигипертензивных препаратов – антагонистов рецепторов ангиотензина II. Наиболее часто препараты этой группы применяют в Японии – 37,7%, в Азии – 31,0%. В Западной Европе сартаны получали 23,8% больных, в то время как в Восточной Европе – только 4,1%. В Украине сартаны при атеросклерозе коронарных артерий применяли у 6% больных, церебральных – у 11%. Более широко в украинской популяции сартаны использовали у больных с множественными факторами риска (у 29%). Вероятно, это связано с превалированием в этой группе больных с сахарным диабетом, для которых эффективность антагонистов рецепторов ангиотензина II, благодаря нефропротекторным эффектам, доказана.

В настоящее время еще не опубликованы результаты первого года наблюдения для общей группы, поэтому провести сравнительную оценку между данными по Украине и всеми больными и проследить отличия не представляется возможным. Но данные по нашей стране есть и на них следует остановиться.

Анализировали следующие конечные точки: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и две комбинированные точки: (сердечно-сосудистая смерть + нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт и сердечно-сосудистая смерть + нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт + госпитализации, обусловленные атеротромботическими осложнениями). Полученные результаты подтверждают, что это были больные из группы высокого риска, так как в течение первого года наблюдения умерли 24 пациента, что составляет 3,4%, а среди пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза – 3,48%. Наиболее часто умирали больные с атеросклеротическим поражением коронарных артерий – 4,28%. При этом при локализации процесса в церебральных сосудах показатель составил 0,68%, а в периферических – 1,85%. В группе пациентов с множественными факторами риска в течение года никто не умер.

Нефатальный инфаркт миокарда в течение года наблюдался у 2,83% пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза. Этот показатель был наиболее высок при ИБС – 3,47%, несколько ниже при атеросклеротическом поражении сосудов нижних конечностей – 1,89%. Тот факт, что на момент включения в исследование эти больные не имели признаков наличия коронарной недостаточности, свидетельствует о необходимости более тщательного обследования и наблюдения за больными с периферическим атеросклерозом. Ведь нередко больные с атеросклеротическим поражением нижних конечностей рассматриваются как потенциально нетяжелые и в отношении их не проявляется должная настороженность.

Нефатальный инсульт в целом по группе отмечен в 0,69% случаев, среди лиц с клиническими признаками церебрального атеросклероза – в 1,35%, коронарного – в 0,65%. В группе больных с периферическим атеросклерозом и множественными факторами риска в течение года нефатальных инсультов не было.

При анализе первой комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть + нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт) следует отметить ее высокое значение как в целом по группе – 6,46%, так и по подгруппам с клиническими проявлениями атеросклеротического процесса. При коронарном атеросклерозе данный показатель составил 7,89%, при церебральном – 2,7%, периферическом – 3,7%.

Вторая комбинированная конечная точка дополнительно включала госпитализации в связи с атеротром-

ботическими событиями: транзиторные ишемические атаки, нестабильная стенокардия, ишемия нижних конечностей. Результаты наблюдения в течение года свидетельствуют о частых госпитализациях больных, особенно при атеросклеротическом поражении сосудов нижних конечностей. В группе больных с периферическим атеросклерозом вторая комбинированная конечная точка составила 38,89%, при коронарном атеросклерозе – 21,43%, церебральном – 20,95%. Достаточно высокой была комбинированная точка и среди больных с множественными факторами риска – 21,43%. Учитывая, что в этой группе не были отмечены более жесткие конечные точки, такие как сердечно-сосудистая смерть или нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, можно утверждать, что каждый 5-й среди пациентов без клинических проявлений атеросклероза, но имеющих серьезные факторы риска в течение года был госпитализирован.

Таким образом, первые результаты исследования REACH свидетельствуют о высоком риске сердечно-сосудистых осложнений у больных с различными клиническими проявлениями атеросклеротического поражения уже в течение первого года наблюдения. Причем достаточно часто осложнения наблюдаются в другом регионе артериального русла, что подтверждает целесообразность рассмотрения атеросклероза как единого процесса, существенным образом не зависящего от первичного клинического проявления. Такой подход обеспечит разработку общих профилактических и медикаментозных рекомендаций для ведения больных с атеросклеротическими проявлениями различной локализации или множественными факторами риска.

Сравнительный анализ терапевтических подходов по лечению больных с высоким риском развития атеротромбоза в Украине и за рубежом позволил выявить некоторые «национальные» особенности: недостаточно широкое применение статинов, особенно невропатологами и сосудистыми хирургами, недооценка целесообразности применения антитромбоцитарной терапии, как ацетилсалициловой кислоты, так и тиаенопиридинов. Меньше половины больных с атеросклерозом сосудов нижних конечностей принимают ацетилсалициловую кислоту. И возможно, именно невыполнение основных стандартов лечения и профилактики атеротромботических осложнений (антитромбоцитарная терапия + статины) явилось причиной столь частых госпитализаций в этой подгруппе больных. Кроме того, в Украине недостаточно широко в лечении больных используются антагонисты рецепторов ангиотензина II, органопротекторные свойства которых доказаны в многоцентровых исследованиях [9, 16].

Сегодня мы можем говорить только о первых результатах, что будет с наблюдаемыми больными в дальнейшем – покажет время, ведь исследование REACH будет продолжаться еще 3 года.

Список літератури

1. Бокарев И.Н., Нечминов Е.Н., Ермолаева О.А. Атеротромбоз и острый коронарный синдром // Клин. медицина. – 2005. – № 2. – С. 4–9.
2. Коваленко В.М., Дорогой А.П. Хвороби системи кровообігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення // Серце і судини. – 2003. – № 2. – С. 4–10.
3. Коваль Е.А. От профилактики ишемической болезни сердца к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: новый взгляд на проблему // Серце і судини. – 2004. – № 1. – С. 12–16.
4. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 1. – С. 8–17.
5. Лишневская В.Ю. Антиагреганты в терапии пациентов с ишемической болезнью сердца // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 1. – С. 98–102.
6. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 22–34.
7. Мишалов В.Г., Селюк В.М. Принципы медикаментозного лечения облитерирующих заболеваний периферических артерий (по материалам международного трансатлантического консенсуса) // Серце і судини. – 2004. – № 1. – С. 24–29.
8. Нетяженко В.З. Гострый коронарный синдром. Діагностичні заходи та алгоритми лікування. – К., 2005. – 153 с.
9. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2004. – 83 с.
10. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. – 2002. – № 324. – P. 71–86.
11. Ardern C.I., Katzmarzuk P.T., Janssen I., Ross R. Discrimination of health risk by combined body mass index and waist circumference // Obes Res. – 2003. – № 11. – P. 135–142.
12. Bentzon J.F., Falk E. Coronary plaques calling for action – Why, where and how many? // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 3 (Suppl. 1). – P. 3–9.
13. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2004. – № 25. – P. 166–181.
14. Deepak I., Bhatt E., Gabriel Steg E. Magnus Ohman et al. International Prevalence, Recognition, and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients With Atherothrombosis // JAMA. – 2006. – Vol. 295, № 2. – P. 180–189.
15. Fox K.A., Cokkinos D.V., Deckert J. et al. The European Network for Acute Coronary Treatment (ENACT) study: a pan-European survey of acute coronary syndromes // Eur. Heart J. – 2004. – № 21. – P. 1440–1449.
16. Schrader J., Luders S., Kulshewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal result of a prospective randomized controlled study (MOSES) // Stroke. – 2005. – № 36. – P. 1218–1226.
17. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. – 2004. – № 364. – P. 937–952.

Перші результати популяційного дослідження хворих з високим ризиком атеротромбозу (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health – REACH) в Україні

В.Й. Целуйко

РЕЗЮМЕ. У роботі наведено попередні результати міжнародного багатоцентрового популяційного дослідження пацієнтів з високим ризиком розвитку атеротромбозу – REACH. У дослідження включено 67 888 пацієнтів, серед яких 600 хворих з України. Результати порівняльної оцінки клінічної характеристики всієї групи хворих та пацієнтів з України свідчать, що найбільш поширеними факторами ризику є артеріальна гіпертензія та гіперхолестеринемія. В Україні дещо частіше, ніж у загальній групі, зустрічається абдомінальний тип ожиріння, особливо серед жінок. Встановлено деякі відмінності щодо терапевтичних підходів до лікування хворих з високим ризиком розвитку атеротромбозу – в нашій державі рідше призначаються статини (у світі – 69,4%, в Україні – менше 50%). Недостатньо використовується і антитромбоцитарна терапія (як ацетилсаліцилова кислота, так і інші антитромбоцитарні препарати або їх комбінація). Особливо це стосується лікування хворих з атеросклерозом периферійних судин. Протягом року серед хворих, які включені в дослідження в Україні, померли 24 пацієнта.

Ключові слова: атеротромбоз, артеріальна гіпертензія.

Preliminary results of population study of patients with high risk of atherothrombosis (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health – REACH) in Ukraine

V.I. Tseluyko

SUMMARY. The preliminary results of international multicenter population study in patients with high risk of atherothrombosis REACH are presented in the article. A total of 67 888 patients were enrolled, including 600 patients from Ukraine. Comparative evaluation of clinical characteristics in the whole patient's group with those from Ukraine shows, that the most prevalent risk factors throughout the world and in our country were arterial hypertension and hypercholesterolemia. Abdominal type of obesity was somewhat more prevalent in Ukraine in comparison with the whole group, especially in women. Some differences are revealed in therapeutic approaches to treatment of patients with high risk of atherothrombosis – statins are prescribed in Ukraine less frequently (in the world – 69.4%, in Ukraine – below than in the half of patients). Antiplatelet therapy is used insufficiently, as to aspirin, other antiplatelet agents and their combinations. This is especially concerned to treatment of atherosclerosis in peripheral arteries. Over year, 24 patients died from those enrolled to the study in Ukraine.

Key words: atherothrombosis, arterial hypertension.

Адрес для переписки:

В.И. Целуйко

61186, Харьков, Салтовское шоссе, 266 г

ГКБ № 8

НОВИНИ

Индекс массы тела косвенно связан со смертностью после операции аорто-коронарного шунтирования.

Установлен характер связи между массой тела и смертностью после операции аорто-коронарного шунтирования.

В течение 6 лет ученые из Медицинского Центра Университета Baylor (Даллас, Техас) наблюдали за 1209 пациентами, перенесшими операцию аорто-коронарного шунтирования (АКШ) в 1998–99 гг. За период наблюдения умерло 196 больных. По данным первичного анализа, определялась выраженная ассоциация между долгосрочной выживаемостью и индексом массы тела (ИМТ): чем выше был ИМТ, тем ниже была смертность. Затем д-р Вагон Нампал и коллеги выполнили стандартизацию по известным предикторам смертности после АКШ. После поправки на возраст, сопутствующий диабет, хроническую обструк-

тивную болезнь легких, почечную недостаточность, фракцию выброса, характер поражения коронарных артерий оказалось, что ассоциация между ИМТ и смертностью через 1 год и 5 лет утратила статистическую достоверность. Как правило, пациенты с большими значениями ИМТ были моложе и имели менее выраженные поражения коронарных артерий, чем больные с низким ИМТ.

Am. J. Cardiol. 2006;98:734-8.

Аспирин и варфарин не повышают частоту скрытых кровотечений после инфаркта.

Прием аспирина и/или варфарина после инфаркта миокарда не повышают частоту скрытых кровотечений.

В проект WARIS-II (Warfarin Aspirin Reinfarction Study) вошли 267 пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), рандомизированно получавших аспирин (160 мг/кг/сут),

либо варфарин (до значений МНО 2,8–4,2), либо сочетание аспирина (75 мг/кг) и варфарина (МНО 2,0–2,5). Спустя 3 месяца оказалось, что частота скрытых кровотечений не зависела от типа терапии: у 19 пациентов (7,1%) скрытая кровь была обнаружена в кале, у 29 (10,9%) – в моче. Более того, при повторном обследовании, спустя 4 года, у всех пациентов уровни гемоглобина и железа были нормальными. Следовательно, ни в одной группе не отмечалось хронической декомпенсированной кровопотери, подчеркивают д-р Mette Hurlen и коллеги (Университетская Клиника Ullevål, Норвегия). По мнению авторов, лишь макроскопически выявляемые кровотечения имеют клиническую значимость на фоне антитромботической терапии, и что скрининг в отношении скрытых кровотечений малоинформативен.

Thromb. Res. 2006;118:433-8.

УДК 616.12-02-055.2

Динаміка профілю ризику серцево-судинних захворювань у жіночій популяції за 25-річний період

О.В. Малацківська*Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, Київ*

РЕЗЮМЕ

З метою дослідження 25-річної динаміки профілю ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) у жіночій популяції проведено епідеміологічне обстеження 977 міських жінок віком 20–64 років. Отримані результати порівняли з даними аналогічного обстеження, проведеного 25 років тому. Виявлено збільшення поширеності більшості факторів ризику (ФР), а саме: недостатньої фізичної активності, дисліпопротеїдемії, куріння; середньопопуляційних значень усіх ліпідних показників та ступеня асоціативності ФР; а також несприятливі зміни щодо поширеності ішемічної хвороби серця (підвищення в 3,4 разу частоти безбольової форми). Результати дослідження свідчать про підвищення загального кумулятивного ризику розвитку ССЗ у жіночій популяції, що не дозволяє очікувати найближчим часом істотних позитивних зрушень у показниках здоров'я жінок.

Ключові слова:

серцево-судинні захворювання, фактори ризику, динаміка, жіноча популяція.

З кінця 60-х років минулого століття смертність від хвороб системи кровообігу в Україні неухильно підвищується. За останнє десятиріччя вона зросла майже на 40% і в структурі загальної смертності жінок складає 72%.

Рівень серцево-судинної захворюваності (ССЗ) і смертності значною мірою залежить від епідеміологічної ситуації в конкретному регіоні, а її неблагополуччя – від наявності та поширеності факторів ризику (ФР). Кількість їх постійно збільшується, але серед 246 відомих світовій літературі чинників основними, практично значущими, є ті, що пояснюють міжпопуляційні відмінності у показниках здоров'я населення: артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпопротеїдемія (ДЛП), куріння (К), надлишкова маса тіла (НМТ) і недостатня фізична активність (НФА).

Донедавна науковці головну увагу приділяли вивченню профілю ризику чоловічих популяцій, але результати досліджень, які виявляють статеві відмінності умов формування серцево-судинної патології, свідчать про те, що дані, отримані в чоловічій популяції, не можуть бути екстрапольовані на жіночу [2].

Вирішенню проблеми високої смертності від хвороб системи кровообігу в Україні сприяють комплексні популяційні дослідження з оцінкою динаміки профілю ризику, які є науковим обґрунтуванням пріоритетів профілактичних заходів не тільки серед чоловіків, а й жінок.

Мета дослідження – аналіз 25-річної динаміки профілю ризику ССЗ в міській жіночій популяції.

Матеріали і методи дослідження

За стандартною епідеміологічною програмою обстежено 977 (респонс 67,4%) жінок віком 20–64 роки, які мешкають в одному з районів м. Києва. Результати співставлено з даними, отриманими після епідеміологічного обстеження аналогічної за віком популяції, що мешкала на тій же території 25 років тому. Під час проведення обох досліджень використовувалися стандартні методи та уніфіковані критерії оцінки, які включали: опитування за анкетною ВООЗ для виявлення типової стенокардії напруження (СН) та інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі; заповнення анкет, що вміщують анамнестичні та соціально-демографічні дані; реєстрацію електрокардіограми

(ЕКГ) у спокої в 12 стандартних відведеннях з подальшою оцінкою за Міннесотським кодом (МК); вимірювання артеріального тиску (АТ); антропометричні дані, визначення вмісту ліпідів у плазмі крові натще; опитування щодо куріння та фізичної активності.

Діагноз ішемічної хвороби серця (ІХС) встановлювали на підставі даних стандартної кардіологічної анкети ВООЗ і характеру змін на ЕКГ у спокої, виділяючи визначену ІХС (певний ІМ за категоріями 1-1, 1-2-7; типову СН за анкетною; безбольову форму (ББФ) за категоріями 4-1,2; 5-1,2 без 3-1,3) і можливу ІХС (можливий ІМ за категоріями МК 1-2-8; 1-3; аритмічна форма – категорії 6-1; 7-1; 8-3; ішемія з гіпертрофією лівого шлуночка – категорії 4-1,2; 5-1,2 з 3-1,3).

Групу осіб з АГ, згідно з критеріями ВООЗ, склали обстежені з рівнем систолічного АТ (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. і/або діастолічного АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст. У групу осіб з НМТ входили жінки з БМІ, що дорівнює $25,0\text{--}29,9$ кг/м²; у групу з ожирінням – жінки з БМІ ≥ 30 кг/м². До групи з ДЛП відносили осіб з рівнем загального холестерину (ХС) ≥ 240 мг/дл і/або рівнем тригліцеридів (ТГ) ≥ 200 мг/дл та/або рівнем ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) < 40 мг/дл. Оптимальним вважали рівень ХС нижче 200 мг/дл; ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – нижче 130 мг/дл; ХС ЛПВЩ – вище 40 мг/дл; ТГ – нижче 150 мг/дл. За гранично підвищений вважали рівень ХС $200\text{--}239$ мг/дл; ХС ЛПНЩ – $130\text{--}159$ мг/дл; ТГ – $150\text{--}199$ мг/дл. Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою: $КА = (ХС - ХС ЛПВЩ) : ХС ЛПВЩ$.

У дослідженні використовували анкету, за допомогою якої виявляли осіб, які курять зараз, курили в минулому та ніколи не курили. Курцями вважали жінок, які щоденно викурюють хоча б одну сигарету. Фізична активність вважалася недостатньою, якщо час роботи сидячи складав 5 год і більше та активне дозвілля взимку і влітку, враховуючи час на ходу до роботи і з роботи, становив менше 10 год на тиждень.

Обробку отриманих даних здійснювали на персональній ЕОМ за допомогою програм по аналізу епідеміологічних даних «Epi-Info», рекомендованих ВООЗ.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані першого і другого обстеження свідчать про те, що найпоширенішим ФР серед жінок в обох випадках є НМТ (рис. 1). За період спостереження відзначено вірогідне зменшення як поширеності (38,6 і 29,5% відповідно), так і частоти ожиріння (31,2 і 23,5% відповідно). Середньопопуляційні значення БМІ також знизились на $1,6$ кг/м² ($p < 0,05$).

Але за наявності зазначених вище позитивних змін поширеність НМТ та ожиріння залишаються високою: у половини жінок (53,0%) маса тіла є надмірною.

Зменшення поширеності НМТ і середньопопуляційних значень БМІ відбулося як за рахунок збільшення

частки осіб з нормальною масою тіла, так і з причини збільшення в 6,5 разу кількості осіб з недостатньою масою тіла (5,4 і 35,0% відповідно) серед жінок віком 20–35 років. На сьогодні існують дані про незалежний від інших факторів та супутніх захворювань вплив недостатньої маси тіла на ризик смерті, у тому числі від ССЗ [3].

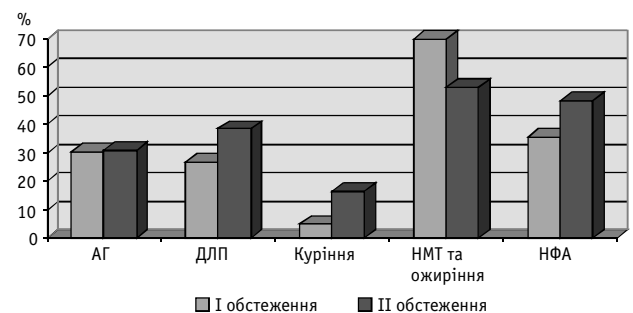


Рис. 1. Динаміка поширеності ФР серед жінок віком 20–64 років

За даними численних наукових досліджень доведено велике значення здорового способу життя, а саме фізичної активності, у зниженні захворюваності і смертності та покращанні прогнозу при ІХС [8, 10]. Аналіз динаміки питомої ваги осіб з НФА свідчить про збільшення кількості жінок, які ведуть малорухомий спосіб життя (35,7 і 48,3% відповідно, $p < 0,05$), причому негативні зміни відзначені в усіх вікових групах.

Дані останнього обстеження демонструють негативні тенденції в динаміці ДЛП, поширеність якої за 25 років зросла в 1,4 разу (від 26,6 до 38,4%; $p < 0,05$) переважно за рахунок суттєвих змін ліпідного профілю у жінок після 55 років. У період менопаузи ДЛП є вагомим ФР розвитку ІХС та АГ [7]. Під час аналізу трендів порушень ліпідного спектра виявлено збільшення частки осіб з ГХС в 1,6 разу (14,2 і 23,1% відповідно, $p < 0,05$), з гіпоальфахолестеринемією – в 2,1 разу (13,7 і 28,9% відповідно, $p < 0,05$), з підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ – у 2 рази (14,6 і 30,9% відповідно, $p < 0,05$) (рис. 2).

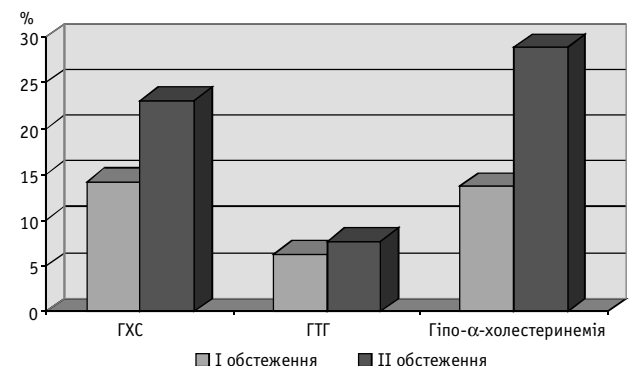


Рис. 2. Динаміка поширеності ліпідних порушень серед жінок віком 20–64 років

Відповідно вірогідно збільшилися середні значення ХС – на 15,9 мг/дл; ТГ – на 14,7 мг/дл; ХС ЛПНЩ – на

23,9 мг/дл та знизився рівень ХС ЛПВЩ – на 11,2 мг/дл. За період спостереження збільшилось на 1,2 ум. од. значення КА – важливого маркера ризику розвитку ІХС. Динаміка поширеності ліпідних порушень в інших країнах має різноспрямований характер – на фоні зниження розповсюдженості ГХС відзначене підвищення частоти ГТГ та гіпоальфахолестеринемії [1, 9].

Поширеність АГ за даними двох досліджень не змінилася (30,4 та 30,8% відповідно), як і розподіл популяції за рівнями нормального АТ: оптимальний – 39,3 і 44,5%; нормальний – 19,6 і 20,5%; високий нормальний – 10,7 і 9,3% відповідно. Позитивним є факт зменшення питомої ваги важкої АГ (III ступеня) в 1,6 разу та збільшення частки м'якої АГ (I ступеня). У динаміці структури різних форм АГ за 25 років відбулося збільшення питомої ваги ізольованої систолічної АГ (14,0 та 22,3% відповідно) та зменшення – ізольованої діастолічної АГ (16,2 та 6,4% відповідно), у той час як частка осіб зі змішаною АГ майже не змінилася (69,8 та 71,3%). Відомо, що саме ізольована систолічна АГ суттєво впливає як на загальну смертність, так і на смертність від ССЗ у чоловіків і жінок [6]. Аналіз трендів середніх значень АТ свідчить про зменшення САТ на 3,0 мм рт. ст. ($p < 0,01$) і ДАТ на 4,0 мм рт. ст. ($p < 0,001$). При тому, що за 25 років у 2 рази збільшилися показники обізнаності хворих про наявність АГ (44,7 і 88,4% відповідно, $p < 0,05$) та охоплення лікуванням (32,0 і 67,1% відповідно, $p < 0,05$), ефективність лікування вірогідно не змінилася (10,6 і 16,6% відповідно, $p > 0,05$).

Поширеність К під час другого обстеження в 3,4 разу більша у порівнянні з першим (4,9 і 16,5% відповідно, $p < 0,05$), що узгоджується з результатами подібного за дизайном проспективного дослідження, виконаного в Естонії [1], проте в популяції жінок Швеції поширеність К знижується [9]. Особливо несприятлива ситуація в групі молодих жінок – кількість осіб, які курять, зросла за 25 років на 35%. На думку деяких авторів, у молодих жінок К має найбільш важливе значення для розвитку ССЗ і часто виявляється у пацієнтів з ІХС за відсутності інших ФР [7]. Як правило, К асоціюється з атерогенними змінами ліпідного профілю, тому і в нашому дослідженні збільшення його поширеності в жіночій популяції корелює з негативною динамікою частоти ДЛП.

Істотних змін у розподілі популяції за кількістю ФР під час другого обстеження не виявлено, але існує негативна тенденція, особливо в молодших вікових групах, до зменшення питомої ваги осіб без ФР (від 14,8 до 11,6%) та збільшення долі осіб з асоціацією трьох та більше чинників (від 22,7 до 28,0%).

За період спостереження вірогідно не змінилася поширеність ІХС (18,2 і 16,3% відповідно, $p > 0,05$), у тому числі ІМ (1,6 і 1,5% відповідно), СН (10,0 і 8,2% відповідно). Але при зменшенні поширеності можливої ІХС (від 6,1 до 3,8%) збільшилася поширеність ББФ (1,1 і 3,7% відпо-

відно). Результати проспективних досліджень показали, що ББФ має більш серйозне прогностичне значення, ніж ішемія, що проявляється ангінозним боєм: відносний ризик смерті у хворих з ББФ більше в 1,2–13,5 разу, а ризик розвитку повторного ІМ – у 2,6–10 разів у порівнянні з хворими з больовою ішемією [4]. Відомо також, що наявність змін ішемічного характеру на ЕКГ у жіночій популяції збільшує відносний ризик смерті від ССЗ протягом 7 років у 10 разів [5].

Отже, результати проспективного спостереження за жіночою популяцією демонструють збільшення поширеності більшості ФР, їхніх середньопопуляційних значень та ступеня асоціативності, а також несприятливі зрушення поширеності деяких форм ІХС (зокрема, ББФ), що свідчить про підвищення загального кумулятивного ризику розвитку ССЗ.

Висновки

1. За період спостереження відзначено такі зміни:
 - вірогідне збільшення поширеності таких ФР, як НФА, ДЛП та К;
 - підвищення середньопопуляційних значень ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, КА і зниження рівня ХС ЛПВЩ;
 - поширеність НМТ та ожиріння зменшилася, проте в 6,5 разу зросла питома вага осіб з недостатньою масою тіла серед молодих жінок;
 - на фоні однакової загальної частоти ІХС та зменшення поширеності можливої ІХС за 25 років збільшилася в 3,4 разу частота ББФ.
2. Поширеність АГ не змінилася і становить 30,8%. Хоча дані двох обстежень демонструють збільшення в 2 рази показників обізнаності хворих про наявність АГ і охоплення лікуванням, ефективність його майже не змінилася (АТ нормалізується у 16,6% жінок з АГ).
3. Отримані результати дослідження 25-річної динаміки профілю ризику жіночої популяції свідчать про наявність несприятливих зрушень та погіршення епідеміологічних умов формування ССЗ, що корелює з напруженою епідеміологічною ситуацією в країні та підвищенням за останні десятиріччя показників ССЗ і смертності.
4. Враховуючи виявлені негативні зміни, важко очікувати найближчим часом істотних позитивних зрушень у показниках здоров'я жінок без широкого впровадження стратегії масової профілактики, спрямованої на виявлення та ефективну корекцію ФР.

Список літератури

1. Абина Е.А., Волож О.И., Солодкая Э.С. и др. Динамика распространенности ишемической болезни сердца и основных факторов риска у населения Таллина 30–54 лет с 1984 по 1994 г. // Кардиология. – 1997. – № 6. – С. 13–18.
2. Буткевич Н.М., Горбаченков А.А. Гормонзаместительная терапия при сердечно-сосудистых заболеваниях.

- ниях у женщин в климактерическом периоде // Рос. кардиол. журн. – 1999. – № 6. – С. 38–45.
3. Гундаров И.А., Матвеева С.В. Недостаточная масса тела как фактор риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний // Терапевт. арх. – 2000. – № 1. – С. 72–74.
 4. Кондратьев В.В., Кокурина Е.В., Бочкарева Е.В. Безболевая ишемия миокарда. Современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты ее развития. I. Распространенность и прогностическая значимость безболевой ишемии миокарда. II. Механизмы формирования безболевой ишемии миокарда // Кардиология. – 1997. – № 1. – С. 72–81; № 2. – С. 90–97.
 5. Никитин Ю.П., Федорова Е.Л., Малиютина С.К. и др. Ишемическая болезнь сердца в женской популяции Новосибирска: результаты 7-летнего проспективного исследования // Кардиология. – 1998. – № 7. – С. 12–15.
 6. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертензия и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 4. – С. 11–15.
 7. Свистов А.С., Галиуллина Р.Х., Обрезан А.Г. Особенности факторов риска ишемической болезни сердца, данных велоэргометрических проб, суточного мониторинга ЭКГ и коронарографии у женщин молодого возраста, перенесших инфаркт миокарда // Кардиология. – 2003. – № 3. – С. 54–58.
 8. Шютт А., Болотова Е.В., Халле М. Роль физической нагрузки во вторичной профилактике ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2005. – № 7. – С. 83–86.
 9. Berg C., Lissner L., Aires N., Lappas G. et al. Trends in blood lipid levels, blood pressure, alcohol and smoking habits from 1985 to 2002: results from INTERGENE and GOT-MONICA // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2005. – Vol. 12. – P. 115–125.
 10. Jolliffe J.A., Rees K., Taylor R.S. et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). The Cochrane Library 2003; Issue 1 (Oxford: Update Software).

Динамика профиля риска сердечно-сосудистых заболеваний в женской популяции за 25-летний период

Е.В. Малацковская

РЕЗЮМЕ. В целях исследования 25-летней динамики профиля риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в женской популяции было проведено эпидемиологическое обследование 977 городских женщин в возрасте 20–64 лет. Полученные результаты сравнивали с данными аналогичного обследования, выполненного 25 лет тому назад. Выявлено увеличение распространенности большинства факторов риска (ФР), а именно: недостаточной физической активности, дислипидемии, курения; среднепопуляционных значений всех липидных показателей и степени ассоциативности ФР; а также неблагоприятные изменения в распространенности ишемической болезни сердца (повышение частоты безболевой формы). Результаты исследования свидетельствуют о повышении общего кумулятивного риска развития ССЗ в женской популяции, что не позволяет ожидать в ближайшее время существенных положительных сдвигов в показателях здоровья женщин.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, динамика, женская популяция.

Dynamics of the cardiovascular disease risk profile in female population during 25 ages

O.V. Malatskivska

SUMMARY. The epidemiological examination of 977 urban women aged 20–64 years was conducted for the study of the 25-year-old dynamics of cardiovascular disease (CVD) risk profile in female population. The finding results were compared with data of similar examination, which was carried out 25 years ago. It was detected increase in prevalence of majority risk factors, namely low physical activity, dislipoproteinemia, smoking, as well as average values of lipid rates and degree of risk factors association, as well as unfavourable changes in prevalence of ischemic heart disease (increase in frequency of painless myocardial ischemia). The results of research showed the increase in total cumulative risk of CVD in female population, therefore it is difficult to expect in the near future of considerable positive changes in women's health rates.

Key words: cardiovascular diseases, risk factors, dynamics, female population.

Адреса для листування:

Олена Валеріївна Малацківська
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України

УДК 616.233-002.2:616.12-008.331.1

Нарушения свойств крови при хроническом бронхите, гипертонической болезни и их сочетании

О.В. Синяченко¹, Ю.М. Гольденберг², В.Н. Костина²¹Донецкий государственный медицинский университет,²Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

РЕЗЮМЕ

При хроническом бронхите и гипертонической болезни нарушаются эритроцитарное, тромбоцитарное и плазменное звенья реологических свойств крови, что усугубляется при их сочетании и зависит от тяжести отдельных клинических признаков заболеваний. Показатели вязкости, вязкоэластичности, релаксации и поверхностного натяжения сыворотки определяются уровнем в крови небелковых азотистых продуктов, липидов и неорганических электролитов, обладающих сурфактантными и поверхностно-инактивными свойствами. У больных хроническим бронхитом в большей степени страдают агрегационные свойства эритроцитов, а у пациентов с гипертонической болезнью – тромбоцитов.

Ключевые слова:

хронический бронхит, гипертоническая болезнь, кровь, реологические свойства.

Распространенность хронического бронхита (ХБ) в Украине среди взрослой популяции достигает 6% [1, 12]. В то же время к неинфекционным эпидемиям современности относится эссенциальная артериальная гипертензия, которая в настоящее время определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертность в нашей стране [5, 9]. В Украине отмечается нарастание численности больных ХБ в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), причем распространенность такой патологии колеблется от 7 до 76% [4, 10].

При ХБ тканевая гипоксия может вызывать нарушения реологических свойств крови (РСК), способствуя расстройствам микроциркуляции, и проявляется развитием гиперагрегации эритроцитов и тромбоцитов, ограничением их подвижности и усилением вязкости крови [2, 3, 6]. Развитие ГБ также протекает с изменениями РСК [5, 9], причем существует тесная связь между степенью гипервязкого синдрома и уровнем артериального давления. При артериальной гипертензии нарушения состава эритроцитарных мембран являются одной из

причин их плохой способности к деформации, а значит и подвижности, что влечет за собой повышение периферического сосудистого сопротивления и уровня артериального давления, к нарушениям центральной и периферической гемодинамики, в частности сосудистой микроциркуляции [7, 13].

Характер изменений агрегации эритроцитов и тромбоцитов при различных вариантах течения ХБ, ГБ и их сочетании требуют дальнейшего изучения, а плазменное звено РСК (вязкость, вязкоэластичность, релаксация, поверхностное натяжение) у такой категории больных вовсе не изучено. Это и стало целью данного исследования.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 103 больных в возрасте от 20 до 74 лет, среди которых было 52,4% мужчин и 47,6% женщин. Возраст мужчин составил $51,9 \pm 1,72$ года, а женщин – $47,8 \pm 1,49$ года. Обследованных пациентов распределили на 3 группы: первую (24 человека) соста-

вили лица с ХБ, вторую (20 человек) – с ГБ, третью – основную (59 человек) – с сочетанием ХБ и ГБ. У всех больных второй и третьей групп ГБ соответствовала II стадии. Таким образом, ХБ страдали 83 больных, а ГБ – 79. Из исследования исключены больные с хронической обструктивной болезнью легких, клинико-манифестной ишемической болезнью сердца и лица с симптоматической артериальной гипертензией.

Длительность ХБ у больных первой группы составляла $12,0 \pm 1,57$ года, а третьей – $12,4 \pm 1,07$ года, продолжительность ГБ во второй и третьей группах – соответственно $15,9 \pm 2,45$ и $8,2 \pm 0,74$ года ($p < 0,001$). На фоне ГБ возраст пациентов с ХБ оказался большим ($p < 0,001$). Отягощенная наследственность по ХБ у больных первой группы установлена в 33,3% наблюдений, а в сочетании с ГБ – в 42,4%; в свою очередь по ГБ у пациентов без ХБ наследственность была отягощена в 70,0% случаев, а на фоне ХБ – в 81,4%.

Всем больным выполняли электрокардиографию (аппарат «ЭКЦП-02 Доникс», Россия), эхокардиографию (аппарат «SIM5000+», Италия) и спирографию (компьютерный комплекс «Кардио+», Украина). Индекс агрегации тромбоцитов (ИАТ) оценивали путем измерения светопропускания в богатой тромбоцитами плазме крови [11]. Агрегацию этих клеток оценивали в ответ на добавление 2 мкмоль/л аденозиндифосфата. Использовали агрегометр «КФК-2» (Россия). Индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) оценивали с помощью реологического анализатора «АКР-2» (Россия) [8]. Вязкость плазмы крови (ВП) определяли на ротационном вискозиметре «Low Shear-30» (Швейцария) в диапазоне скоростей сдвига $1,28-128 \text{ с}^{-1}$. Исследование вязкоэластичности (ВЭ), времени релаксации (ВР) и динамического поверхностного натяжения (ПН) сыворотки крови проведено с помощью методов анализа формы осесимметричных капель (компьютерный тензиореометр «ADSA-Toronto», Канада) и максимального давления в пузырьке (компьютерный адсорбционный тензиометр «MPT2-Lauda», Германия). Результаты представлены в виде тензиограмм – кривых зависимости его от времени существования поверхности (t), на которых компьютер определял точки, соответствующие $t=0,01 \text{ с}$ (ПН1), $t=1 \text{ с}$ (ПН2), $t=100 \text{ с}$ (ПН3) и $t \rightarrow \infty$ (ПН4) [14]. Кроме того, подсчитывали угол наклона (УН) и фазовый угол (ФУ) тензиореограмм. Для определения биохимических показателей сыворотки крови (уровня общего белка, альбумина, отдельных фракций глобулинов и иммуноглобулинов, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов, фосфолипидов, липопротеидов разной плотности, натрия, калия, кальция, хлора, магния, фосфора), являющихся сурфактантами или поверхностно-инактивными веществами, использовали анализаторы «Cone-Progress» (Финляндия), «Cone-Microlit» (Финляндия), «Vitalab-Flexor» (Нидерланды) и «Helena-Process» (Франция). В качестве

контроля обследован 31 практически здоровый человек (11 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 17 до 59 лет.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на компьютере с помощью вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica»). Оценивали средние значения, их ошибки, коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона – Рао, Хи-квадрат и достоверность статистических показателей (p).

Результаты исследования и их обсуждение

У здоровых людей показатели ИАЭ составили $1,29 \pm 0,024$ отн. ед., а ИАТ – $22,4 \pm 0,26\%$. В общей группе больных констатируется увеличение на 20% ИАЭ ($p < 0,001$) и на 17% ИАТ ($p = 0,006$). На состояние эритроцитарно-тромбоцитарного звена РСК оказывали влияние длительность ХБ и ГБ (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,018$), а также тяжесть течения ХБ ($p < 0,001$). Продолжительность ГБ влияла и на ИАЭ ($p = 0,018$), и на ИАТ ($p = 0,008$). ИАЭ зависел от уровня артериального давления ($p = 0,037$) и выраженности бронхиальной патологии ($p < 0,001$), а на показатели ИАТ влиял возраст больных с ХБ ($p = 0,007$).

Необходимо отметить, что тромбоциты являются первыми клетками, реагирующими на изменения сосудистой стенки, а повреждение эндотелия при ХБ и ГБ может создавать условия для накопления пороговых концентраций тромбина. Высвобождение из активированных тромбоцитов биологически активных веществ (фибриногена, серотонина, тромбоцитарного фактора роста, тромбосана A_2) способно запускать процессы агрегации. У такой категории больных гликопротеиновые рецепторы на поверхности активированных тромбоцитов будут связываться с фибриногеном. Гипотетически при ХБ и ГБ может происходить активизация метаболизма арахидоновой кислоты, сопровождаемая выделением вазоконстрикторных простагландинов. По данным А.М. Шиловой и соавторов [13], за счет гиперпродукции тромбосана A_2 усиление агрегации тромбоцитов вносит основной вклад в повышение артериального давления. Остается безусловным установленный нами факт: при своем сочетании ХБ и ГБ усугубляют нарушения эритроцитарно-тромбоцитарного звена РСК.

Регрессионный анализ показал, что ИАЭ прямо связан с длительностью ГБ ($p = 0,002$), параметрами среднего артериального давления ($p = 0,015$) и степенью тяжести ХБ ($p < 0,001$), а ИАТ – с продолжительностью артериальной гипертензии ($p = 0,014$). Значения ИАЭ и ИАТ в группе больных ХБ соответственно составили $1,56 \pm 0,029$ отн. ед. и $25,0 \pm 1,03\%$, при ГБ – $1,37 \pm 0,031$ отн. ед. и $31,6 \pm 2,27\%$, при ХБ с ГБ – $1,61 \pm 0,017$ отн. ед. и $24,9 \pm 0,89\%$. Если у больных с ХБ и ХБ с ГБ оба показателя РСК отличались

от аналогичных значений у здоровых людей (соответственно $p < 0,001$ и $p = 0,007$, $p < 0,001$ и $p = 0,042$), то при изолированной ГБ возрастал лишь ИАТ ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что ИАЭ у пациентов с ХБ и с ХБ на фоне ГБ оказался выше, чем при одной ГБ (соответственно $p < 0,001$), а ИАТ – ниже ($p = 0,008$ и $p = 0,001$). Следовательно, ХБ в большей степени увеличивает агрегацию эритроцитов, а ГБ – тромбоцитов.

Мы не установили влияния рестриктивных и обструктивных изменений функции внешнего дыхания на состояние эритроцитарно-тромбоцитарного звена РСК, причем это касалось и ИАЭ, и ИАТ, а также больных первой и третьей групп. Необходимо отметить, что при ХБ и ХБ с ГБ корреляционные связи ИАЭ и ИАТ отсутствовали, тогда как у обследованных второй группы наблюдалась достоверная прямая корреляция ($p = 0,024$). Наличие артериальной гипертензии у больных с ХБ не оказывало влияния на состояние эритроцитарно-тромбоцитарного звена РСК, тогда как обнаружено четкое воздействие бронхиальной патологии у пациентов с ГБ ($p < 0,001$).

На общее состояние эритроцитарно-тромбоцитарного звена РСК влияли диффузные изменения миокарда ($p = 0,002$). ИАЭ зависел от параметров конечного систолического объема левого желудочка ($p = 0,038$), толщины его задней стенки ($p = 0,019$), его фракции выброса ($p = 0,036$) и размеров левого предсердия ($p = 0,007$). ИАТ при ХБ и ХБ на фоне ГБ зависел от укорочения передне-заднего размера и фракции выброса крови левым желудочком сердца (соответственно $p = 0,005$ и $p = 0,003$, $p = 0,007$ и $p = 0,001$). Кроме того, у больных ХБ без ГБ установлено влияние на выраженность агрегации тромбоцитов размеров аорты ($p = 0,002$). Результаты проведенного дисперсионного анализа позволяют считать, что при ХБ показатели ИАТ $> 28\%$ ($> M + 3m$ больных с ХБ) могут свидетельствовать о наличии снижения сократительной функции миокарда левого желудочка сердца.

ИАЭ и ИАТ среди всех больных не коррелировали с параметрами ВП, ВЭ и динамического ПН сыворотки крови. Между тем ИАЭ прямо соотносился с ВР ($p = 0,047$), причем имело место воздействие как агрегационных особенностей эритроцитов на релаксационные свойства крови ($p = 0,024$), так и наоборот – ВР на ИАЭ ($p = 0,009$). У здоровых людей показатели ВП составляли $1,62 \pm 0,022$ мПа·с, ВЭ – $33,7 \pm 1,13$ мН/м, ВР – $127,8 \pm 3,52$ с, ПН1 – $71,9 \pm 0,10$ мН/м, ПН2 – $68,3 \pm 0,12$ мН/м, ПН3 – $58,2 \pm 0,25$ мН/м, ПН4 – $45,4 \pm 0,85$ мН/м, УН – $17,9 \pm 0,64$ мНм $^{-1}$ с $^{1/2}$, ФУ – $188,9 \pm 13,73$ мНм $^{-1}$ с $^{1/2}$. Установлено влияние ХБ на интегральное состояние плазменного звена РСК ($p = 0,027$). При ХБ на 12% увеличивалась ВП ($p = 0,001$), уменьшались на 74% ВЭ ($p < 0,001$), на 3% – ПН1 ($p < 0,001$), на 7% – ПН2 ($p < 0,001$), на 15% – ПН3 ($p < 0,001$), на 20% – УН ($p = 0,004$), в 4 раза – ФУ ($p < 0,001$). Не выявлено зависимости РСК от пола

больных, длительности ХБ, наличия обструктивных изменений функции внешнего дыхания, но отмечено воздействие рестриктивных нарушений.

ГБ у больных с ХБ вызывала повышение на 33% ВП ($p = 0,028$) и снижение на 20% ВР ($p = 0,015$). Следовательно, артериальная гипертензия усугубляет изменения ВП, присущие ХБ. В зависимости от продолжительности ХБ нарушались РСК ($p = 0,049$), а нарастание тяжести заболевания влекло за собой увеличение ВП ($p = 0,006$). Мы считаем, что при ХБ параметры ВП $> 1,9$ мПа·с ($> M + 3m$ таких больных) отражают тяжелое течение болезни. Об этом свидетельствовал и проведенный регрессионный анализ, согласно которому обнаружена зависимость ВП от степени выраженности ХБ ($p = 0,033$).

Наличие обструктивных и рестриктивных изменений функции дыхания при ХБ оказывало воздействие на показатели межфазной активности сыворотки крови при $t = 100$ с (соответственно $p = 0,020$ и $p = 0,036$). Необходимо отметить, что ПНЗ крови имело обратную корреляционную связь с параметрами объема форсированного выдоха за первую секунду ($p = 0,025$). Установлено воздействие на реологические свойства плазмы крови наличия диффузных изменений миокарда ($p = 0,048$), но не нарушений его возбудимости и электрической проводимости сердца. Подчеркнем, что диффузные изменения миокарда способны существенно влиять только на ВП ($p = 0,003$), причем лишь в группе больных без сопутствующей ГБ. У больных с ХБ на фоне ГБ (третья группа) отмечено воздействие данного электрокардиографического показателя на УН тензиореограмм ($p = 0,004$).

ВП у больных с ХБ без ГБ (первая группа) коррелировала с конечным диастолическим и систолическим размером левого желудочка сердца (соответственно $p = 0,006$), диастолическим и систолическим объемом ($p = 0,005$ и $p = 0,002$) и фракцией выброса ($p = 0,002$), ВЭ – с размерами правого желудочка ($p = 0,004$), ПН2 – с размерами левого предсердия ($p = 0,004$), УН – с конечным систолическим размером левого желудочка ($p = 0,031$). При ХБ на фоне ГБ модуль ВЭ соотносился с систолическим давлением в легочной артерии ($p = 0,007$), ВР и УН – с фракцией выброса (соответственно $p = 0,035$ и $p = 0,034$). Следовательно, диастолическая и систолическая функции левого желудочка сердца тесно связаны с состоянием плазменного звена РСК. Можно считать, что ВЭ крови определяет давление в малом круге кровообращения, а сократительную способность миокарда – ВП (при ХБ) и ВР (при ХБ с ГБ).

Различные добавки к растворам протеинов небелковых азотистых продуктов, липидов и неорганических электролитов существенно изменяют равновесное ПН [14]. Указанные дополнительные компоненты влияют на свойства самого раствора (в том числе сурфактантные), но главным образом на структуру белка, связывая или ионизируя аминокислотные группы, взаимодействуя с

полипептидной цепью, нарушая конформацию молекулы в объеме и поверхностном слое. При очень малых концентрациях ионных поверхностно-активных веществ (в 100 раз меньше, чем протеина) наблюдается повышение межфазной активности смеси, тогда как относительно большие добавки тех же сурфактантов, как правило, снижают показатели межфазной тензиометрии [15]. Такие же сложные процессы определяют ПН смесей протеинов.

Известно, что добавки к воде ионов хлора и кальция (поверхностно-инактивных веществ) повышают ее межфазную активность. Вследствие увеличения концентрации неорганических солей эффект может сказаться в области коротких времен, когда адсорбция протеинов и других сурфактантов относительно невелика. Напротив, в области средних и больших времен «жизни поверхности» в результате так называемого высаливающего действия в отношении неионных поверхностно-активных веществ и известного повышения адсорбционной активности ионных сурфактантов ПН может понизиться. Добавки мочевины повышают межфазное натяжение растворов как в области коротких, так и длинных времен, поскольку ее присутствие приводит к денатурации альбумина в объеме и поверхностном слое.

Нами проведен анализ связей показателей плазменного звена РСК у пациентов с ХБ, ГБ и ХБ на фоне ГБ с параметрами в крови сурфактантов и поверхностно-неактивных веществ (инсурфактантов), которые могут определять динамическое ПН, вязкоэластичные и релаксационные свойства сыворотки. На ВП влияло содержание в крови фосфора ($p=0,036$), на ВЭ – хлора ($p=0,005$), на ВР – кальция ($p<0,001$) и фосфолипидов ($p=0,002$), на равновесную (статическую) межфазную активность – хлора ($p=0,029$), кальция ($p=0,040$), фосфолипидов ($p<0,001$) и креатинина ($p=0,045$).

Установлено, что при ХБ показатели ВЭ сыворотки разнонаправленно коррелировали с уровнем в ней мочевой кислоты ($p=0,025$), триглицеридов ($p=0,013$) и фосфолипидов ($p=0,016$), ВР – с липопротеидами низкой плотности ($p=0,009$) и фосфолипидами ($p=0,003$), ПН2 – с триглицеридами ($p=0,013$) и фосфолипидами ($p=0,019$), ПН3 – с мочевиной ($p=0,020$), ПН4 – с фосфором ($p=0,003$), УН – с триглицеридами ($p<0,001$) и фосфолипидами ($p=0,006$), ФУ – с кальцием ($p=0,025$) и фосфором ($p=0,002$). Следовательно, липидные сурфактанты при ХБ определяют ВЭ, межфазную активность при средних временах существования поверхности и УН тензиореограмм, небелковые азотистые продукты – ВЭ и ПН при длинных временах, а инсурфактантные электролиты – равновесное (статическое) ПН и ФУ тензиореограмм.

У пациентов с ГБ среди липидов лишь содержание в крови триглицеридов прямо коррелировало с УН ($p=0,048$). Такие небелковые азотистые продукты, как мочевина и креатинин, обратно соотносились с ВР (со-

ответственно $p=0,009$ и $p=0,023$) и ФУ ($p=0,039$ и $p=0,004$), а концентрация креатинина, кроме того, оказалась взаимосвязанной с ПН при $t \rightarrow \infty$ ($p=0,017$). Уровень кальциемии коррелировал с ПН1 и ПН2 (соответственно $p=0,041$ и $p=0,012$).

Когда ГБ протекала на фоне ХБ, то параметры ПН1 и ПН2 уже соотносились не с кальцием в крови, а с хлором (соответственно $p<0,001$ и $p=0,001$). Невзирая на наличие артериальной гипертензии, как и у больных с изолированным ХБ, сохранялась корреляция уровня мочевой кислоты и фосфолипидов с ВЭ (соответственно $p=0,028$ и $p=0,042$), фосфолипидов с ВР ($p=0,006$), ПН3 с мочевиной ($p=0,006$). Между тем подчеркнем, что последняя связь, в сравнении с группой больных ХБ, имела противоположную направленность.

Таким образом, при ХБ и ГБ нарушаются эритроцитарное, тромбоцитарное и плазменное звенья РСК, что усугубляется при сочетанной патологии и зависит от наличия и тяжести отдельных клинических признаков заболеваний. Показатели вязкости, вязкоэластичности, релаксации и ПН сыворотки определяются уровнями в крови небелковых азотистых продуктов, липидов и неорганических электролитов, обладающих сурфактантными и поверхностно-инактивными свойствами. У больных с ХБ в большей степени страдают агрегационные свойства эритроцитов, а у пациентов с ГБ – тромбоцитов. Мы полагаем, что представленные данные позволяют раскрыть новые аспекты патогенеза заболеваний, а определение параметров РСК даст возможность прогнозировать течение патологического процесса и надежно контролировать ход терапевтических мероприятий. Результаты исследований диктуют необходимость использования в комплексном лечении больных с сочетанием ХБ и ГБ антиагрегантов (пентоксифиллин, дипиридамол) и полиферментных смесей (вобэнзим, флогэнзим).

Авторы благодарят Фонд фундаментальных исследований Министерства образования и науки Украины за финансовую поддержку при выполнении работы.

Список литературы

1. Бильченко О.С. Роль бактериальной инфекции и применение антибиотиков при обострении хронического бронхита // Врач. практика. – 2003. – № 1. – С. 33–36.
2. Бурдули Н.М., Аксенова И.З. Нарушение агрегации тромбоцитов при хроническом обструктивном бронхите и роль лазеротерапии в их коррекции // Клин. мед. – 2004. – Т. 82, № 8. – С. 34–37.
3. Гуменюк Н.И., Лишневская В.Ю. Влияние ресорбиата на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 3. – С. 38–40.
4. Ковальчук Т.А., Шохова М.А. Эффективность применения антагониста рецепторов ангиотензина II у

- пациентов с профессиональным бронхитом и сопутствующей артериальной гипертензией // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 204–208.
5. Нетяженко В., Барна О. Артеріальна гіпертензія: сучасні погляди на патофізіологію, діагностику, лікування // Ліки України. – 2003. – № 5. – С. 4–9.
 6. Палеев Н.Р., Ильченко В.А. Хронический бронхит // Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р. Палеева. – М.: Медицина, 2000. – С. 375–421.
 7. Палеев Н.Р., Карандашов В.И., Жомов В.А. и др. Реологические свойства крови у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Клин. мед. – 2002. – Т. 80, № 6. – С. 25–27.
 8. Парфенов А.С. Оценка реологических свойств крови с использованием ротационного вискозиметра // Клин. лаб. диагностика. – 1992. – № 3. – С. 43–45.
 9. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии. – К.: Либідь, 2002. – 200 с.
 10. Сиренко Ю. Лечение специальных групп пациентов с артериальной гипертензией // Ліки України. – 2004. – № 6. – С. 7–12.
 11. Созыкин А.В., Ноева Е.А., Балахонова Т.В. и др. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения // Терапевт. арх. – 2000. – Т. 72, № 8. – С. 24–27.
 12. Фещенко Ю.И. Новые подходы в лечении и диагностике хронического обструктивного бронхита // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 1. – С. 5–11.
 13. Шилов А.М., Чубаров М.В., Князева С.А. и др. Биспролол и реологические свойства крови при артериальной гипертензии // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 1. – С. 39–42.
 14. Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B. Dynamic surface tensiometry in medicine. – Amsterdam: Elsevier, 2000. – 373 p.
 15. Wustneck R., Kragel J., Miller R. et al. The adsorption of surface-active complexes between β -casein, β -lactoglobulin and ionic surfactants and their shear rheological behavior // Coll. Surfaces. – 1996. – Vol. 114. – P. 255–265.

Порушення реологічних властивостей крові при хронічному бронхіті, гіпертонічній хворобі та їх поєднанні

О.В. Синяченко, Ю.М. Гольденберг, В.М. Костіна

РЕЗЮМЕ. При хронічному бронхіті та гіпертонічній хворобі порушуються еритроцитарна, тромбоцитарна й плазматичні реологічні властивості крові, що посилюється при їх поєднанні і залежить від тяжкості окремих клінічних ознак захворювань. Показники в'язкості, в'язкоеластичності, релаксації та поверхневого натягу сироватки визначаються рівнем у крові небілкових азотистих продуктів, ліпідів і неорганічних електролітів, що мають сурфактантні та поверхнево-інертні властивості. У хворих на хронічний бронхіт більшою мірою страждають агрегаційні властивості еритроцитів, а у пацієнтів з гіпертонічною хворобою – тромбоцитів.

Ключові слова: хронічний бронхіт, гіпертонічна хвороба, кров, реологічні властивості.

Infringements of rheologic properties of blood at a chronic bronchitis, hypertensive disease and them associated of a pathology

O.V. Sinyachenko, J.M. Goldenberg, V.N. Kostina

SUMMARY. At a chronic bronchitis and hypertensive disease are broken erythrocytes, blood platelets and plasmatic sections of rheologic properties of blood, that is aggravated at associated of a pathology and depends on presence and weight of separate clinical attributes of diseases. The parameters of viscosity, viscosityelastic, relation and superficial tension of whey of blood are defined by levels in blood non-proteins nitrite of products, lipids and non-organic electrolytes, having surfactants and is superficial – non-inactive by properties. At the patients by a chronic bronchitis in greater of a degree suffer aggregation of quality erythrocytes, ay of the patients with hypertensive disease – blood platelets.

Key words: chronic bronchitis, hypertensive disease, blood, rheologic properties.

Адрес для переписки:

Олег Владимирович Синяченко
83003, Донецк, просп. Ильича, 83, кв. 47

УДК 616.12-008.331.1-053.9-08:615.225.2

Влияние небиволола на функциональное состояние эндотелия сосудов кожи и сосудов бульбарной конъюнктивы у пациентов старше 60 лет с гипертонической болезнью

О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, В.П. Чижова, Г.В. Дужак

Институт геронтологии АМН Украины, Киев

РЕЗЮМЕ

Целью настоящего исследования явилось изучение не только антигипертензивного эффекта небиволола, но и определение функционального состояния эндотелия сосудов кожи и сосудов бульбарной конъюнктивы как в исходном состоянии, так и при проведении функциональных проб с использованием различных гуморальных стимулов (адреналин, ацетилхолин) у пациентов пожилого и старческого возраста с гипертонической болезнью (ГБ).

У 24 пациентов с ГБ II стадии старше 60 лет оценивали влияние небиволола на функциональное состояние эндотелия сосудов кожи и бульбарной конъюнктивы. Длительность монотерапии небивололом составила 3 мес. Установлено, что небиволол оказывает выраженный антигипертензивный эффект при отсутствии значительных побочных явлений, обладает хорошей переносимостью. Достижение целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) при монотерапии небивололом наблюдается у 75% больных. При этом отмечена нормализация суточного профиля АД, восстановление нарушенного циркадного ритма. Наряду с нормализацией АД выявлено улучшение функции эндотелия на уровне микроциркуляторного сосудистого звена, снижение повышенной чувствительности сосудистой системы к адреналину, улучшение микроциркуляции, восстановление эндотелийзависимой регуляции периферического кровообращения.

Ключевые слова:

небиволол, гипертоническая болезнь, эндотелиальная функция, адреналин, ацетилхолин.

Согласно данным демографического анализа [9], в экономически развитых странах наблюдается старение населения (увеличение в общей популяции населения людей в возрасте старше 60 лет). По прогнозу к 2020 году количество людей в возрасте старше 60 лет среди общего населения Европы составит 27%.

При этом одной из основных проблем, связанных с процессом старения населения, является высокая распространенность в старшей возрастной группе заболеваний системы кровообращения, в частности гипертонической болезни (ГБ), атеросклероза, ИБС, сердечной недостаточности. По статистическим данным Министерства

здравоохранения, в Украине в 2003 году зарегистрировано свыше 9,8 млн людей с артериальной гипертензией (АГ), что составляет 24,3% взрослого населения. Однако все еще сохраняются определенные расхождения между данными официальной статистики и результатами эпидемиологических исследований, которые показывают, что часть больных с повышенным артериальным давлением (АД) в Украине остается не выявленной. Так, исследования, проведенные Институтом кардиологии им. Н.Д. Стражеско, выявили, что повышенное АД ($>140/90$ мм рт. ст.) имеют почти 44% взрослого населения. Стандартизированный по возрасту показатель распространенности АГ среди трудоспособного населения Украины составляет 34,1%; среди мужчин – 34,7%; среди женщин – 33,4%. Результаты популяционных исследований, проведенных в Киеве, Харькове, Донецке и других крупных городах, а также в сельской местности, свидетельствуют о том, что реальная распространенность АГ значительно выше особенно среди лиц пожилого и старческого возраста [19, 20].

В настоящее время АГ определяется как постоянное повышение АД от 140/90 мм рт. ст. и выше. Такие показатели АД большинство исследователей связывают с ГБ и повышенным риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, атеросклероз, сердечная недостаточность, инсульт) и поэтому лечение считается обязательным вне зависимости от возраста [35, 47]. Показатель АД 140/90 мм рт. ст. является пороговым для начала любого вида лечения. С другой стороны, его достижение при лечении ГБ рассматривается как успех терапии [35].

В настоящее время является абсолютно доказанным, что адекватное лечение ГБ способно значительно снизить вероятность таких осложнений, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность [33, 54] и соответственно существенно улучшить прогноз жизни пациентов пожилого и старческого возраста с ГБ. Требования к современной антигипертензивной терапии предусматривают не только эффективное воздействие на параметры гемодинамики – уровень АД, ЧСС, периферическое сопротивление сосудов, но и тормозящее влияние на процессы структурной перестройки (ремоделирование) сердца и сосудов.

С момента открытия эндотелийзависимого релаксирующего фактора (оксид азота) в 1980 году [30] показана его важная роль не только в регуляции местной и системной гемодинамики [37, 40, 46, 53, 56, 59], реологических, антитромботических свойств крови, но и в регуляции многих других [23, 28, 32, 34, 52] физиологических процессов.

В нормально функционирующем эндотелии постоянно высвобождается NO для поддержания кровеносных сосудов в состоянии дилатации. Основная мишень NO в сосудистой системе – гем растворимой гуанилатциклазы. Активируя гуанилатциклазу, NO увеличивает образова-

ние циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ) в гладкомышечной ткани сосудов. цГМФ является главным внутриклеточным мессенджером в сердечно-сосудистой системе и обуславливает не только расслабление сосудов, но и торможение активности тромбоцитов и макрофагов [25, 55]. Установлено, что при ГБ способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется состояние, определяемое как дисфункция эндотелия [29, 45, 51]. Эти изменения, как показано в исследованиях [38, 43, 49, 57, 62], носят распространенный характер и охватывают всю сосудистую систему. При этом выявляются различные регионарные преобладания таких нарушений, что в значительной степени определяет клиническое течение заболевания.

В выполненных экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что ингибирование NO-синтазы быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной АГ, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения [31, 68]. Вместе с тем, наряду с накопленными фактами о значимости NO в функционировании различных физиологических процессов и, в частности, сердечно-сосудистой системы, еще остается множество нерешенных вопросов о роли NO, механизмах его влияния на формирование и течение ГБ особенно у лиц пожилого и старческого возраста [22, 36, 58]. Более того, существуют различные точки зрения на вопрос первичности эндотелиальной дисфункции при ГБ [41, 70]. По данным некоторых авторов, наблюдаемая при ГБ дисфункция эндотелия является, скорее, следствием заболевания, чем его причиной, представляя преждевременное старение кровеносных сосудов из-за длительного (хронического) воздействия высокого АД [48, 60, 67, 68]. Другие исследователи считают, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации при ГБ является первичным феноменом [21, 63, 64], который во многом связан с генетической наследуемостью.

Большое значение при изучении функционального состояния эндотелия придается верификации эндотелиального ответа на различные стимулы. Поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии, которая характеризует функциональное состояние эндотелия крупных сосудов, изучена достаточно хорошо [38, 42, 68] как при проведении проб с пережатием, так и введением вазоактивных препаратов. Вместе с тем на уровне микроциркуляции она практически не изучена. В этой связи нам представляется, что дальнейшее накопление фактов о роли эндотелиальной дисфункции, значимости регуляторных факторов эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях позволит по-новому оценить возможности антигипертензивной терапии.

Учитывая тот факт, что депрессия синтеза эндотелиального NO, мощного вазодилатирующего и вазопро-

текторного агента, как правило, наблюдающаяся у пациентов с ГБ, вносит вклад в прогрессирование заболевания и ускорение ремоделирования сердечно-сосудистой системы [54], теоретически обоснованным представляется применение воздействий и лекарственных препаратов, стимулирующих синтез NO в эндотелии сосудов. Из этого следует, что эндотелий является новой терапевтической мишенью при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ГБ [27]. В этой связи одним из путей коррекции эндотелиальной дисфункции большой интерес представляет фармакологическая стимуляция эндотелийзависимого высвобождения монооксида азота [50, 61].

В настоящее время β -адреноблокаторы занимают важное место в лечении больных с сердечно-сосудистой патологией и, в частности, пациентов с ГБ [17]. Как известно, благоприятный эффект всех β -адреноблокаторов связан с блокадой β_1 -адренорецепторов. Тогда как побочное действие – вазоконстрикция, бронхоспазм, нарушения липидного и углеводного обмена и другие негативные эффекты связаны с блокадой β_2 -адренорецепторов [24]. Следовательно, чем более выраженным эффектом блокады β_1 – по сравнению с β_2 -адренорецепторов обладает препарат, тем более эффективно удастся осуществлять контроль за АД и меньше наблюдается побочных эффектов. В экспериментальных исследованиях [66] было установлено, что селективность блокады β_1 -адренорецепторов по отношению к β_2 -адренорецепторам у небиволола составляет 293:1 и в 10 раз выше, чем у бисопролола, который ранее считали наиболее селективным β_1 -адреноблокатором.

В связи с изложенным выше особое внимание привлекает «нетипичный» суперселективный β_1 -адреноблокатор – небиволол, который наряду с блокадой β_1 -адренорецепторов способен стимулировать высвобождение из клеток эндотелия оксида азота (NO) сосудистой стенкой [8].

Подтверждением того, что антигипертензивное действие небиволола связано не только с блокадой β_1 -адренорецепторов, но с влиянием на эндотелийзависимое выделение NO, являются выполненные экспериментальные исследования [39]. Было показано, что при введении интраперитонеально спонтанным гипертензивным крысам небиволола в дозе 1,25 мг/кг наблюдалось снижение АД, тогда как другие β -адреноблокаторы (пропранолол, атенолол, пиндолол) не оказывали гипотензивного эффекта. В других исследованиях, выполненных на собаках и свиньях, также было установлено, что введение небиволола приводит к вазодилатации коронарных артерий, что сохранялось после введения вазоконстриктора простагландина $F_{2\alpha}$, но в то же время ингибировалось при предварительном введении блокатора синтеза NO, каким является нитро-L-аргинин.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явилось не только изучение антигипертен-

зивного эффекта небиволола гидрохлорида при лечении пациентов пожилого возраста с ГБ (использовался препарат Небилет фирмы «Berlin-Chemie AG/Menarini Group», который является высокоселективным β_1 -адреноблокатором и, в соответствии с рекомендациями JNC-VI [65], используется в качестве препарата первого ряда при лечении ГБ), но и определение функционального состояния эндотелия, изучение эндотелиального ответа на различные стимулы (адреналин, ацетилхолин) у лиц пожилого и старческого возраста с ГБ под влиянием проведенной терапии. Следует при этом подчеркнуть, что данный аспект проблемы в научной литературе практически не нашел своего отражения.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 24 пациента с ГБ II стадии старше 60 лет.

Однако в ходе исследования у четверых больных в первую неделю титрования при дозе 2,5 мг/сут были зарегистрированы случаи развития побочных реакций (замедление ЧСС менее 55). После отмены препарата через сутки ЧСС регистрировалась 60–80 в 1 мин. Поэтому эти больные не были включены в основную группу наблюдаемых, которым проводилось трехмесячное лечение небивололом. Основная группа состояла из 20 больных.

Средние цифры АД у исследуемых больных составляли: систолическое – $171,7 \pm 10,3$ мм рт. ст., диастолическое – $94,5 \pm 8,5$ мм рт. ст. Средний возраст больных – $71,2 \pm 5,5$ года, продолжительность заболевания – $6,4 \pm 0,5$ года.

Дизайн исследования

Все больные для первичного обследования были госпитализированы в кардиологическое отделение отдела клинической физиологии и патологии внутренних органов Института геронтологии АМН Украины.

Пациентам был проведен ряд специальных исследований с целью исключения симптоматической АГ: анализ анамнестических данных, общеклинические (крови, мочи), биохимические (содержимое электролитов, креатинина, холестерина, глюкозы в крови) и инструментальные методы обследования (ЭКГ, эхоКГ, суточное мониторирование АД, Холтеровское мониторирование ЭКГ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, в частности, почек и надпочечников). При необходимости проводили радиоизотопную ренографию, определение катехоламинов в суточной моче, тиреоидных гормонов сыворотки крови и йод-накопительной функции щитовидной железы.

Всем больным, включенным в исследование, на протяжении 7 дней была отменена антигипертензивная терапия. Через 7 дней, после начальной дозы титрации (2,5 мг) пациентам путем титрования назначали препарат 1 раз в день с целью достижения целевого АД (ниже

140/90 мм рт. ст.). Подбор суточной дозы осуществлялся на основании титрования и показателей суточного мониторирования АД. Максимальная суточная доза составляла 10 мг.

При недостижении целевого АД к терапии добавляли гидрохлоротиазид – 12,5 мг.

Курс монотерапии в условиях стационара проводили на протяжении 3 нед с последующим лечением амбулаторно. Повторное обследование в условиях стационара было проведено через 3 мес терапии небивололом.

В амбулаторных условиях больные регистрировали АД и оценивали свое состояние. Эти результаты заносились в специально разработанную карту долгосрочных наблюдений.

24 часовое мониторирование АД проводили на аппарате Meditech АВРО4 (Венгрия). Соответственно стандартному протоколу происходила активация аппарата каждые 15 мин в дневное время (06.00–22.00) и каждые 30 мин в ночные часы (22.00–06.00). Анализ полученных результатов измерений проводили с применением программного обеспечения аппарата. Для каждого больного по стандартным методикам рассчитывали такие показатели: среднее суточное, среднее дневное и среднее ночное систолическое АД (САД), диастолическое (ДАД), ЧСС, степень ночного снижения САД и ДАД.

Функциональное состояние эндотелия микрососудов кожи в области средней трети внутренней поверхности предплечья исследовали по методике лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), разработанной нашим сотрудником (2001) [7], на двухканальном аппарате BLF-21D «Transonic Systems Inc» (США). Оценивали объемную скорость кожного кровотока (ОСКК) в области средней трети внутренней поверхности предплечья в исходном состоянии, а также после проведения

функциональной пробы с созданием реактивной гиперемии (реактивную гиперемию создавали путем пережатия сосудов плеча на протяжении 3 мин с давлением в манжете на 50 мм рт. ст. выше уровня САД, оценивали максимальную объемную скорость кожного кровотока ($ОСКК_{max}$) после пережатия и время восстановления показателей). Проводилась также проба с внутрикожным введением раствора адреналина (0,1 мл в разведении $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл) в область волярной поверхности предплечья с последующим анализом реакции системы микроциркуляции на гуморальный раздражитель.

Функциональное состояние эндотелия сосудов бульбарной конъюнктивы изучали с применением телевизионной щелевой лампы фирмы «Zeiss» (Германия) с регистрацией изображения на видеомagneтофоне «Panasonic» (Япония) при введении 3% раствора ацетилхолина в конъюнктивальный мешок по методике С.Н. Паливоды [10]. Предлагаемая методика заключается в изучении реакции сосудов бульбарной конъюнктивы на введение в конъюнктивальный мешок 3% раствора ацетилхолина. Реакцию сосудов оценивали через 3 мин после стимуляции эндотелия сосудов. Нормальная эндотелиальная функция автором отмечается при увеличении диаметра артериальных сосудов более чем на 23,3%.

Результаты исследования и их обсуждение

Как уже указывалось выше, настоящее исследование базируется на результатах обследования и 3-месячного лечения 20 больных.

Из табл. 1 видно, что у пациентов пожилого возраста с ГБ, включенных в исследование, исходный уровень среднего САД и ДАД достоверно ($p < 0,05$) превышает аналогичные показатели у здоровых людей.

Под влиянием приема небиволола произошла нормализация суточного профиля АД.

Таблица 1
Динамика показателей суточного мониторирования АД у пациентов с ГБ в процессе лечения небивололом

Показатель	До лечения	После лечения	Достоверность
Среднее суточное САД, мм рт. ст.	171,7±10,3	135,5±6,1	$p < 0,05$
Среднее суточное ДАД, мм рт. ст.	94,5±8,5	81,1±8,2	$p < 0,05$
Среднее дневное САД, мм рт. ст.	177,7±12,1	138,7±7,9	$p < 0,05$
Среднее дневное ДАД, мм рт. ст.	98,3±6,5	88,3±6,9	$p < 0,05$
Среднее ночное САД, мм рт. ст.	160,5±8,3	123,5±9,5	$p < 0,05$
Среднее ночное ДАД, мм рт. ст.	88,4±7,1	77,4±7,1	$p < 0,05$
СНС САД, %	9,7	10,9	$p < 0,05$
СНС ДАД, %	10	12,3	$p < 0,05$
Средняя суточная ЧСС, за 1 мин	71±0,71	63±0,62	$p < 0,05$

СНС САД – степень ночного снижения САД;

СНС ДАД – степень ночного снижения ДАД.

Достижение целевого уровня АД ($<140/90$ мм рт. ст.) при проведении монотерапии небивололом через 3 нед лечения был отмечено у 75% обследованных больных (15 пациентов из 20), которые получали антигипертензивную терапию (см. табл. 1).

Как указывалось выше, у больных, получавших 10 мг небиволола и не достигших при этом целевого уровня АД, к терапии был добавлен гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг/сут. В результате такой комбинированной терапии целевой уровень АД был достигнут еще у 3 пациентов. Таким образом, высокий антигипертензивный эффект в процессе проведенной терапии для всей группы составил 90% (у 18 пациентов из 20).

Сопоставление полученных нами данных с результатами об эффективности антигипертензивной терапии другими β -адреноблокаторами свидетельствует о преимуществе небиволола в отношении достижения целевого уровня АД при лечении пациентов с ГБ. Наряду со снижением АД отмечено улучшение микроциркуляции. Так, через 3 мес терапии в условиях покоя отмечено увеличение показателя ОСКК. До лечения этот показатель составлял $1,1 \pm 0,1$, через 3 мес – $1,3 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Проведенный анализ показал, что увеличение ОСКК связано с нормализацией функции эндотелия [26]. Об этом свидетельствуют полученные результаты при проведении пробы с пережатием сосудов предплечья с последующей оценкой реакции постокклюзионной реактивной гиперемии системы микроциркуляции. После окклюзии максимальные цифры ОСКК составляли: до лечения – $5,30 \pm 1,0$ мл/мин на 100 г ткани, через 3 мес – $5,98 \pm 0,1$ мл/мин на 100 г ткани ($p < 0,05$). При этом отмечено увеличение длительности реакции постокклюзионной реактивной гиперемии с $80,00 \pm 1,22$ с до $108,80 \pm 2,59$ с ($p < 0,05$), что также указывает на увеличение высвобождения NO сосудистой стенкой [39] при пробе с постокклюзионной реактивной гиперемией.

При проведении пробы с внутривенным введением адреналина до лечения у пациентов с ГБ отмечался более выраженный спазм микрососудов (уменьшение объемной скорости кровотока после введения адреналина) по сравнению с результатами после 3 мес лечения (табл. 2). Под влиянием проводимой терапии установлено также уменьшение продолжительности реакции (время восстановления к исходному уровню).

Проведенный расчет разности показателей на фоне максимального вазоспазма в процентном соотношении к

показателю фонового кровотока, показывает, что при пробе с внутривенным введением адреналина у больных ГБ после лечения небивололом уменьшается выраженность вазоконстрикции микроциркуляторного русла. До лечения снижение кожного кровотока на адреналиновую пробу составляло 78%, после лечения – 64% ($p < 0,05$).

Проведенное изучение микроциркуляции бульбарной конъюнктивы в исходе и через 3 мин после стимуляции эндотелия сосудов путем введения в конъюнктивальный мешок 3% раствора ацетилхолина показало следующее. На введение в конъюнктивальный мешок раствора ацетилхолина из 24 пациентов у 3 пациентов развилась парадоксальная вазоспастическая реакция (рис. 1), у 2 – показатели прироста были больше 23,3%. Особо следует выделить, что у 19 пациентов показатели прироста были меньше 23,3% и в среднем составили $11,44 \pm 4,82\%$, что значительно отличалось от нормативных показателей контрольной группы и свидетельствовало о наличии выраженной эндотелиальной дисфункции у пациентов пожилого и старческого возраста с ГБ.

Из рис. 1 видно, что при введении в конъюнктивальный мешок 3% раствора ацетилхолина наблюдается выраженная парадоксальная спастическая реакция меандрически извилистой артериолы на фоне неизмененного диаметра венул и количества функционирующих капилляров бульбарной конъюнктивы.

Учитывая тот факт, что сосуды бульбарной конъюнктивы являются веточками а. carotis interna [18], можно высказать предположение о том, что на уровне крупных церебральных сосудов также имеет место эндотелиальная дисфункция.

Через 3 мес лечения небивололом у обследованных больных был отмечен не только стойкий антигипертензивный эффект под влиянием приема небиволола (см. табл. 1), но и прослеживалось улучшение функции эндотелия микрососудов бульбарной конъюнктивы (рис. 2). Так, при проведении пробы с ацетилхолином не было выявлено развития парадоксальных вазоспастических реакций. Увеличение диаметра артериальных сосудов на введение ацетилхолина более 23,3% отмечено у 4 больных, у 16 – он составил $14,91 \pm 5,39\%$ (по сравнению с $11,44 \pm 4,82\%$ до лечения; $p < 0,05$). Также отмечалось ускорение и гомогенизация капиллярного кровотока, что более детально рассмотрено в наших предыдущих работах [5, 14].

Таблица 2

ОСКК у пациентов старше 60 лет с ГБ при внутривенном введении адреналина в дозе 0,1 мл в разведении $1 \cdot 10^{-6}$ г/мл

Показатель	Исходный уровень	После лечения небивололом	Достоверность
Фоновая ОСКК, мл/мин на 100 г ткани	$1,10 \pm 0,07$	$1,20 \pm 0,61$	$p < 0,05$
ОСКК _{min} на пике реакции, мл/мин на 100 г ткани	$0,24 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,02$	$p < 0,05$
Время восстановления, с	$118,15 \pm 3,19$	$93,95 \pm 1,73$	$p < 0,05$

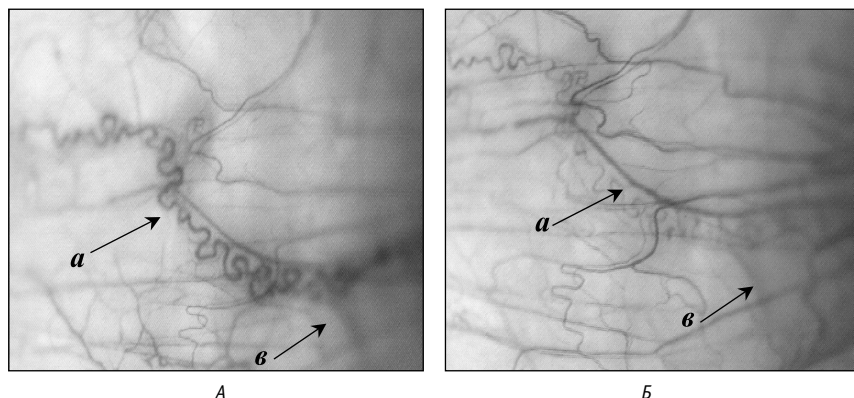


Рис. 1. Характеристика состояния капиллярного кровотока сосудов бульбарной конъюнктивы у больного М., 69 лет, при введении в конъюнктивальный мешок 3% раствора ацетилхолина: А – до введения; Б – через 3 мин после введения; а – артериолы; в – вены.

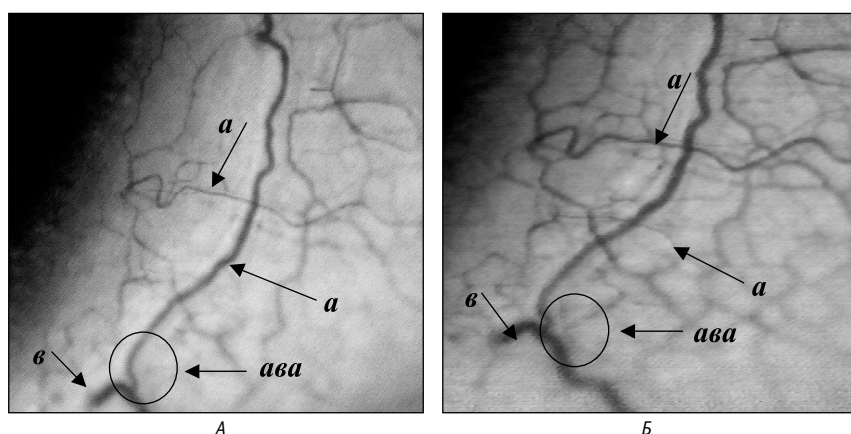


Рис. 2. Состояние микрососудов бульбарной конъюнктивы у больного Ш., 76 лет, при введении в конъюнктивальный мешок 3% раствора ацетилхолина через 3 мес лечения небивололом: А – до введения; Б – через 3 мин после введения; а – артериолы; в – вены; ава – артериоловеноулярный анастомоз.

Из рис. 2 видно, что при введении в конъюнктивальный мешок 3% раствора ацетилхолина через 3 мес лечения небивололом наблюдается выраженная дилатация артериол на фоне неизменного диаметра венул и количества функционирующих капилляров бульбарной конъюнктивы.

Анализ данных литературы и представленных результатов собственных исследований показывает, что у пациентов с ГБ имеет место эндотелиальная дисфункция, которая охватывает всю сосудистую систему, в том числе и микроциркуляторный уровень. При этом выявляется регионарное преобладание таких нарушений, что в значительной степени определяет различные клинические проявления заболевания.

В то же время под влиянием антигипертензивной терапии небивололом наряду с нормализацией АД происходит улучшение функции эндотелия, микроциркуляции. Как известно, микроциркуляция в значительной степени зависит от состояния реологических свойств крови [65, 69]. Выполненные нами ранее исследования

[4–6] показали, что под влиянием небиволола улучшаются показатели, отражающие реологические свойства крови: снижается индекс агрегации и повышается индекс деформируемости эритроцитов. Уменьшается также повышенная агрегационная активность тромбоцитов, как спонтанная, так и индуцированная адренином и АДФ. Такая направленность изменений, на наш взгляд, связана как с непосредственным влиянием препарата, так и за счет улучшения эндотелиальной функции.

В настоящее время считается, что достижение целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у пожилых и старых людей является обязательной целью антигипертензивной терапии при ГБ. При этом нами было показано [5], что при достижении целевого уровня АД под влиянием проводимой терапии небивололом не только не ухудшается состояние мозгового кровотока, а наоборот, улучшается также функциональное состояние эндотелия церебральных сосудов.

Такой характер изменений под влиянием лечения особенно важен потому, что уже при старении развивается снижение церебрального кровообращения, т.е. снижается порог адекватного кровоснабжения головного мозга (рис. 3).

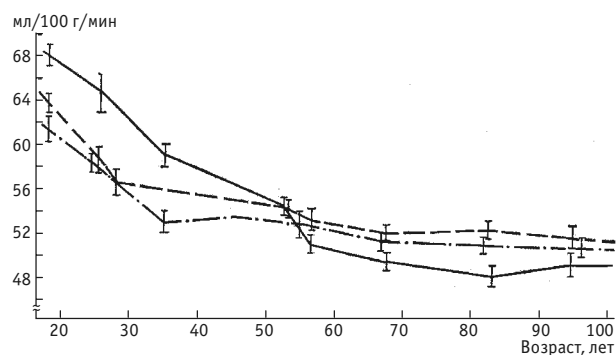


Рис. 3. Регионарное мозговое кровообращение у здоровых людей. Сплошная линия – лобная область; пунктирная – теменная; точка-тире – затылочная область.

В работах, проведенных в Институте геронтологии АМН Украины [1–3, 11, 16], было показано, что с возрастом повышается чувствительность сердечно-сосудистой системы, в частности, сосудов микроциркуляторного звена к катехоламинам и многим другим гумораль-

ным раздражителям. Эта особенность в известной степени определяет развитие вазоконстрикторных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы у людей старших возрастов и является одним из предрасполагающих факторов развития АГ в старости.

При этом выполненные как клинические, так и экспериментальные исследования [12–15, 26] показывают значимость эндотелиальной дисфункции в развитии и становлении ГБ. Это определяется тем, что в настоящее время ключевая роль в регуляции как общего, так и местного кровообращения, тонуса сосудов и других физиологических процессов отводится эндотелию.

При ГБ отмечено нарушение равновесия между вазодилататорами и вазоконстрикторами с преобладанием последних, происходит развитие дисфункции эндотелия, что может явиться одним из факторов, способствующих повышению чувствительности сосудов к гуморальным веществам, в частности к катехоламинам. В то же время в настоящей работе было показано, что терапия небивололом уменьшает вазоконстрикторную реакцию микрососудов кожи при проведении пробы с адреналином. В связи с представленными выше данными такой эффект от приема небиволола – снижение вазоконстрикции при введении адреналина, заслуживает особого внимания при лечении пациентов старших возрастов с ГБ.

Полученные нами в процессе исследования данные позволяют говорить о нарушении эндотелийзависимой вазодилатации, обусловленной, вероятнее всего, снижением синтеза эндотелиальных вазодилататоров и, в частности, такого мощного их представителя, как NO. С одной стороны, это подтверждает данные об отсутствии адекватного синтеза эндотелиальных вазодилататоров в ответ на увеличение концентрации гуморальных вазоактивных веществ, а с другой, может свидетельствовать о повышении чувствительности микрососудов к эндогенным констрикторам – как результат эндотелиальной дисфункции. Эти изменения особенно выражены у больных пожилого и старческого возраста.

Очевиден также и тот факт, что эндотелийзависимые эффекты небиволола связаны не только с блокадой β_1 -адренергических рецепторов, но и с увеличением выработки эндотелийзависимого расслабляющего фактора NO, то есть с прямым воздействием на эндотелий сосудов. Такое заключение вытекает из результатов экспериментальных [26] и клинических исследований [39]. Было показано сосудорасширяющее действие небиволола не только при острой инфузии в плечевую артерию, но также и при длительном приеме в дозе 5 мг, чего не было отмечено после лечения бисопрололом и атенололом.

Обобщение данных литературы и результатов выполненных нами исследований позволяют высказать следующее. Бета-адреноблокатор небиволол, обладая высокой β_1 -адреноселективностью и способностью стимулировать высвобождение NO эндотелием, имеет ряд важных преи-

муществ перед другими β -адреноблокаторами, которые применяются для терапии ГБ.

Следует выделить хорошую переносимость, эффективный контроль АД при отсутствии выраженных побочных эффектов, улучшение эндотелиальной функции, микроциркуляции, отсутствие отрицательного инотропного эффекта, улучшение диастолического расслабления левого желудочка. Препарат практически не влияет на углеводный обмен и липидный состав крови, не развивается нарушение бронхиальной проходимости и поэтому, в отличие от многих других β -адреноблокаторов, небиволол можно назначать пациентам с ГБ и хроническим обструктивным бронхитом. При его отмене не возникает синдром «рикошета».

Выводы

1. У пациентов пожилого и старческого возраста с ГБ отмечается развитие эндотелиальной дисфункции не только на уровне крупных артериальных сосудов, но и на уровне микроциркуляторного звена сосудистого русла, о чем свидетельствуют результаты изучения функционального состояния эндотелия при проведении функциональных проб (снижение ОСКК на пике постокклюзионной реактивной гиперемии, выраженная спастическая реакция кожных капилляров на внутрикожное введение 0,1 мл адреналина, а также незначительная дилатация артериол бульбарной конъюнктивы при введении 3% раствора ацетилхолина).

2. Антигипертензивная монотерапия небивололом у больных пожилого и старческого возраста способствует не только достижению целевого уровня АД, но также улучшению эндотелийзависимой регуляции периферического звена системы кровообращения, что связано с активацией синтеза NO эндотелиального происхождения.

Список литературы

1. Калиновская Е.Г. Возрастные особенности кровообращения почек при физиологическом старении и гипертонической болезни. В кн: Проблемы гериатрии в клинике внутренних болезней. – К., 1965. – С. 195–199.
2. Коркушко О.В., Калиновская Е.Г. и др. Особенности клинического течения гипертонической болезни в пожилом возрасте. В кн: Материалы I закавказской научн. конф. – Тбилиси, 1965. – С. 96–98.
3. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Е.Г. Гериатрия в терапевтической практике. – К.: Здоров'я, 1993. – 820 с.
4. Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Лишневская В.Ю. Морфофункциональное состояние тромбоцитов при старении // Укр. кардиол. журн. – 1998. – № 5. – С. 18–22.
5. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Чижова В.П., Дужак Г.В. Изменения микроциркуляции, функции

- эндотелия и гемореологии под влиянием антигипертензивной терапии небиволола гидрохлоридом у пациентов ГБ II стадии старше 60 лет // Кровообіг та гемостаз. – 2004. – № 2–3. – С. 68–77.
6. Лишневская В.Ю. Сравнительная оценка чувствительности тромбоцитов к адреналину у практически здоровых людей разного возраста // Тез. докл. респ. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов «Современные фундаментальные и прикладные проблемы клиники внутренних болезней». – Харьков, 1997. – С. 59.
7. Лішневська В.Ю., 2002 р. – Пат. 46415А України, МПК 6 А 61 В 5/00, А 61 В 10/00.
8. Мазур Н.А. Небилет (Небиволол): клиническая фармакология и международный опыт применения. – М.: Медицина, 2000. – 52 с.
9. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Ролик Н.Л. Артериальная гипертензия у больных пожилого и старческого возраста: этиология, клиника, диагностика, лечение // Клин. медицина. – 1997. – № 12. – С. 8–14.
10. Палівода С.М., 2001 р. – Пат. 33643 А України, МПК 6А61В5/00, А61В3/00.
11. Саркисов К.Г., Грачев И.Д. Особенности микроциркуляции при старении и артериальной гипертензии // Врачеб. дело. – 1987. – № 8. – С. 14–17.
12. Саркисов К.Г., Коркушко О.В., Ступина А.С. и др. Микроциркуляция и гемореология при старении человека // Пробл. старения и долголетия. – 1998. – Т. 7, № 3. – С. 269–278.
13. Саркисов К.Г., Дужак Г.В. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод оценки состояния кровотока в микрососудах // Матеріали укр. наук. конф. з міжнародною участю «Мікроциркуляція та її вікові зміни». – Київ, 1999. – С. 109–110.
14. Саркисов К.Г., Коркушко О.В., Дужак Г.В., Лишневская В.Ю. Влияние адреналина на кожную микроциркуляцию и реологические свойства крови у людей разного возраста // Мат. укр. наук. конф. з міжнародною участю «Мікроциркуляція та її вікові зміни». – Київ, 1999. – С. 110–111.
15. Саркисов К.Г., Ступина А.С., Коркушко О.В. Структура кожных капилляров при старении человека // Матеріали укр. наук. конф. з міжнародною участю «Мікроциркуляція та її вікові зміни». – Київ, 1999. – С. 108–109.
16. Саркисов К.Г., Ступина А.С., Коркушко О.В., Шапошников В.М., Тарасенко О.Б. Ультраструктурные особенности кровеносных капилляров кожи человека при старении // Вест. дерматологии и венерологии. – 1987. – № 1. – С. 23–29.
17. Сборник материалов Одиннадцатого Европейского Соперания по Гипертензии. – К., 2003. – 14 с.
18. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека: в 4 т. – М.: Медгиз, 1958. – Том II. – 630 с.
19. Смірнова І.П., Горбась І.М., Кваша О.О. Артеріальна гіпертензія: епідеміологія та статистика // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 8 6. – С. 3–8.
20. Смірнова І.П., Свіщенко Є.П., Горбась І.М. Проблема артеріальної гіпертензії в Україні і Національна програма профілактики і лікування // Клін. фармакологія, фізіологія, біохімія. – 1997. – № 2. – С. 70–79.
21. Arnal J.F., Michel J.B., Harrison D.G. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 1995. – Vol. 4(2). – P. 1828.
22. Brown A.A., Hu F.B. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease // Am. J. of Clinical Nutrition. – 2001. – Vol. 73, № 4. – P. 673–686.
23. Brown G.C., Foxwell N., Moncada S. Transcellular regulation of cell respiration by nitric oxide generated by activated macrophages // FEBS Lett. – 1998. – Vol. 439. – P. 321–324.
24. Breeders M.A., Doevendans P.A., Bekkers B.C. et al. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta 2-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 6. – P. 677–684.
25. Busse R., Luckhoff A., Bassenge E. Endotheliumderived relaxing factor inhibits platelet activation // Arch Pharmacol. – 1987. – Vol. 336. – P. 562–566.
26. Cockcroft J.R., Brett S.C., Chen C.H. PL-H. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for L-arginine/NO-dependent mechanism // J. Pharmacol. Exp. Therap. – 1995. – Vol. 274. – P. 1067–1071.
27. Cooke J.P. The endothelium: a new target for therapy // Vase. Med. – 2000. – Vol. 5. – P. 49–53.
28. Drapier J.C., Hibbs J.B. Murine cytotoxic activated macrophages inhibit aconitase in tumor cells // J. Clin. Invest. – 1986. – Vol. 78. – P. 790–797.
29. Faraci F.M., Heistad D.D. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels // Physiol Rev. – 1998. – Vol. 78(1). – P. 5397.
30. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of the arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. – 1980. – Vol. 286. – P. 373–376.
31. Gardiner S.M., Compton A.M., Bennet T. Control of regional blood flow by endotheliumderived nitric oxide // Hypertension. – 1990. – Vol. 15. – P. 486–492.
32. Granger D.L., Lehniger A.L. Sites of inhibition of mitochondrial electron transport in macrophage-injured neoplastic cells // J. Cell. Biol. – 1982. – Vol. 95. – P. 527–535.
33. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.

34. Hibbs J.B., Taintor R.R., Vavrin Z., Rachlin E.M. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1988. – Vol. 157. – P. 87–94.
35. Joint National Committee. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure // *Arch Intern Med.* – 1993. – Vol. 153. – P. 154–83.
36. Kataoka H., Otsuka F., Ogura T., Yamauchi T. The role of nitric oxide and the reninangiotensin system in saltrestricted Dahl rats // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14(3). – P. 27685.
37. Laycock S.K., Vogel T., Forfia P.R. Role of nitric oxide in the control of renal oxygen consumption and the regulation of chemical work in the kidney // *Circ Res.* – 1998. – Vol. 82. – P. 1263–1271.
38. Linder L., Kiowski W., Buhler F.R., Luscher T.F. Indirect evidence for release of endotheliumderived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81. – P. 1762–1767.
39. Linder L., Kłowski W., Buhler F.R., Luscher T.F. Indirect evidence for release of endothelium – derived relaxing factor in human forearm circulation *in vivo*. Blunted response in essential hypertension // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81. – P. 1762–1767.
40. Luscher T.F. Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors // *Am. J. Hypertens.* – 1990. – Vol. 3. – P. 317–330.
41. Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // *Atherosclerosis.* – 1995. – Vol. 118. – P. S81–90.
42. Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // *Atherosclerosis.* – 1995. – Vol. 118, Suppl: S81-90.
43. Lyons D., Webster J., Benjamin N. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intrarterial N^gmonomethyl Larginine in patients with essential hypertension // *J. Hypertens.* – 1994. – Vol. 12. – P. 1047–1053.
44. Marceau M., Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on regional and systematic hemodynamics at rest and during exercise in hypertensive subjects // *Am. J. Hypertens.* – 1998 – Vol. 11. – P. 993–2001.
45. Michel J.B. NO (Nitric oxide) and Cardiovascular Homeostasis // Menarini International Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l. Paris. – 1999.
46. Moncada S., Palmer R.M.J. and Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // *Pharm Rev.* – 1991. – Vol. 43. – P. 109–141.
47. National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on primary prevention of hypertension // *Arch Intern Med.* – 1993. – Vol. 153. – P. 186–206.
48. Noll G., Tschudi M., Nava E., Luscher T.F. Endothelium and high blood pressure // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* – 1997. – Vol. 17(5). – P. 2739.
49. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E., Epstein S.E. Abnormal endotheliumdependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 22–27.
50. Panza J.A. Endothelial dysfunction in essential hypertension // *Clin Cardiol.* – 1997. – Vol. 20 (11 Suppl 2):II2633.
51. Pepine C.J., Celermajer D.S., Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease / University of Florida. – 1998.
52. Radi R., Rodriguez M., Castro L., Telleri R. Inhibition of mitochondrial electron transport by peroxynitrite // *Arch Biochem Biophys.* – 1994. – Vol. 308. – P. 89–95.
53. Raji L. Nitric oxide and the kidney // *Circulation.* – 1993. – Vol. 87. – P. 26–29.
54. Raji L., Hayakawa H. Blood pressure, endothelial dysfunction and target organ injury // *Eur. Heart J.* – 1999. – P. L 44–L 49.
55. Rapoport R.M., Draznin M.B., Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMF-dependent protein phosphorylation // *Nature.* – 1983. – Vol. 306. – P. 174–176.
56. Ress D.D., Palmer R.M.J., Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 1989. – Vol. 86. – P. 3375–3378.
57. Rizzoni D., Porteri E., Castellano M. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure // *Hypertension.* – 1998. – Vol. 31(pt 2). – P. 335–341.
58. Roberts C.K., Vaziri N.D., Wang X.Q. Enhanced NO inactivation and hypertension induced by a highfat, refinedcarbohydrate diet // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 36(3). – P. 4239.
59. Shen W., Xu X., Ochoa M. Role of nitric oxide in the regulation of oxygen consumption in conscious dogs // *Circ Res.* – 1994. – Vol. 75. – P. 1086–1095.
60. Shimokawa H. Endothelial dysfunction in hypertension // *J. Atheroscler Thromb.* – 1998. – Vol. 4(3). – P. 11827.
61. Simon A., Castro A., Kaski J.C. Assessment of endothelial dysfunction and its clinical usefulness // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2001. – Vol. 54(2). – P. 2117.
62. Taddei S., Virdis A., Mattei P., Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of hypertension // *Hypertension.* – 1993. – Vol. 21. – P. 929–933.
63. Taddei S., Salvetti A. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1996. – Vol. 18(34). – P. 32335.
64. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Salvetti A. The role of endothelium in human hypertension // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 1998. – Vol. 7(2). – P. 2039.

65. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, evaluation and treatment of high blood pressure // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157. – P. 2413–2446.
66. Van de Water A. et al. Pharmacologic and hemodynamic profile of Nebivolol, a chemically novel, potent and selective β_1 -adrenergic antagonist // J. Cardiovasc. Phar. – 1988. – Vol. 11. – P. 552–563.
67. Vanhoutte P.M., Boulanger C.M. Endothelium-dependent responses in hypertension // Hypertens Res. – 1995. – Vol. 18(2). – P. 8798.
68. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension // J. Hypertens Suppl. – 1996. – Vol. 14(5). – P. S83-93.
69. Vulpis V. Endothelin, microcirculation and hemorheology // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 1999. – Vol. 21. – P. 273–276.
70. Zwieten V. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation // Blood Press. – 1997. – Vol. 2. – P. 67–70.

Вплив небіволола на функціональний стан ендотелію судин шкіри та судин бульбарної кон'юнктиви у пацієнтів старше 60 років з гіпертонічною хворобою

О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська, В.П. Чижова, Г.В. Дужак

РЕЗЮМЕ. Метою проведеного дослідження з'явилось вивчення не тільки антигіпертензивного ефекту небівололу, але й визначення функціонального стану ендотелію судин шкіри та судин бульбарної кон'юнктиви, а також вивчення відповіді ендотелію на різні стимули (адреналін, ацетилхолін) у пацієнтів похилого та старечого віку з гіпертонічною хворобою (ГХ).

У 24 пацієнтів з ГХ II стадії старше 60 років оцінювали вплив небівололу на стан мікроциркуляції, функціональний стан ендотелію та кисневе постачання тканин, а також показники гемореології.

Через 3 міс спостереження при проведеній терапії поряд з нормалізацією АТ відзначене поліпшення функції ендотелію.

Терапія небівололом сприяє відновленню ендотеліюзалежної регуляції периферичного кровообігу, що пов'язане з активацією NO ендотеліального походження.

Ключові слова: небіволол, гіпертонічна хвороба, ендотеліальна функція, адреналін, ацетилхолін.

Influence of antihypertensive therapy with nebivololi hydrochloridi on endothelium function of the vessels of skin and vessels of a bulbar conjunctiva in hypertensive patients aged 60 years and over

O.V. Korkushko, V.Y. Lishnevskaya, V.P. Chizhova, G.V. Duzhak

SUMMARY. The aim of our study was showed not only effect of antihypertensive drug therapy with nebivololi hydrochloridi but also study endothelial function of the vessels of skin and vessels of a bulbar conjunctiva (with introduction of a solution of an adrenaline intracutaneously – 0.1 ml in dilution 1×10^{-6} g/ml and introduction of a solution of an acethylholyn of 3% on conjunctive in essential hypertension subjects).

Twenty-four hypertensive patients aged 60 years and over with an uncomplicated stage II essential hypertension were included in this study. Their basal blood pressure (BP) levels were: 171.7 ± 10.3 mm Hg (systolic) and 94.5 ± 8.5 mm Hg (diastolic). The average age patients' was 65.5 ± 2.5 and disease duration 6.5 ± 0.3 years. 20 hypertensive patients had antihypertensive therapy with oral dose of nebivolol 10 mg/day. Therapy with nebivolol was associated with significant hypotensive effect. Our finding is that drug does influence favorably on the endothelial function in hypertension patients aged 60 years and over.

Therapy with nebivolol was associated with significant hypotensive effect and endothelium-dependent vascular relaxation in microvessels is increases

Key words: nebivolol, hypertension, endothelial function, adrenaline, acetylcholine.

Адрес для переписки:

Олег Васильевич Коркушко
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67,
Институт геронтологии АМН Украины

УДК 616.12-008.331.1-051:621.039.586[450.20]:616.151.5

Порушення параметрів гемостазу у пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії – ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції у віддалений період

В.З. Нетяженко, Т.В. Козьмик*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ*

РЕЗЮМЕ

Вивчено комплекс показників загального каскаду зсідання крові та параметрів фібринолітичної системи у групі пацієнтів з гіпертонічною хворобою II стадії – ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) у віддалений період аварії. Зроблено висновок про необхідність проведення у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС профілактичних заходів, спрямованих на зниження підвищеного тромбогенного потенціалу.

Ключові слова:

ліквідатори, гіпертонічна хвороба, порушення гемостазу, ознаки гіперкоагуляції.

Аварія на 4-му енергоблоці ЧАЕС є найбільш великою катастрофою в історії ядерної енергетики. Для ліквідації її наслідків було задіяно від 600 000 до 800 000 населення України та сусідніх республік [1]. Медичне спостереження за станом здоров'я осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС (далі «ліквідатори»), свідчить про підвищення захворюваності та смертності в спостережуваній когорті людей за деякими класами захворювань, включаючи серцево-судинні [2]. Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності населення в різних економічно розвинутих країнах світу і обумовлюють 52% усіх випадків смерті серед чоловічого населення в Росії [3]. За даними російських дослідників, чоловіки-ліквідатори у порівнянні з чоловіками неорганізованої популяції достовірно частіше страждають на гіпертонічну хворобу (ГХ) – 64,9% проти 54,7% [4].

Однією з ланок патогенезу атеросклерозу, серцево-судинних захворювань та прискореного старіння є порушення гемостатичної рівноваги організму, підвищення тромбогенного потенціалу крові та її внутрішньосудинного згортання [5]. Тим не менше функціональний стан системи гемостазу у ліквідаторів є маловивченим. Протягом багатьох років основне місце у вивченні артеріальної гіпертензії відводилося дослідженню гемодинаміки. За останні роки ситуація змінилася: з'явилися дані епідеміологічних та експериментальних досліджень, що констатували наявність протромботичних змін у системі гемостазу при ГХ. За даними вітчизняних дослідників [6], у міру перебігу ГХ проявляються та наростають ознаки гіперкоагуляції крові, в основному за рахунок зниження антитромбінової активності та пригнічення фібринолізу. Особливістю перебігу ГХ у досліджуваній групі ліквіда-

торів була наявність у більшості з них кризового перебігу захворювання, за якого наростають ознаки тромбофілії у вигляді гіперкоагуляції крові та пригнічення фібринолізу [6]. Гіпертонічний криз перебігає за наявності в циркулюючій крові великої кількості адреналіну і норадреналіну, які, як відомо, підвищують згортальний і фібринолітичний потенціал крові.

Мета роботи – вивчення порушень гемокоагуляційного гомеостазу в осіб, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС, що страждали на ГХ II стадії у віддалений період аварії, та можливість розробки профілактичних заходів щодо розвитку ускладнень.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження включені чоловіки у віці від 42 до 59 років, які брали участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС у 1986–1987 роках, що страждали на ГХ II стадії, поєднану з ішемічною хворобою серця (ІХС) II функціонального класу. В дослідження не включали осіб з тяжкими хронічними захворюваннями, надлишковою масою тіла, підвищеним рівнем глюкози, холестерину, АЛТ, АСТ та білірубину в крові, а також тих, хто зловживав алкоголем.

Основою для обліку променевих навантажень слугували довідки про отримані дози зовнішнього опромінення за час перебування в зоні аварійних робіт. При цьому дози зовнішнього опромінення знаходились у діапазоні від 11 до 29 Бер.

Показники гемокоагуляційного гомеостазу вивчали у віддалений період – 19–20-й рік після участі у ліквідаційних роботах. На другий день перебування хворого в кардіологічному стаціонарі досліджували венозну кров з ліктьової вени відповідно до умов, що висуваються до коагуляційних досліджень: у ранкові часи до сніданку з мінімальною венозною оклозією, силіконовим шприцем у поліетиленові пробірки, що вміщували 1 об'єм антикоагулянту (3,8% розчин цитрата натрію) та 9 об'ємів крові. Перші 0,5 мл крові через наявність у першій порції великої кількості тканинного тромбопластину не використовували [6–8]. Бідну на тромбоцити плазму отримували після центрифугування цитратної крові протягом 20 хв при швидкості 3000 обертів за хвилину, що є загальноприйнятим для всіх коагулологічних досліджень [7, 8]. Коагуляційний (вторинний) гемостаз вивчали шляхом визначення активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПЧ), тромбінового часу (ТЧ), тобто всіх показників, які охоплювали 3 стадії комплексного каскаду зсідання крові: утворення протромбінази, тромбіну, фібрину. Визначення АЧТЧ, ПЧ, ТЧ проводили за стандартними коагулологічними методиками заснованими на вимірі часу утворення згустка крові при штучному внесенні до плазми факторів зсідання крові [7, 9–11]. Для ТЧ таким фактором був тромбін (у кінцевій концентрації 10 ОД),

для ПТЧ – тромбопластин та кальцію хлорид (0,025 моль/л), для АЧТЧ – еритрофосфатидил-коаліновий реактив та кальцію хлорид (0,025 моль/л). Крім того, визначали рівень фібриногену крові та її фібринолітичний потенціал (за часом лізису еуглобулінового згустка – ЧЕЛ та рівнем плазміногену). Антикоагулянтну активність крові оцінювали за вмістом природних антикоагулянтів антитромбіну III (АТ III) та протейну С. Дослідження проводили за загальноприйнятими коагулологічними методиками [8, 11, 12]. Використовували реактиви фірми «Human» (Німеччина).

Для визначення нормативних показників гемостазу паралельно вивчали зразки бідної на тромбоцити плазми венозної крові 15 практично здорових осіб. Забір крові проводили із ліктьової вени не раніше ніж після 12-годинного голодування із дотриманням усіх вимог, необхідних для забору крові для коагулологічних досліджень [7, 9].

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета інтегрованих програм Microsoft Excel та «Statistica» (статистичний аналіз та обробка даних у середовищі Windows). Для перевірки статистичних гіпотез про рівність середніх значень у двох різних підгрупах використовували t-критерій Стюдента. Достовірними вважали відмінності, ступінь достовірності (p) яких був менше 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

При оцінці загального стану системи зсідання крові було виявлено, що найбільших змін у ліквідаторів зазнав антикоагулянтний потенціал (таблиця). Так, активність одного з основних природних антикоагулянтів – АТ III – складала 81,8% від даних контрольної групи ($p=0,0001$), а вміст протейну С знижувався на 14% у порівнянні з нормою ($p=0,023$). Очевидно, саме ці зміни позначилися на прискоренні ТЧ – одного з основних показників фази утворення фібрину. У нашому дослідженні він виявився на 17,1% нижчим, ніж у контрольній групі ($p=0,006$). Цікаво, що при вищезазначених змінах ані АЧТЧ, ані ПТЧ не скоротились, як того можна було очікувати. Навпаки, ці показники подовжувались, що свідчило про гіпокоагуляцію у фазах протромбіно- та тромбіноутворення. Такі зміни можуть бути ознакою розбалансованості в системі зсідання крові у ліквідаторів та предиктором виникнення у подальшому протромботичної ситуації.

Слід зазначити, що при загальній тенденції до пригнічення фібринолітичного потенціалу (збільшення показника ЧЕЛ та зменшення вмісту плазміногену) нами не було виявлено достовірних змін з боку фібринолітичної системи крові, описаних у ряді раніше проведених робіт [13]. Частково це може бути пояснено тим фактом, що більшість з обстежених ліквідаторів (75,3%) отримували антигіпертензивне лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), одним з ві-

Таблиця

Параметри гемокоагуляційного гомеостазу у ліквідаторів у віддалений період спостереження

Показник	Контрольна група (n=15)	Ліквідатори (n=20)	p
АЧТЧ, с	35,18±4,3	39,9±6,2	0,029*
ПТЧ, с	15,41±0,49	17,74±2,79	0,024*
ТЧ, с	15,13±1,6	12,54±1,3	0,006*
ФГ, г/л	2,91±0,3	3,49±0,7	0,41
ЧЕЛ, хв	197,7±15,04	252,5±97,7	0,11
Плазміноген, %	94,6±10,4	83,0±9,4	0,1
АТ III, %	98,2±5,5	80,3±5,2	0,0001*
Протеїн С, %	97,9±9,6	84,2±6,2	0,023*

домих механізмів дії яких є позитивний вплив на стан судинної стінки та вивільнення судинних активаторів плазміногену [14].

Більшість дослідників описують підвищення рівня фібриногену при ГХ взагалі та у ліквідаторів зокрема [13]. Проте у нашій роботі було виявлено лише тенденцію до підвищення вмісту фібриногену (3,49±0,7 г/л проти 2,91±0,3 г/л у контрольній групі, p=0,41). Не виключено, що цей феномен також можна пояснити прийомом іАПФ [14].

Отже, можна зробити висновок, що участь у ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС призводить у віддалений період (через 19–20 років) до порушень гемокоагуляційного гомеостазу. При цьому основні зміни у ліквідаторів з ГХ відбуваються у протизгортальній системі крові та проявляються виснаженням її антикоагулянтного потенціалу, що слід враховувати при проведенні комплексного лікування цієї категорії хворих з метою профілактики розвитку ускладнень ГХ.

Список літератури

1. Возняк В.Я. Интервью Председателя Госкомчернобыля РФ редакции Бюллетеня «Радиация и риск». Бюллетень «Радиация и риск». – Москва–Обнинск, 1992;2: 9-11.
2. ВОЗ. Медицинские последствия Чернобыльской аварии: Научный отчет. – Женева, 1996; 560.
3. Арабидзе Г.Г. Тактика лечения больных с мягкой артериальной гипертонией. – Рус. мед. журн., 1996; 2: 80.
4. Мартыначак Е.А. Особенности эпидемиологической ситуации в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и ее прогнозных оценок среди ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2002.
5. Бокарев И.Н. Тромбофилические состояния и их клинические аспекты. – Клини. мед., 1991; 8:11-17.
6. Грицюк А.И., Амосова Е.Н., Грицюк И.А. Практическая гемостазиология. – К.: Здоров'я, 1994. – 256 с.
7. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. – М., 1998. – 44 с.
8. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 286 с.
9. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. – Минск: Беларусь, 1991. – 300 с.
10. Платонова Т.Н., Чернышенко Т.М., Горницкая О.В. и др. Комплексная лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови // Лаб. диагностика. – 2000. – № 3. – С. 3–10.
11. Сучасні методи лабораторної діагностики внутрішньосудинного мікрозсідання крові: Метод. рекомендації. – К., 1994. – 22 с.
12. Токар А.В., Макогоненко Е.М., Платонова Т.М., Сушко О.О. Сучасні методи лабораторної діагностики внутрішньосудинного зсідання крові: Метод. рекомендації. – К., 1994. – 22 с.
13. Тлешуков И.К., Балуда М.В. Нарушение гемостатического гомеостаза у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции // Кардиология. – 1998. – № 8. – С. 48–50.
14. Papadakis J.A. et al. Effect of hypertension and its treatment on lipid, lipoprotein (a), fibrinogen, and bilirubin levels in patients referred for dyslipidemia. Am. J. Hypertens 1999; 12: 673-681.

Нарушения параметров гемостаза у пациентов с гипертонической болезнью II стадии – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции в отдаленный период

В.З. Нетяженко, Т.В. Козьмик

РЕЗЮМЕ. Изучен комплекс показателей общего каскада свертывания крови и параметров фибринолитической системы в группе пациентов с гипертонической болезнью II стадии – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) в отдаленный период аварии. Сделан вывод о необходимости проведения у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС профилактических мероприятий, направленных на снижение повышенного тромбогенного потенциала.

Ключевые слова: ликвидаторы, гипертоническая болезнь, нарушения гемостаза, признаки гиперкоагуляции.

Violatin of parameters of gemostasis in patients-likvidators of Chirnobil nuclear exident with hypertention II in remoud term

V.Z. Netyachenko, T.V. Kozmik

SUMMARY. The index of the completed coagulation cascade and the parameters of fibrinolysis in patients with hypertension (those, who were liquidators of consequences of Chernobyl nuclear accident) was researched in complex. The conclusion is made that special measures directed to lowering of elevated thrombogenic potential in the liquidators are necessary.

Key words: Chernobyl, liquidators, hypertension, hemostasis, coagulation, fibrinolysis.

Адреса для листування:

Тамара Вікторівна Козьмик
02091, Київ, вул. Ревуцького, 11 Г, кв. 92

НОВИНИ

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа предотвращают развитие стенозов.

Как показали экспериментальные и клинические исследования, блокаторы рецепторов к ангиотензину могут препятствовать развитию гиперплазии интимы сосудистой стенки. При болезни Кавасаки в коронарных артериях отмечаются аневризматические расширения, в проксимальных и дистальных сегментах которых вследствие гипертрофии интимы артерий развиваются стенозы.

Авторы исследования, представленного на недавно завершившемся Всемирном конгрессе кардиологов, проводившемся в Барселоне (S. Ogasawa и соавторы, Eur. Heart J. 2006, 27(Abstract Suppl), 245), показали, что блокаторы рецепторов к ангиотензину эффективно предотвращают развитие стенозов в коронарных артериях у больных, перенесших острую фазу болезни Кавасаки.

В исследование были включены 88 детей с болезнью Кавасаки в возрасте от 9 месяцев до 8 лет, с аневризматическими расширениями в коронарных артериях. Сорока двум

больным назначался блокатор ангиотензиновых рецепторов (кандесартан в дозе 0,2–0,4 мг/кг веса тела в сутки), остальные были включены в группу контроля. К концу периода наблюдения, составившего 6–12 месяцев, стенозы в коронарных артериях, суживающие внутренний просвет более чем на 75% отмечались у 4,5% больных в основной группе и у 23,3% больных из группы контроля (различия статистически достоверны, $p < 0,05$). При этом никаких побочных действий, связанных с приемом блокаторов ангиотензиновых рецепторов не отмечалось.

УДК 616-12-008.331.1-071-08:616-001.28

Показники добового моніторингу артеріального тиску і толерантність до фізичного навантаження в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи з гіпертонічною хворобою

І.М. Хомазюк, Ж.М. Златогорська

Науковий центр радіаційної медицини АМН України, Київ

РЕЗЮМЕ

Вивчено залежність між показниками добового моніторингу артеріального тиску (АТ) і толерантністю до фізичного навантаження у 123 учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи з гіпертонічною хворобою (ГХ). Встановлено, що при підвищенні середнього добового АТ на 10 мм рт. ст. показники порогового навантаження (W_p), загального обсягу виконаної роботи (ЗОВР) та тривалість навантаження наближалися до даних контролю, приріст на 25 мм рт. ст. супроводжувався їхнім суттєвим зменшенням. За середніми даними подвійного множення (ПМ)/ W_p в обох групах зменшувалася ефективність забезпечення одиниці потужності навантаження. Встановлено обернений кореляційний зв'язок середніх добових значень САТ і ДАТ, індексу часу (ІЧ) САТ і ДАТ за добу, в денний і нічний час, варіабельності (В) САТ за добу і в нічний час з W_p , ЗОВР і прямий – з ПМ/ W_p . Зміни W_p , ЗОВР, тривалості навантаження і реакція серцево-судинної системи на фізичне навантаження були більш значущими у пацієнтів з ГХ та підвищеною В АТ і недостатнім нічним зниженням АТ, ніж при нормальних значеннях В і добового профілю АТ.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, добове моніторингу артеріального тиску, толерантність до фізичного навантаження.

Незважаючи на те, що вивченню фізичної працездатності і толерантності до фізичного навантаження (ТФН) при гіпертонічній хворобі (ГХ) присвячено чимало досліджень, відомості про стан фізичної працездатності в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи (ЛНК) обмежені [1, 5]. Встановлено зниження ТФН, зміни реакцій на навантаження в учасників ЛНК з ГХ [2]. У міру збільшення тривалості ГХ у них закономірно

зменшувалися порогова потужність (W_p) та ефективність енергетичного забезпечення навантаження [6]. При тривалості ГХ 10 років і більше W_p більше ніж у половини хворих була обмежена до 50 Вт. За умов адекватного використання антигіпертензивних засобів і корекції способу життя можливо було відновлення ТФН. Основним фактором обмеження ТФН в учасників ЛНК з ГХ було підвищення АТ до гранично допустимого рівня,

частота його перевищувала 70%. Залежність між змінами показників добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ) і ТФН в учасників ЛНК з ГХ до цього часу залишалася невивченою.

Мета дослідження – визначити залежність між змінами показників ДМАТ і ТФН в учасників ЛНК з ГХ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 123 хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією (АГ), середній вік яких складав $46,5 \pm 0,8$ року. Офісний АТ у них був у межах: систолічний (САТ) – 140–179 мм рт. ст., діастолічний – 90–109 мм рт. ст., середній добовий – перевищував 130/85 мм рт. ст. У дослідження не включали хворих, які перенесли інфаркт міокарда або гостре порушення мозкового кровообігу, з серцевою недостатністю, цукровим діабетом. Усі обстежені були учасниками ЛНК, індивідуальні дози опромінення у них були в межах, для яких не встановлено безпосереднього впливу на стан системи кровообігу.

АТ вимірювали сфінгмоманометром вранці між 8:00 і 10:00 у положенні сидячі на одній і тій самій руці двічі з інтервалом 2 хв. Якщо величини АТ відрізнялися більш ніж на 5 мм рт. ст., повторювали вимірювання і враховували середнє значення результатів послідовних вимірів АТ.

За допомогою апарата АВР-01 («Сольвейг», Україна) проводили ДМАТ. Протокол дослідження включав вимірювання АТ кожні 20 хв у денний (07:00–23:00) і 40 хв – у нічний (23:00–07:00) час. Успішними вважали дослідження з більш ніж 50 якісними вимірюваннями за добу. За допомогою комплексу програм, що супроводжують прилад і відповідають нормативним показникам [8], визначали середній добовий, денний, нічний САТ, ДАТ; варіабельність середнього добового, денного і нічного САТ (В САТ) і ДАТ (В ДАТ), пульсовий АТ (ПАТ); добовий індекс (ДІ), індекс часу АТ (ІЧ АТ), величину і швидкість ранкового підйому АТ.

Згідно з даними середнього добового АТ усіх хворих розподілено на 2 групи. В 1-шу увійшли 36 хворих з підвищенням середнього добового АТ на 10 мм рт. ст. відносно контролю, в 2-гу – на 25 мм рт. ст. За даними ДІ виділені підгрупи хворих з недостатнім і глибоким нічним зниженням АТ. Контрольна група з числа учасників ЛНК без захворювань системи кровообігу включала 30 осіб, середній вік яких складав $45,8 \pm 1,5$ року.

Велоергометрію виконували за допомогою велоергометра і полікардіографа «Біосет-6000». Використовували методику переривчастого ступінчасто-зростаючого навантаження при швидкості педалювання 60 об/хв. У вихідному стані, на 2-й і 4-й хвилині навантаження, а також після кожного етапу навантаження контролювали ЕКГ протягом 1 хв у 12 загальноприйнятих відведеннях та АТ. Впродовж обстеження моніторували ЕКГ у відведеннях V_2 і V_5 . Оцінювали W_p фізичного навантаження, об'єм і тривалість виконаної роботи, причину припинення на-

вантаження, пороговий АТ, ЧСС, подвійне множення (ПМ), коефіцієнт ПМ/ W_p .

Результати дослідження аналізували на основі обробки цифрових даних на персональній ЕОМ після створення бази даних у системі Microsoft Excel. Оцінювали середнє значення (M), стандартне відхилення (σ), помилку середнього (m) [3]. Для перевірки статистичних гіпотез про рівність середніх значень показника в двох різних підгрупах використовували t -критерій Стюдента. За допомогою кореляційного аналізу оцінювали взаємозв'язок показників, що вивчалися.

Результати дослідження та їх обговорення

Як показали результати проведених нами досліджень, у хворих 1-ї групи ТФН залишалася на достатньо високому рівні (табл. 1). W_p у них лише на 5,9 Вт ($p > 0,05$) була меншою відносно контролю і відповідала 97,3% належного субмаксимального навантаження. Більш значне зниження W_p виявлено у хворих 2-ї групи, у яких зниження W_p складало 24,2 Вт відносно даних у хворих 1-ї групи і 30,1 Вт – контролю.

Загальний обсяг виконаної роботи (ЗОВР) у хворих 1-ї групи був майже на одному рівні з даними в контролі ($p > 0,05$). Зменшення ЗОВР у хворих 2-ї групи становило 18 кДж ($p < 0,05$) порівняно з даними 1-ї групи і контролю – 16,1 кДж ($p < 0,05$).

У 80,6% хворих 1-ї групи W_p складала 100–150 Вт, у середньому 137,9 Вт. З них у 69,4% W_p і ЗОВР досягали належних значень із урахуванням віку і маси тіла. У половини з них велоергометричне навантаження припиняли через досягнення субмаксимальної ЧСС, тривалість його досягла 10–16 хв. У 50% цих хворих виконання навантаження було обмежено зростанням АТ до критичного рівня, переважно в поєднанні з виникненням неприємних суб'єктивних відчуттів.

На відміну від цих даних у хворих 2-ї групи W_p не перевищувала 125 Вт, а в 11,4% випадків була зменшена до 50 Вт. Належний рівень W_p і ЗОВР відзначено у 37,1% цих хворих. Підвищення САТ до 225 мм рт. ст. і (або) ДАТ до 120 мм рт. ст. і більше лімітувало виконання навантаження в 54% випадків. При АТ нижче критичного рівня причиною припинення навантаження були головний біль та слабкість. Навантаження на рівні 75–125 Вт супроводжувалося підвищенням САТ до 200–220 мм рт. ст., тобто майже до критичного рівня.

Реакція АТ на навантаження в учасників ЛНК з ГХ характеризувалася більш значним підвищенням АТ відносно контролю ($p < 0,05$). Враховуючи, що рівень індивідуальних значень W_p у пацієнтів з ГХ коливається в досить широких межах, його забезпечення оцінено при стандартному навантаженні 50 Вт. Вибір такого рівня стандартного навантаження обумовлений тим, що він характерний для більшості виробничих і побутових процесів. Розходження в прирості САТ 50 Вт між групами

Таблиця 1

Зміни ТФН в учасників ЛНК з ГХ залежно від рівня середнього добового АТ (М±m)

Показник	1-ша група (n=36)	2-га група (n=87)	Контроль
САТ середній добовий, мм рт. ст.	129,0±1,4 ^к	143,9±1,2 ^{*,к}	118,0±1,3
ДАТ середній добовий, мм рт. ст.	82,6±0,8 ^к	91,0±0,8 ^{*,к}	73,8±1,1
ПАТ середній добовий, мм рт. ст.	46,5±0,5	53,1±1,1 ^{*,к}	43,5±1,3
Wп, Вт	137,9±3,1	113,7±2,6 ^{*,к}	143,8±3,2
Wн, Вт	141,7±1,7	138,5±1,5	144,9±3,2
% до Wн	97,3	82,1	99,2
ЗОВР, кДж	66,9±2,5	48,9±1,7 ^{*,к}	65,0±3,3
Тривалість навантаження, хв	11,6±0,3	9,5±0,2 ^{*,к}	11,4±0,3
ЧСС до навантаження, хв ⁻¹	79,4±1,2	77,1±1,1	78,6±1,9
ЧСС 50 Вт, хв ⁻¹	98,2±2,3	100,7±1,5	99,9±1,5
ΔЧСС (50), хв ⁻¹	18,8±1,7	23,6±1,0	21,3±1,1
ЧСС порогова, хв ⁻¹	142,4±1,5 ^к	137,7±1,3 ^{*,к}	150,9±2,0
САТ до навантаження, мм рт. ст.	132,6±1,7 ^к	149,3±1,2 ^{*,к}	121,9±1,3
САТ 50 Вт, мм рт. ст.	158,4±1,7 ^к	182,6±1,6 ^{*,к}	149,4±1,3
ΔСАТ (50), мм рт. ст.	25,8±1,7	33,3±1,6	27,5±1,9
САТ пороговий, мм рт. ст.	202,6±2,2 ^к	221,5±0,8 ^{*,к}	185,6±3,2
ДАТ до навантаження, мм рт. ст.	89,7±0,7	98,0±0,6 ^{*,к}	79,1±1,3
ДАТ пороговий, мм рт. ст.	91,6±1,1	103,0±0,5 ^{*,к}	80,9±1,9
ХРС, хв ⁻¹	63±1,2 ^к	60,6±1,3 ^{*,к}	72,3±1,9
ІРС, мм рт. ст.	70±2,0 ^к	72,2±1,7 ^{*,к}	63,7±2,2
ПМ порогове, ум. од.	288,5±3,6	305,3±2,8 ^{*,к}	281,5±5,2
ПМ/Wп, ум. од.	2,09±0,07	2,69±0,2 ^{*,к}	1,96±0,1

Примітки: * – різниця з ГХ I (p<0,05); к – різниця з контролем (p<0,05).

склали в середньому 7,5 мм рт. ст. (p>0,05). У хворих 2-ї групи приріст САТ на рівні Wп складав 72,2 мм рт. ст., на кожний 1 Вт навантаження – 1,95 мм рт. ст. проти 63,7 мм рт. ст. і 1,29 мм рт. ст. в контролі. Зміни ДАТ у хворих 1-ї групи при навантаженні відносно до даних у контролі були несуттєвими. В 47,2% випадків ДАТ пороговий не перевищував 100 мм рт. ст. На відміну від цих даних, у хворих 2-ї групи реєстрували зростання ДАТ на рівні Wп. Підвищення його до 120 мм рт. ст. і більше встановлено у 27,3% хворих. У таких випадках Wп не перевищувала 50–75 Вт.

Хронотропний резерв серця (ХРС) в учасників ЛНК з ГХ виявився меншим, ніж в контролі на 9,3 хв⁻¹ (12,9%) у 1-ї і 11,7 хв⁻¹ (16,2%) – у 2-ї групі. При цьому приріст ЧСС на 1 Вт навантаження у хворих 2-ї групи був збільшений на 13,2%.

Потреба міокарда в кисні при навантаженні у хворих 1-ї групи зростала на рівні Wп на 7 ум. од. (p>0,05), відношення ПМ/Wп – на 0,15 ум. од. Величина ПМ на рівні

Wп у хворих 2-ї групи перевищувала на 16,8 ум. од. дані у хворих 1-ї групи (p<0,05) і на 23,8 ум. од. – контролю (p<0,05). Індекс ПМ/Wп у них зростав на 6,2 і 27,1% відповідно (p<0,05).

Результати аналізу ТФН в учасників ЛНК з ГХ з підвищеною В АТ представлено в табл. 2. У хворих з підвищеною В АТ встановлено зниження Wп на 19,7 Вт порівняно з особами з нормальною В АТ (p<0,05). Wп у них була меншою від належної на 24,2 Вт при даних у хворих з нормальною В АТ – 8,9 Вт. ЗОВР у хворих з підвищеною В АТ також був нижче на 12,6 кДж, ніж у хворих з нормальною В АТ (p<0,05), а тривалість навантаження – на 1,5 хв (p<0,05).

У хворих з підвищеною В АТ САТ і ДАТ до навантаження були вищими відповідно на 8,6 і 5,0 мм рт. ст., ніж у хворих з нормальною В АТ (p<0,05). Приріст САТ на навантаження 50 Вт у хворих з підвищеною В АТ був більшим на 5,1 мм рт. ст. (p<0,05), ніж у хворих з нормальною В АТ, а ЧСС перевищувала на 3,8 хв⁻¹ (p<0,05). На

Таблиця 2
ТФН в учасників ЛНК з ГХ і підвищеною В АТ (M±m)

Показник	В АТ в нормі (n=37)	В АТ підвищена (n=86)
Wп, Вт	135,8±3,2	116,1±2,6 *
Wн, Вт	144,7±3,0	140,3±3,0
% до Wн	93,9±1,5	82,7±1,6 *
ЗОВР, кДж	62,7±2,8	50,1±2,1 *
Тривалість навантаження, хв	11,1±0,3	9,6±0,2 *
ЧСС до навантаження, хв ⁻¹	75,6±2,6	81,3±2,3
ЧСС 50 Вт, хв ⁻¹	97,5±2,8	99,4±2,0
ΔЧСС (50), хв ⁻¹	21,9±1,6	18,1±1,1 *
ЧСС порогова, хв ⁻¹	140,1±1,6	134,5±1,8 *
САТ до навантаження, мм рт. ст.	134,8±2,5	143,4±1,7 *
САТ 50 Вт, мм рт. ст.	162,9±2,9	176,6±2,3 *
ΔСАТ (50), мм рт. ст.	28,1±1,5	33,2±1,5*
САТ пороговий, мм рт. ст.	201,4±2,9	219,5±1,9 *
ДАТ до навантаження, мм рт. ст.	91,1±1,2	96,1±0,8 *
ДАТ пороговий, мм рт. ст.	92,1±1,7	104,4±1,7 *
ХРС, хв ⁻¹	64,5±4,6	53,2±1,9*
ІРС, мм рт. ст.	66,6±2,9	76,1±1,8 *
ПМ порогове, ум. од.	282,1±3,8	295,2±3,2 *
ПМ/Wп, ум. од.	2,08±0,09	2,54±0,1 *

Примітки: * – різниця з даними при нормальній В АТ (p<0,05).

рівні Wп приріст САТ у хворих з підвищеною В АТ був більше на 9,5 мм рт. ст. (p<0,05) порівняно з хворими з нормальною В АТ. Незважаючи на те, що Wп у них була меншою на 20 Вт, приріст САТ на 1 Вт був більшим (p<0,05).

При підвищенні В АТ спостерігався приріст потреби міокарда у кисні, порівняно з даними при нормальній В АТ, на 13,1 ум. од. (p<0,05). Витрати енергії на 1 Вт виконаної роботи у хворих з підвищеною В АТ по відношенню до таких з нормальною В АТ був більшим на 0,46 ум. од. (p<0,05).

Враховуючи наведені дані, факт підвищення В АТ в умовах професійної діяльності з високим психоментальним навантаженням [9] привертає увагу як чинник, що може обмежувати ТФН.

Результати кореляційного аналізу показників ДМАТ і фізичної працездатності в обстежених хворих представлено в табл. 3.

Як видно з наведених даних, простежувався достовірний обернений кореляційний зв'язок середніх значень САТ і ДАТ, ІЧ САТ і ДАТ за добу, в денний і нічний час, В САТ за добу і в нічний час з Wп, ЗОВР і прямий – з відношенням ПМ до Wп.

Таблиця 3
Коефіцієнти кореляції між показниками ДМАТ і фізичної працездатності в учасників ЛНК з ГХ (n=123)

Показник	Wп	ЗОВР	ПМ/ Wп
САТ середній: добовий	-0,42 ***	-0,39 ***	0,36 ***
денний	-0,43 ***	-0,41 ***	0,39 ***
нічний	-0,32 ***	-0,3 ***	0,25 **
ДАТ середній: добовий	-0,31 ***	-0,3 ***	0,33 ***
денний	-0,32 ***	-0,31 ***	0,35 ***
нічний	-0,3 ***	-0,28 **	0,24 **
ІЧ САТ, %: добовий	-0,44 ***	-0,41 ***	0,4 ***
денний	-0,44 ***	-0,43 ***	0,42 ***
нічний	-0,35 ***	-0,3 ***	0,30 ***
ІЧ ДАТ, %: добовий	-0,39 ***	-0,32 ***	0,34 ***
денний	-0,34 ***	-0,33 ***	0,37 ***
нічний	-0,28 **	-0,25 **	0,22 **
В САТ: добова	-0,23 **	-0,2 *	0,22 *
денна	-0,12	-0,06	0,05
нічна	-0,2 *	-0,22 *	0,14
В ДАТ: добова	-0,13	-0,12	0,13
денна	-0,1	-0,08	0,07
нічна	-0,16	-0,16	0,1

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Аналіз змін показників ТФН залежно від добового профілю АТ в учасників ЛНК з ГХ представлено в табл. 4.

Wп у пацієнтів з ГХ при недостатньому нічному зниженні АТ була меншою на 11,7 Вт, а при глибокому – на 13,6 Вт (p<0,05) порівняно з аналогічними даними у хворих з нормальним добовим профілем АТ.

Різниця Wп відносно Wн у хворих з недостатнім нічним зниженням АТ досягла 22,5 Вт і глибоким – 25,5 Вт (p<0,05), а в осіб з нормальним добовим профілем АТ складала 8,7 Вт. ЗОВР у хворих з нормальним добовим профілем АТ також був вище в середньому на 10 кДж, а тривалість навантаження – майже на 2 хв порівняно з показником у інших хворих (p<0,05).

Приріст САТ на стандартне фізичне навантаження збільшувався у хворих з недостатнім нічним зниженням АТ на 3,8 мм рт. ст., глибоким – на 6 мм рт. ст. відносно таких даних у хворих з нормальним добовим профілем АТ (p<0,05), а приріст ЧСС зменшувався на 1,4 і 2,9 хв⁻¹ відповідно (p>0,05).

ХРС у хворих з недостатнім нічним зниженням АТ зменшувався на 11,7 хв⁻¹, а з глибоким – на 12,5 хв⁻¹ (p<0,05). Зміни ПМ порогового свідчили, що у хворих з порушенням добовим профілем потреба міокарда у кисні вірогідно зростала. Витрати на 1 Вт при глибокому нічному зниженні АТ зростали на 0,32 ум. од. (12,9%) порівняно з такими у хворих з нормальним добовим профілем АТ.

Серед можливих механізмів суттєво меншого приросту ЧСС при фізичному навантаженні у пацієнтів з ГХ і недостатнім нічним зниженням АТ у порівнянні з аналогічними даними у хворих з нормальним добовим профілем можна розглядати [7] порушення у них вегета-

Таблиця 4

Добовий профіль АТ і ТФН в учасників ЛНК (М±m)

Показник	Добовий профіль, %		
	«Dipper» (n=81)	«Non-dipper» (n=26)	«Hyper-dipper» (n=12)
Wп, Вт	131,1±2,3	119,4±2,9 *	117,5±3,0 *
Wн, Вт	139,8±1,8	141,9±2,5	143,0±3,3
% до Wн	93,8±1,9	84,1±2,3 *	82,1±3,0 *
ЗОВР, кДж	60,9±1,9	50,5±2,9 *	48,5±2,1 *
Тривалість навантаження, хв	11±0,2	9,7±0,3 *	9,3±0,8 *
ЧСС до навантаження, хв ⁻¹	76,8±2,2	82±3,6	81,3±3,3
ЧСС 50 Вт, хв ⁻¹	95,4±1,7	99,2±3,1	97,0±2,2
ΔЧСС (50), хв ⁻¹	18,6±1,8	17,2±1,6	15,7±1,4
ЧСС порогова, хв ⁻¹	140,4±1,4	33,9±2,6*	132,4±3,2*
САТ до навантаження, мм рт. ст.	136,2±2,6	140,8±3,8	142,3±2,8
САТ 50 Вт, мм рт. ст.	166,9±1,6	175,3±3,2*	179±2,8*
ΔСАТ (50), мм рт. ст.	30,7±1,3	34,5±1,3*	36,7±2,8*
САТ пороговий, мм рт. ст.	202,5±1,6	218,4±2,9*	219,6±3,1*
ДАТ до навантаження, мм рт. ст.	93,5±0,7	96,4±1,7	98,5±1,7
ДАТ пороговий, мм рт. ст.	93,2±2,7	100,6±2,4*	105±2,6*
ХРС, хв ⁻¹	63,6±1,3	51,9±2,8*	51,1±3,2*
ІРС, мм рт. ст.	66,3±1,5	77,6±2,5*	77,3±3,4*
ПМ порогове, ум. од.	284,3±3,8	292,4±3,0*	290,8±3,4*
ПМ/Wп, ум. од.	2,16±0,05	2,45±0,1*	2,48±0,1*

Примітка: * – різниця з даними при нормальному добовому профілі АТ («Dipper»), $p < 0,05$.

тивної регуляції серцево-судинної діяльності, перш за все при підвищенні до неї вимог. Дані, отримані при співставленні добового профілю з ВСР [4], свідчать, що при несуттєвій різниці у стані спокою між показниками ВСР у хворих з нормальним добовим профілем АТ і недостатнім нічним зниженням АТ в останніх порушувалася вегетативна регуляція при фізичному навантаженні.

Висновки

1. Показники ТФН у пацієнтів з ГХ з підвищенням середнього добового АТ на 10 мм рт. ст. наближалися до даних контролю. Приріст на 25 мм рт. ст. супроводжувався суттєвим зменшенням Wп, ЗОВР і тривалості навантаження. При цьому збільшувалися витрати енергії на одиницю потужності навантаження.

2. Встановлено обернений кореляційний зв'язок середніх значень САТ і ДАТ, ІЧ САТ і ДАТ за добу, в денний і нічний час, В САТ за добу і в нічний час з пороговим навантаженням та ЗОВР і прямий – з відношенням ПМ до ПН.

3. У пацієнтів з ГХ з підвищеною В АТ і недостатнім нічним зниженням АТ зменшення Wп, ЗОВР, тривалості

навантаження і зміни реакцій серцево-судинної системи на фізичне навантаження були більш значимими, ніж при нормальних значеннях В і добового профілю АТ.

Список літератури

1. Аміразян С.А., Свиноаренко А.В. Вплив іонізуючого випромінювання на серцево-судинну систему // Укр. радіол. журн. – 1999. – № 4. – С. 445–450.
2. Болсунова М.Я., Ткаченко О.М. Особливості змін показників серцево-судинної та центральної нервової систем у операторів важких машин, які вахтово працюють у 30-км зоні ЧАЕС // Тез. докл. науч.-практ. конф. «Чернобыль и здоровье людей». – К., 1993. – Ч. 1. – С. 40.
3. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации / Учеб. пособие. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Вища шк., 1991. – 271 с.
4. Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д., Рековец О.Л. Суточный профиль артериального давления и вариабельность сердечного ритма у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // Серце і судини. – 2003. – № 2. – С. 33–39.

5. Хомазюк И.Н., Ковалев А.С. Физическая работоспособность и ее изменения при воздействии ионизирующего излучения // Укр. мед. часопис. – 1999. – № 2 (10). – С. 83–85.
6. Хомазюк И.М., Ковальов О.С. Зміни фізичної працездатності в учасників ліквідації наслідків Чорнобильської катастрофи з гіпертонічною хворобою: за даними десятирічного спостереження // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 2. – С. 55–59.
7. Хомазюк И.М., Сидоренко Г.В., Ковальов О.С. та ін. Зміни нейрогуморальної регуляції у постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи з гіпертонічною хворобою // Укр. кардіол. журн. – 2005. – № 4. – С. 81–85.
8. O'Brien E., Asmar R., Beilin et al. On behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 821–848.
9. Pickering T.G. Mental stress as a casual factor in the development of hypertension and cardiovascular disease // Current Hypertension Reports. – 2001. – Vol. 3. – P. 249–54.

Показатели суточного мониторингирования артериального давления и толерантность к физической нагрузке у участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы с гипертонической болезнью

И.Н. Хомазюк, Ж.М. Златогорская

РЕЗЮМЕ. Изучена зависимость между показателями суточного мониторингирования артериального давления (АД) и толерантностью к физической нагрузке у 123 участников ликвидации последствий Чернобыльской катастрофы с гипертонической болезнью (ГБ). Установлено, что при повышении среднего суточного АД на 10 мм рт. ст. показатели пороговой нагрузки (Wп), общего объема выполненной работы (ООВР) и длительность нагрузки приближались к данным контроля, прирост на 25 мм рт. ст. сопровождался их существенным уменьшением. По средним данным пороговой мощности (ПМ)/Wп в обеих группах уменьшалась эффективность обеспечения единицы мощности нагрузки. Установлена обратная корреляционная связь средних суточных значений САД и ДАД, индекса времени (ИВ) САД и ДАД за сутки, в дневное и ночное время, вариабельности (В) САД за сутки и в ночное время с Wп, ООВР и прямая – с ПМ/Wп. Изменения Wп, ООВР, длительности нагрузки и реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку были более значительными у пациентов с ГБ и повышенной В АД и недостаточным ночным снижением АД, чем при нормальных значениях В и суточного профиля АД.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, суточное мониторингирование артериального давления, толерантность к физической нагрузке.

Daily blood pressure indexes and exercise tolerance in hypertensive clean-up workers after Chernobyl disaster

I.N. Khomazjuk, Zh.M. Zlatogorskaya

SUMMARY. Depending of daily blood pressure (BP) indexes changes and exercise tolerance in 123 hypertensive clean-up workers after Chernobyl disaster was study. Average systolic BP increasing to 10 mm hg was characterized with threshold power and exercise power volume data as in the control group. Average systolic BP increasing to 25 mm hg was characterized with significantly less threshold power and exercise power volume than in the control group. Accordingly to average ratio product of systolic blood pressure and heart rate to threshold power in both groups supply efficacy of exercise power unity was decreased. Negative correlation between average daily and nightly indexes of systolic BP, diastolic BP, hypertensive duration of systolic and diastolic BP, systolic BP variability with threshold power and exercise power volume was revealed. Threshold power, exercise power volume, exercise duration changes and exercise cardiovascular reaction were more significant in hypertensive patients with high BP variability as well as nightly insufficient BP lowering concerning to normal BP variability and nightly sufficient BP lowering patients.

Key words: essential hypertension, daily blood pressure monitoring, exercise tolerance.

Адреса для листування:

Жанна Михайлівна Златогорська
03115, Київ, просп. Перемоги, 119/121
Науковий центр радіаційної медицини АМН України

УДК 616-005.4:616.831-005.1

С-реактивний протеїн у хворих з гострим ішемічним порушенням мозкового кровообігу: його інформативність щодо оцінки клінічного перебігу та виходу гострого періоду захворювання

Т.М. Черенько

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

РЕЗЮМЕ

У 78 пацієнтів з ішемічним інсультом визначали концентрацію С-реактивного протеїну (СРП) у сироватці крові в 1-шу добу після розвитку гострого порушення мозкового кровообігу. Виявлено кореляцію між вмістом СРП у 1-шу добу та виходом ішемічного інсульту на 21-шу добу. Концентрація СРП, що перевищувала 13 мг/л, асоціювалась у хворих з високим ризиком незадовільного, в тому числі фатального, виходу в гострий післяінсультний період. Вміст маркера запалення в 1-шу добу можна використовувати для відбору пацієнтів із загрозою несприятливих наслідків інсульту в гострий період.

Ключові слова:

ішемічний інсульт, гострий період, С-реактивний протеїн, незадовільний вихід.

Запальна відповідь, яка розвивається під час формування мозкового інфаркту, реалізується за допомогою клітинних, гуморальних та метаболічних механізмів і може набувати характеру системної запальної відповіді [4, 7]. Про запальну реакцію на пошкоджену мозкову тканину свідчать кількість лейкоцитів у периферичній крові (протягом перших 3 діб), підвищення температури тіла протягом 12–24 год від початку розвитку перших симптомів, що асоціюється з клінічною тяжкістю та виходом інсульту [6, 14].

Одним з найважливіших показників наявності гострофазового запалення, тобто збільшення кількості лейкоцитів, гострофазових реактантів вважається С-реактивний протеїн (СРП). Чимало публікацій присвячено до-

слідженню його концентрації при інсульті [3, 5, 14, 15, 17]. Одні автори вважають, що визначений у перші 5 діб після інсульту СРП значно корелює з важкістю захворювання та результатує розміри інфаркту мозку [3], а його підвищення має прогностичну цінність щодо прогресування та виходу захворювання [15].

Інші дослідники [5] відзначають, що визначений у перші дні захворювання СРП в крові не може бути предиктором виходу інсульту, а інформативним є лише його рівень у кінці гострого післяінсультного періоду. Саме у цей період він корелює з ризиком повторних судинних подій чи смерті.

Аналіз даних літератури висвітлює складність даної проблеми та неоднозначність тлумачень отриманих

результатів. Це в першу чергу пояснюється визначенням СРП у різні терміни після розвитку інсульту, конституціональними особливостями імунореактивності, тобто генетичною схильністю до різної за силою імунної реакції, зокрема до гіперергічної запальної відповіді [11, 13]. Як виявилось, пацієнти з активованою системою комплементу (що визначено за результатами дослідження загального сироваткового рівня C_3 та C_4) мають значно вищу вірогідність нових церебральних судинних подій чи фатальних наслідків [8]. Таким чином, остаточний взаємозв'язок підвищеного рівня СРП та перебігу, виходу і ризику повторних гострих судинних подій не до кінця з'ясований та зрозумілий.

Мета роботи – аналіз особливостей відновлення неврологічних функцій та виходу інсульту в гострий період залежно від рівня СРП у крові хворих у 1-шу добу після розвитку інсульту.

Матеріали і методи дослідження

Під нашим спостереженням знаходились хворі з ішемічним інсультом (ІІ), які були госпіталізовані у відділення не пізніше 12 год від початку захворювання. В дослідження не включали хворих з гострими запальними, аутоімунними та онкологічними захворюваннями. Клінічний діагноз формулювали з урахуванням результатів загального та біохімічного аналізів крові, коагулограми, ЕКГ, офтальмологічного дослідження, рентгеноскопії органів грудної клітки, люмбальної пункції, спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ), транскраніальної доплерографії (ТКД) та дуплексного сканування сонних артерій в екстракраніальному відділі. Пацієнтів розділили на 4 підгрупи залежно від патогенетичного підтипу ІІ: атеротромботичний, кардіоемболічний, лакунарний та без чітко визначеної причини [1]. За даними нейровізуалізаційних досліджень виділяли велике інфарктне вогнище (сума найбільшого поперечного та сагітального діаметрів, поділена навпіл, перевищувала 15 мм) та мале інфарктне вогнище (сума найбільшого поперечного та сагітального діаметрів, поділена навпіл, була меншою або дорівнювала 15 мм).

Важкість ІІ оцінювали за допомогою шкали NIHSS [16].

Хворим призначали максимально уніфіковану терапію із застосуванням антитромботичних препаратів при атеротромботичному та лакунарному інфарктах мозку і антикоагулянтну – при кардіоемболічному інфаркті.

Для визначення концентрації СРП зразки цільної крові центрифугували при 3000 g протягом 5 хв, сироватку заморожували та зберігали до аналізу при температурі -70°C . Як контроль використовували сироватку крові здорових донорів (12 чоловіків та 13 жінок), середній вік яких складав 57 ± 8 років. Концентрацію СРП визначали в 1-шу добу після розвитку ІІ методом кількіс-

ного імуноферментного аналізу з використанням тест-системи фірми DAI (USA).

Дослідження функціонального стану магістральних судин голови в екстра- та інтракраніальному відділах проводили за допомогою методу ультразвукової доплерографії (УЗД) та методу транскраніальної доплерографії (ТКД) на апараті «Multigon 500 М» (США).

Статистичну обробку результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень проводили з використанням програм статистичного аналізу SPSS 13 for Windows. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу Oneway ANOVA, U-критерію Манна – Уїтні, критерію Вілкоксона. Обчислювали середню арифметичну – M , середню похибку середньої величини – m , стандартну дисперсію – SD , 95% довірчий інтервал – CI , медіану – ME , коефіцієнт вірогідності – p . Кореляційний аналіз проводили з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена – r .

Розходження вважали значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 78 пацієнтів, 32 чоловіки та 46 жінок (співвідношення чоловіків і жінок склало 0,7) у віці від 46 до 80 років (середній вік – $63,4 \pm 8,3$ року).

Хворі були госпіталізовані в стаціонар протягом 12 год після розвитку інсульту, 54% – до 5 год з моменту розвитку гострої судинної події. За тяжкістю неврологічних порушень за шкалою NIHSS хворих розподілили таким чином: 14 (17,9 %) – з легким ступенем неврологічних розладів ($6,21 \pm 1,71$ бала); 34 (43,6 %) – з неврологічним дефіцитом середньої тяжкості ($10,58 \pm 1,04$ бала); 30 (38,5%) – з тяжким неврологічним дефіцитом ($15,76 \pm 1,95$ бала). Основні характеристики обстежених хворих представлені в табл. 1.

Таблиця 1
Основні показники обстежених хворих (n=78)

Вік, роки ($M \pm SD$)	$63,4 \pm 8,3$
NIHSS (бали) ($M \pm SD$)	$11,79 \pm 3,85$
Артеріальна гіпертензія II–III стадії, n (%)	62 (79,5)
Миготлива аритмія, n (%)	18 (23,1)
Стеноз екстракраніального відділу ВСА (>50 %), n (%)	16 (20,5)
Підтипи інсульту, n (%): атеротромботичний кардіоемболічний лакунарний невизначений	35 (44,9) 27 (34,6) 10 (12,8) 6 (7,7)
СРП, мг/л ($M \pm SD$)	$9,80 \pm 5,84$
Лейкоцити, $\cdot 10^6$ ($M \pm SD$)	$8,85 \pm 2,71$
Фібриноген, мг/мл ($M \pm SD$)	$3,39 \pm 1,30$
Глюкоза, ммоль/л ($M \pm SD$)	$6,96 \pm 3,46$

Примітки: M – середня величина, SD – стандартне відхилення.

Середні концентрації СРП в крові були вірогідно вищі порівняно з контрольними показниками ($9,80 \pm 5,84$ мг/л) і перевищували нормальний рівень у 58 (74,4%) хворих.

Отримані дані свідчать про підвищення концентрацій СРП пропорційно зростанню тяжкості ІІ (табл. 2).

Таблиця 2
СРП (мг/л) у хворих з ІІ різного ступеня тяжкості в 1-шу добу захворювання

Ступінь тяжкості ІІ в балах (за шкалою NIHSS)	Показник		
	M±m	95% CI	SD
Легкий (n=14)	7,25±0,96	5,15; 9,34	3,62
Середньої тяжкості (n=34)	9,92±0,95	7,98; 11,87	5,56
Тяжкий (n=30)	10,85±1,22	8,34; 13,36	6,72

Примітки: CI – довірча межа; SD – стандартне відхилення.

Водночас не виявлено вірогідних відмінностей між різними за тяжкістю неврологічного дефіциту групами хворих при госпіталізації в стаціонар: між групою з легким та середньотяжким неврологічним дефіцитом ($p=0,146$), середньотяжким та тяжким ($p=0,525$), а також легкими і тяжкими неврологічними порушеннями ($p=0,525$).

У 35 (44,9%) хворих інсульт кваліфікували як атеротромботичний, у 27 (34,6%) – як кардіоемболічний, у 10 (12,8%) – як лакунарний інфаркт та у 6 (7,7%) хворих природа інсульту не була визначена. Не виявлено вірогідної різниці між патогенетичним підтипом інсульту та рівнем СРП. У той же час підвищена концентрація СРП (вище 5 мг/л) асоціювалася з більшим розміром інфарктного вогнища (86,7% проти 62,3%; $p=0,001$), зокрема при великовогнищевому територіальному інсульті, який спостерігався у 68% пацієнтів, порівняно з лакунарним. Характеристика відновлення неврологічних функцій протягом гострого 21-денного періоду лікування свідчить, що з 14 хворих з легким ступенем неврологічних порушень у 9 відзначено повне відновлення, у 4 – зберігався легкий неврологічний дефіцит, в 1 – неврологічний стан погіршився (до 9 балів). У групі хворих з ІІ середнього ступеня тяжкості з 34 у 10 пацієнтів відбулось інтенсивне відновлення неврологічних функцій протягом 21 доби до ступеня легкого неврологічного дефіциту ($5,6 \pm 1,5$). У 17 хворих регрес неврологічних розладів виявився незначним ($10,4 \pm 1,6$). У 4 пацієнтів неврологічний стан погіршився до важкого ступеня (середній бал $14,6 \pm 2,2$), 3 хворих померло. Серед пацієнтів з важким ІІ покращання різного ступеня відзначено у 16 хворих (середній бал $10,1 \pm 1,8$), причому тільки у 3 з них покращання супроводжувалось 50% приростом клінічного бала. У 9 пацієнтів залишився тяжкий неврологічний дефіцит із середнім балом $12,3 \pm 2,4$. У 4 хворих ІІ закінчився фатально (рисунок).

Аналіз динаміки неврологічних порушень на 21-шу добу дозволив виділити 5 груп хворих з відновленням

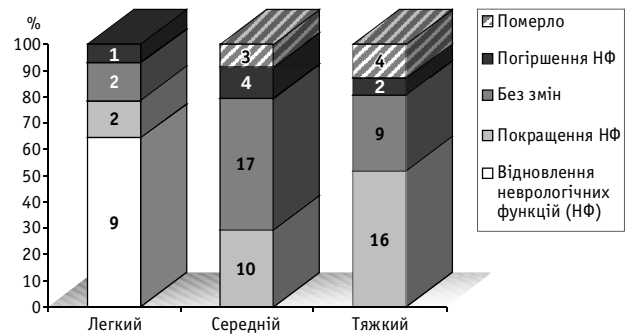


Рисунок. Динаміка неврологічних функцій на 21-шу добу в підгрупах хворих з різним ступенем вихідного неврологічного дефіциту

неврологічних функцій, покращанням неврологічного статусу (в цю групу об'єднали хворих, клінічний бал яких зменшувався на 4 та більше), пацієнтів без істотного (менше ніж на 4) зменшення клінічного неврологічного бала, хворих з погіршенням неврологічного стану (хоча б на 1 бал) та хворих з летальним виходом. При співставленні рівня маркера запалення у перерахованих групах виявлено, що концентрації СРП у хворих з повним відновленням або покращанням неврологічних функцій у кінці гострого періоду були вірогідно нижчі, ніж у хворих при погіршенні неврологічного стану ($p=0,001$). У хворих з фатальними наслідками ІІ відзначено більш високий середній рівень СРП не тільки порівняно з хворими з хорошим виходом ($p=0,002$), а й навіть з хворими, в яких відновлення відбувалося повільно ($p=0,007$) (табл. 3).

Таким чином, отримані результати переконливо показали, що незадовільне відновлення неврологічних функцій або фатальні наслідки ІІ в гострий період асоціювались з підвищеною концентрацією СРП, визначеною в 1-шу добу після розвитку ІІ.

У хворих з концентрацією СРП, що перевищувала середні значення (9,8 мг/л), відзначено вищий відносний ризик фатального наслідку в гострий період (погіршення неврологічного стану, відсутність суттєвої динаміки або фатального наслідку), який становив 3,47 (95% CI 1,64–7,37; $p<0,05$). Найвищий відносний ризик незадовільного відновлення – 5,47 (95% CI 1,44–0,68; $p<0,02$) спостерігався у хворих з рівнем СРП вище 13 мг/л, причому середні концентрації маркера у хворих з фатальними наслідками дорівнювали $16,38 \pm 1,53$ мг/л, а відносний ризик летального виходу в когорті хворих з концентрацією СРП вище 13 мг/л склав 9,32 (95% CI 2,05–42,36).

Виявлений зв'язок між підвищеним рівнем СРП у хворих у 1-шу добу після розвитку ІІ та якістю відновлення неврологічних функцій може бути свідченням ролі запального каскаду у вторинному нейрональному пошкодженні після гострої церебральної ішемії. Можливо, концентрація СРП відображає поширення інфаркту мозку за рахунок ішемічної напівтіні і тому, зрозуміло, корелює з його незадовільним виходом [12, 18]. Разом з тим, слід зазначити, що підвищений рівень СРП спостерігався і у

Таблиця 3

Динаміка неврологічних функцій на 21-шу добу та концентрація СРП у 1-шу добу

Динаміка НД	n	M	m	95 CI	Med	SD	Min	Max
Відновлення	9	6,37	1,36	3,23–9,52	4,4	4,09	3,2	15,2
Покращення	27	7,14	0,72	5,66–8,62	7,0	3,74	3,2	15,6
Без змін	28	10,40	1,13	8,08–12,72	9,6	5,98	3,3	24,2
Погіршення	7	15,47	2,32	9,77–21,16	16,1	6,15	7,7	22,0
Померло	7	16,38	1,53	12,63–20,13	14,9	4,05	12,3	23,1

Примітки: Med – медіана; CI – довірча межа; SD – стандартне відхилення.

12% хворих з лакунарним інсультом; водночас у 9% хворих з великовогнищевим інсультом концентрація СРП в крові не перевищувала показник у здорових донорів; у близько 25% пацієнтів відзначено нормальну концентрацію СРП після інсульту. Такі факти можна пояснити тим, що інсульт не індукуює повний спектр гострозапальних реактантів, з індивідуальною імунологічною реактивністю хворих – схильністю до різної за силою імунної реакції, зокрема до гіперергічної запальної відповіді [11, 13]. Можливо, СРП – показник активації запальної системи у хворих навіть з невеликим за розміром інфарктом вогнищем. У будь-якому випадку у пацієнтів з підвищеною концентрацією СРП у 1-шу добу після ІІ існує висока ймовірність поганого завершення гострого періоду, а також, вірогідно, загроза повторних судинних подій. Визначення концентрації СРП у крові в гостріший постінсультний період може бути використане як додатковий діагностичний та прогностичний інструмент.

Висновки

1. Дослідження рівня СРП у сироватці крові в 1-шу добу після розвитку гострого порушення мозкового кровообігу виявляє його підвищення у 74,4% хворих із середніми концентраціями СРП $9,8 \pm 5,84$ мг/л.

2. Повноцінність відновлення неврологічних функцій у гострий постінсультний період пов'язана з рівнем СРП у 1-шу добу після розвитку симптомів.

3. Незадовільне відновлення неврологічних функцій або фатальний наслідок інсульту в гострий період асоціювалося з підвищеною концентрацією СРП у 1-шу добу після розвитку ІІ.

4. Виявлено взаємозв'язок концентрації СРП у 1-шу добу та виходу ІІ через 21 добу: концентрація СРП вище 13 мг/л асоціювалась з високим ризиком незадовільного, в тому числі фатального, виходу ІІ в гострий період.

Список літератури

- Adams H.P. Classification and subtype of acute ischemic stroke: definition for use in multicenter clinical trial // *Stroke*. – 1993. – Vol. 24. – P. 35–41.
- Arenillas J.F., Alvarez-Sabin J., Molina C.A., Chacon P., Montaner J., Rovira A., Ibarra B., Quintana M. C-

- reactive protein predicts further ischemic events in first-ever transient ischemic attack or stroke patients with intracranial large-artery occlusive disease // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 2463–8.
- Audebert H.J., Rott M.M., Eck T., Haberl R.L. Systemic Inflammatory Response Depends on Initial Stroke Severity but Is Attenuated by Successful Thrombolysis // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 2128–2133.
- Boysen G., Christensen H. Early stroke: a dynamic process // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 2423–2425.
- Canova C.R., Courtin C., Reinhart W.H. C-reactive protein (CRP) in cerebrovascular events // *Atherosclerosis*. – 1999. – Vol. 147. – P. 49–53.
- Davalos A., Castillo J., Pumar J.M., Noya M. Body Temperature and fibrinogen are related to early neurological deterioration in acute ischemic stroke // *Cerebrovasc Dis*. – 1997. – Vol. 7. – P. 64–69.
- DeGraba T.J. The role of inflammation in atherosclerosis / In: Fisher WS, III, ed. *Seminars in Neurosurgery*. – 2002. – Vol. 13. – P. 203–216.
- Di Napoli M., Papa F., Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 917–924.
- E. van Exel, J. Gussekloo, A.J.M. de Craen, A. Bootsma-van der Wiel, M. Frolich, and R.G.J. Westendorp. Inflammation and Stroke: The Leiden 85-Plus Study // *Stroke*. – 2002. – V. 33. – P. 1135–1138.
- Fagani F.M. Vascular protection // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 327–329.
- Grau A.J. Infection, inflammation, and cerebrovascular ischemia // *Neurology*. – 1997. – Vol. 49 (suppl. 4). – P. 47–51.
- Iadecola C., Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation // *Curr Opin Neurol*. – 2001. – V. 14. – № 1. – P. 89–94.
- Kim J.S. Cytokines and adhesion molecules in stroke and related diseases // *J. Neurol. Sci*. – 1996. – Vol. 137. – P. 69–78.
- Kogure K., Yamasaki Y., Matsuo Y., Kato H., Onodera H. Inflammation of the brain after ischemia // *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. – 1996. – Vol. 66. – P. 40–43.
- Muir K.W., Weir C.J., Alwan W., Squire I.B., Lees K.R.

- C-reactive protein and outcome after ischemic stroke // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 981–985.
16. Odderson I.R. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. – 1999. – V. 10. – № 4. – P. 787–800.
17. Tamam Y., Iltumur K., Apak I. Assessment of acute phase proteins in acute ischemic stroke. Tohoku // J. Exp. Med. – 2005. – Vol. 206(2). – P. 91–98.
18. Waje-Andreassen U., Krakenes J., Ulvestad E., Thomassen L., Myhr K.M., Aarseth J., Vedeler C.A. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke // Acta Neurol Scand. – 2005. – Vol. 111. – P. 360–365.
19. Willcox B.J., Abbott R.D., Yano K., Rodriguez B.L., Willcox D.C., Curb J.D. C-reactive protein, cardiovascular disease and stroke: new roles for an old biomarker // Expert Rev Neurother. – 2004. – Vol. 4. – № 3. – P. 507–518.

С-реактивный протеин у больных с ишемическим инсультом: его информативность для оценки исхода острого периода заболевания

Т.М. Черенько

РЕЗЮМЕ. У 78 пациентов с ишемическим инсультом определяли концентрацию С-реактивного протеина (СРП) в сыворотке крови в 1-е сутки после развития острого нарушения мозгового кровообращения. Выявлена корреляция между концентрацией СРП в 1-е сутки и исходом ишемического инсульта на 21-е сутки. Концентрация СРП, превышающая 13 мг/л, ассоциировалась с высоким риском неудовлетворительного, в том числе фатального, исхода в острый постинсультный период. СРП может быть использован в качестве воспалительного маркера для отбора пациентов с угрозой неблагоприятных последствий инсульта в острый период.

Ключевые слова: ишемический инсульт, острый период, С-реактивный протеин, плохое восстановление неврологических функций, фатальный исход.

C-reactive protein in patients with ischemic stroke: its significance for valuation of acute period outcome

T.M. Cherenko

SUMMARY. The authors have studied the level of the serum C-reactive protein in 78 patients with ischemic stroke. It was elucidated the relationship between CRP in first day and the stroke acute period outcome. The patients whose CRP concentration was elevated more than 13 mg/l have a high risk poor outcome in acute period. CRP level in first day can identify those patients who have poor prognosis for neurological recovery in stroke acute period.

Key words: ischemic stroke, acute period, C-reactive protein, poor outcome.

Адреса для листування:

Т.М. Черенько

01104, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

УДК 616.831-005.1-071

Допплєрографічні критерії в діагностиці кардіоемболічного підтипу ішемічного інсульту

Є.Л. Мачерет, Р.В. Сулік

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

РЕЗЮМЕ

Представлено результати клініко-доплєрографічного і МРТ-дослідження, проведеного у 34 пацієнтів з кардіоемболічним підтипом ішемічного інсульту в гострий період. Виділено 6 типів доплєрографічних патернів, що є характерними для даного етіопатогенетичного варіанта. Проведено кореляційний клініко-доплєрографічний аналіз, запропоновано доплєрографічні патерни як найбільш достовірний критерій, що відображає ступінь неврологічного дефіциту у пацієнтів. Вироблено алгоритм діагностики причинно-наслідкових зв'язків у пацієнтів з кардіоемболічним варіантом інфаркту мозку на основі співставлення даних гемодинаміки, МРТ і клінічної картини.

Ключові слова:

кардіоемболічний підтип ішемічного інсульту, гемодинаміка, патерн, кореляція.

Щорічно в нашій країні нараховується близько 200 тис. хворих, які перенесли ішемічний інсульт. У 20–25% випадків причиною інфаркту мозку є кардіогенна емболія [6]. Емболи із серця потрапляють в церебральні судини, спричинюючи їхню оклюзію. Проксимальна та дистальна оклюзія середньої мозкової артерії (СМА) спостерігається найчастіше. Співставлення ангіографічних і доплєрографічних даних показало високу інформативність доплєрографічних критеріїв для визначення інтракраніальних оклюзій [5] і високу чутливість та специфічність (91 і 93% відповідно) доплєрографії в діагностиці реканалізації СМА [2, 4, 5].

Велика кількість публікацій, присвячених вивченню змін церебральної гемодинаміки в гострий період ішемічного інсульту, свідчить про наявність міжпівкульової асиметрії зі зниженням лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) на боці інсульту, без аналізу причин її виникнення [7]. Виявилось, що навіть аналіз, який ґрунтується тільки на визначенні вираженості зниження ЛШК в СМА, є інформативним для прогнозу захворювання. Значення ЛШК в СМА у пацієнтів із прогресуючим інсультом були достовірно нижчі (35 ± 39 см/с), ніж у пацієнтів зі стабільним перебігом і відновленням (52 ± 35 см/с) [7]. Реєстрація в перші 6 год від початку інсульту показників ЛШК в СМА на боці інсульту вище 40 см/с достовірно

корелювала з добрим прогнозом [3]. Можна виділити декілька робіт, в яких оцінювалися не тільки абсолютні значення ЛШК, але й проводилася класифікація доплєрограм, зареєстрованих у гострий період інсульту, за підтипами [3]. Допплєрограми класифікували в залежності від ЛШК і коефіцієнта асиметрії. Такий поділ явно недостатній, оскільки досліджувані характеристики кровотоку в СМА можуть набувати різного значення залежно від етіопатогенетичних механізмів розвитку інфаркту мозку (проксимально розташований стеноз або оклюзія, дистально розташована оклюзія, різний діаметр СМА та ін.) і відповідно мати різне значення для прогнозу захворювання.

Враховуючи вищенаведені дані, необхідно виробити патофізіологічно і патогенетично обґрунтований підхід до діагностики та корекції проявів цереброваскулярної патології. Попри велику кількість проведених досліджень при даній патології, вивчення гемодинаміки головного мозку при ішемічному інсульті на сьогодні є важливим питанням сучасної ангіоневрології і потребує уточнення у випадку визначення кардіоемболічного підтипу інфаркту мозку.

Матеріали і методи дослідження

Проведено транскраніальне доплєрографічне, клінічне і інструментальне обстеження 34 хворих з півкульовим

інфарктом мозку кардіоемболічного генезу в гострий період. Середній вік хворих – $56,3 \pm 8,7$ року.

Критеріями включення до дослідження були: ішемічний інсульт, підтверджений за даними МРТ, відсутність в анамнезі попередніх інсультів і цукрового діабету. Підтип ішемічного інсульту визначали з урахуванням даних анамнезу, результатів дослідження очного дна, темпу розвитку неврологічного дефіциту і подальшого перебігу ішемічного інсульту, зіставлення їх зі структурними змінами церебральних судин і серця, даними клініко-інструментальних, лабораторних методів обстеження, МРТ головного мозку.

Для визначення глибини неврологічного дефіциту в кожному окремому випадку проводили дослідження за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS) на момент госпіталізації пацієнта в стаціонар (перші 6 год).

З метою встановлення характеру порушень церебральної гемодинаміки протягом 1-ї доби з моменту захворювання виконували транскраніальну доплерографію (ТКДГ) за традиційною методикою. Використовували двоканальний апарат «Біомед-2» російської фірми «БІОСС» з датчиком 2 МГц. Здійснювали інсонацію М1, М2 сегментів СМА з переднього скроневого ультразвукового вікна. У процесі моніторингу проводили адекватну компресію іпсилатеральної загальної сонної артерії (ЗСА) тривалістю 5 серцевих циклів. Компресію припиняли в діастолу. Отримані доплерограми оцінювали за такими критеріями: швидкісні характеристики току крові (систолична (Vs), діастолічна (Vd), середня (Vm) швидкість кровотоку, міжпівкульна асиметрія лінійної швидкості кровотоку (КА)); рівень периферичного опору (пульсаційний індекс Gosling'a – PI), коефіцієнт реактивності (овершута) (КО) з використанням компресійної проби.

Vm визначали за формулою:

$$Vm = (Vs + 2Vd) / 3, \text{ (см/с)}.$$

PI визначали за формулою:

$$PI = (Vs - Vd) / Vm.$$

КО розраховували за формулою:

$$KO = V2 / V1,$$

де V1 – вихідна СЛШ по СМА до компресійної проби,

V2 – СЛШ першого-другого піків після компресії СМА.

При неврологічному огляді з вогнищевих симптомів переважали рухові розлади різного ступеня вираженості: у вигляді значного геміпарезу (48%), помірного геміпарезу (31%), легкого гемі- або монопарезу (21%). Розлади чутливості спостерігалися у 66% пацієнтів, розлади мови у вигляді афазії та дизартрії – у 14%, координаторні порушення – у 12%. Рідше виявляли альтернуючі синдроми: Вебера – у 2 хворих, Міяра – Гублера – в 1.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед 34 пацієнтів з кардіоемболічним підтипом ішемічного інсульту у 5 реєстрували магістральний тип кровотоку по СМА з КА < 15% і у 2 – з ознаками гіперперфузії в басейні ураженої артерії (виявлені особливості кровотоку вірогідно можна трактувати як ранню реканалізацію тромба). У 5 пацієнтів із симетричним магістральним типом кровотоку показники ЛШК, ПІ, КО були в межах норми, ознаки активації колатерального кровотоку були відсутні. У випадку гіперперфузії реєстрували підвищення ЛШК із зниженням показників периферичного опору і цереброваскулярної реактивності в басейні СМА на боці інфаркту мозку.

У 25 (73,5%) пацієнтів з КЕ-підтипом ішемічного інсульту реєстрували оклюзію інтракраніальних судин головного мозку, у 2 – оклюзію інтракраніального відділу ВСА (супраклиновидного сегмента) з регресом кровотоку в іпсилатеральних СМА і передній мозковій артерії (ПМА), утрудненням кровотоку проксимальніше місця ураження і активізацією шляхів колатерального кровообігу через передню сполучну артерію (ПСА) і задню мозкову артерію (ЗМА). У 23 пацієнтів відзначено ознаки оклюзії СМА, основними критеріями діагностики якої було виражене зниження або відсутність кровотоку в СМА при одночасному підвищенні ЛШК і зниженні периферичного опору в іпсилатеральній ПМА за рахунок формування перетоку. Характерним було також зниження кровотоку в гирлі іпсилатеральної ВСА і вазодилаторного резерву в басейні СМА на боці ураження. Для диференціальної діагностики ураження проксимального і дистального (М1 і М2) відділів СМА ми скористалися даними О.В. Тихомірова та співавторів (2002), згідно з якими при оклюзії М1 сегмента СМА ЛШК не перевищує 20 см/с, при ЛШК > 20 см/с більш ймовірним є ураження М2 сегмента СМА. Таким чином, у 14 пацієнтів було зареєстровано оклюзію М1 сегмента СМА і у 9 – оклюзію М2 відділу. Хоча слід відзначити, що такий поділ є умовним, оскільки швидкість процесів реканалізації досить висока, що може зумовлювати підвищення ЛШК у пацієнтів із проксимальною оклюзією.

У 2 (5,9%) пацієнтів розлади гемодинаміки характеризувались порушенням перфузії з переважним зниженням діастолічної швидкості кровотоку, підвищенням периферичного опору і клінічними проявами набряку головного мозку.

Для спрощення обробки інформації ми провели ранжування виділених видів порушення гемодинаміки при кардіоемболічному підтипі ішемічного інсульту відповідно до ступеня неврологічного дефіциту на момент госпіталізації пацієнтів у стаціонар (табл. 1).

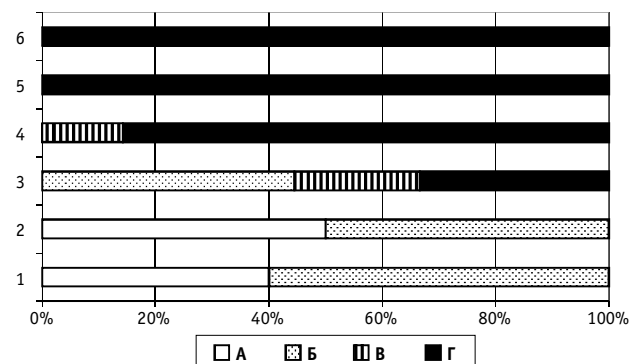
Як видно з даних табл. 1, при симетричному магістральному типі кровотоку і гіперперфузії переважно спостерігався неврологічний дефіцит середнього ступеня тяжкості, тоді як в усіх інших випадках превалювали форми з

Таблиця 1

Допплерографічні патерни

№	Допплерографічний патерн	NIHSS (бали)	Ранг
1	Симетричний магістральний тип кровотоку	9,2±1,1	1
2	Гіперперфузія	11,11±1,41	2
3	Окклюзія М2 сегмента СМА	14,89±1,97	3
4	Окклюзія М1 сегмента СМА	18,64±3,78	4
5	Окклюзія гирла ВСА	19,02±2,98	5
6	Порушення перфузії на тлі набряку головного мозку	21,33±2,08	6

тяжким і надтяжким неврологічним дефіцитом. Такий підхід надав нам можливість провести співставлення гемодинамічних патернів з результатами МРТ (рис. 1).



А – малий кірковий інфаркт мозку; Б – кірково-підкірковий інфаркт мозку; В – субтотальний інфаркт мозку; Г – тотальний інфаркт мозку.

Рис. 1. Характеристика різних підтипів інфаркту мозку кардіоемболічного генезу за даними МРТ у співставленні з гемодинамічними патернами (за даними доплерографічного дослідження судин головного мозку)

Як видно з рис. 1, малі кіркові і кірково-підкіркові інфаркти реєструвались здебільшого при симетричному магістральному типі кровотоку і гіперперфузії в СМА, в той час як окклюзії ВСА, М1 сегмента СМА і порушення кровотоку на тлі набряку головного мозку були притаманні більш тяжкі тотальна і субтотальна форми ураження ГМ. У випадку окклюзії М2 сегмента СМА в однаковій мірі реєструвались кірково-підкіркові і тотальні інфаркти, дещо рідше – субтотальні. Питома вага хворих із субтотальною і тотальною формами у когорті пацієнтів з кардіоемболічним підтипом ішемічного інсульту становила 63,8%.

Завданням даного дослідження було встановити міру інформативності і доцільності проведення доплерографії в гострий період кардіоемболічного інсульту. Адже на сьогодні дана методика використовується здебільшого з науковою метою і не існує чіткого обґрунтування доцільності її застосування для визначення подальшої лікувальної тактики. Причинами цього є відсутність видокремлених закономірностей порушень гемодинаміки як у

різні терміни від випадку кардіоемболічного інфаркту мозку, так і при ураженнях на різних рівнях каротидного басейну, а також необхідність створення алгоритму для інтерпретації результатів за певної гемодинамічної ситуації. Саме тому метою нашого дослідження було виділити інформативний доплерографічний показник, який би найбільш повно відображав неврологічний дефіцит пацієнта і давав можливість лікарю вибрати найоптимальнішу лікувальну тактику за даної ситуації.

Для цього ми провели кореляційний аналіз досліджуваних параметрів гемодинаміки (ЛШК, КА, КО, ПІ) із неврологічним дефіцитом на момент госпіталізації в стаціонар, оціненим за шкалою NIHSS. Отримані результати (рис. 2–5) показали, що неврологічний дефіцит знаходиться в тісному кореляційному зв'язку з ЛШК ($r=0,63$), КО ($r=0,65$), ПІ ($r=0,72$), тоді як із КА було відзначено слабкий кореляційний зв'язок ($r=0,39$). Але, попри це, виявлено, що певні показники гемодинаміки у виділених нами рангах змінюють своє значення не обов'язково залежно від динаміки неврологічного дефіциту (табл. 2). Тому при проведенні кореляційного аналізу доплерографічних патернів із неврологічним дефіцитом ми, як і очікували, отримали найбільший ступінь кореляції ($r=0,8$) (рис. 6).

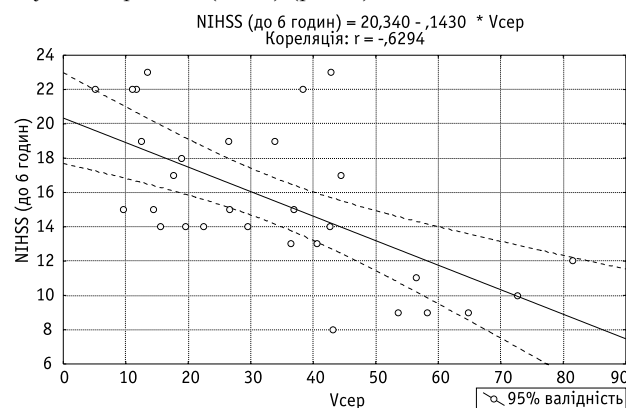


Рис. 2. Кореляція Vсер по СМА на боці інфаркту мозку з неврологічним дефіцитом, оціненим за шкалою NIHSS у перші 6 год після розвитку захворювання

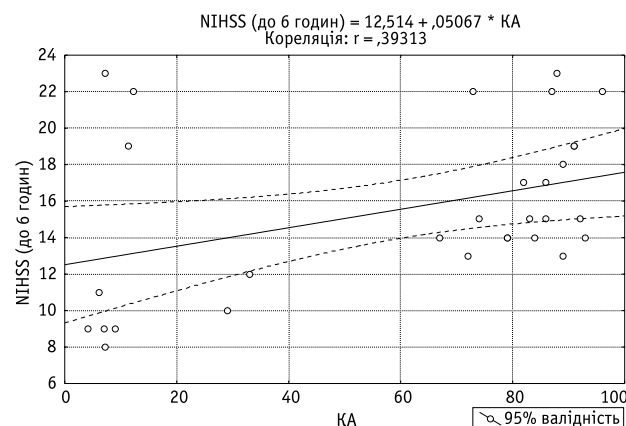


Рис. 3. Кореляція КА кровотоку з неврологічним дефіцитом, оціненим за шкалою NIHSS у перші 6 год після розвитку інфаркту мозку

Таблиця 2

Діапазони значень, яких набували доплерографічні показники при різних типах гемодинаміки при кардіоемболічному інфаркті мозку

Показник	РАНГ						Контр. група
	1	2	3	4	5	6	
ЛШК ¹ , (см/с)	55,26±7,94*#	77,05±6,29*#	34,8±7,44*#	10,69±6,9*#	0*#	35,87±8,49*#	61,35±4,87
ЛШК ² , (см/с)	56,11±8,12*	54,23±5,12*	56,34±6,67*	58,4±7,26*	63,4±9,2*	36,23±8,17*	
КА, (%)	6,7±1,75*	31,0±2,83*	81,11±8,96*	89,36±7,98*	100*	10,3±2,72*	6,3±1,44
КО ¹	1,38±0,08*	1,24±0,03*#	1,14±0,13*#	1,06±0,11*#	–	1,04±0,06*#	1,36±0,07
КО ²	1,39±0,07*	1,36±0,04*	1,32±0,08*	1,29±0,06*	1,24*	1,12±0,08*	
ПІ ¹	0,76±0,09*	0,76±0,06*#	0,95±0,06*#	1,09±0,12*#	–	1,67±0,13*#	0,78±0,1
ПІ ²	0,77±0,11*	0,96±0,07*	0,82±0,09*	0,86±0,12*	0,98±0,1*	1,58±0,12*	

Примітки: * $p < 0,05$ – у порівнянні з групою контролю; # $p < 0,05$ – у порівнянні з інтактною півкулею.

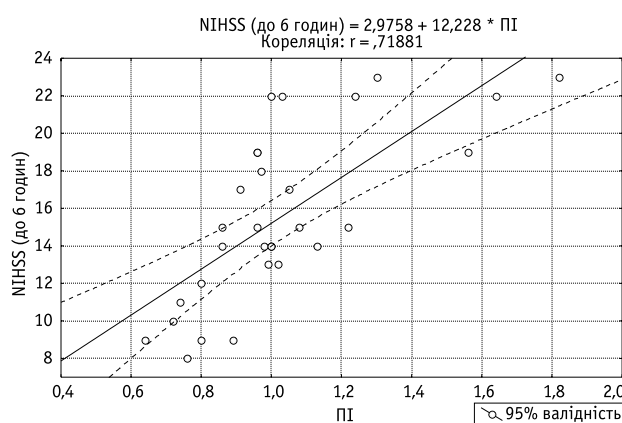


Рис. 4. Кореляція ПІ з неврологічним дефіцитом, оціненим за шкалою NIHSS у перші 6 год після розвитку інфаркту мозку

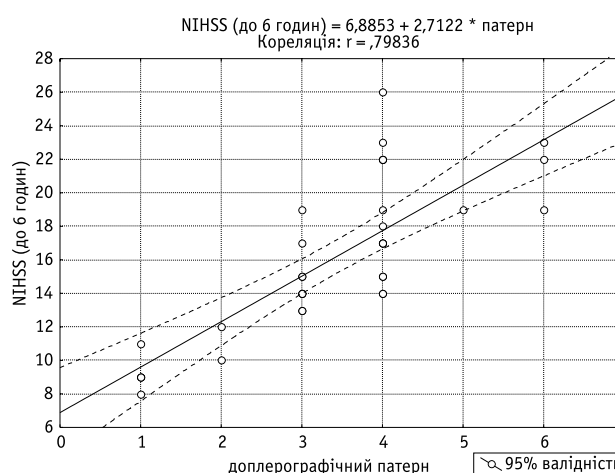


Рис. 6. Кореляція доплерографічних патернів з неврологічним дефіцитом, оціненим за шкалою NIHSS у перші 6 год після розвитку інфаркту мозку

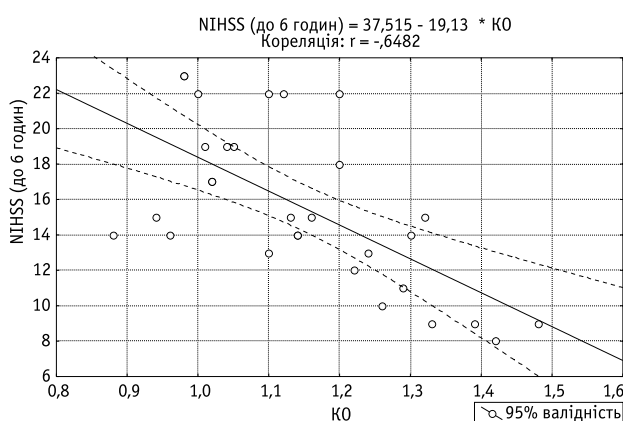


Рис. 5. Кореляція КО з неврологічним дефіцитом, оціненим за шкалою NIHSS у перші 6 год після розвитку інфаркту мозку

Згідно з даними рис. 1–6 при оклюзії М2 сегмента СМА можуть спостерігатися різні за обсягом і локалізацією вогнища ураження і як наслідок – різний рівень

¹ На боці ураження;
² В інтактній півкулі.

неврологічного дефіциту. При більш детальному аналізі окремих доплерографічних показників з'ясувалося, що значення КО у 5 пацієнтів з тотальним і субтотальним інфарктом мозку було меншим ніж 1,2. Таким чином, у випадку оклюзії М2 сегмента СМА і значного порушення ауторегуляції мозкового кровотоку ($КО < 1,2$) здебільшого спостерігаються великі за обсягом ураження головного мозку із значним неврологічним дефіцитом, а у випадку збереження ауторегуляції мозкового кровотоку – більш легкі форми.

Отримані у дослідженні результати представлені в табл. 3.

Висновки

Отже, виділені нами доплерографічні патерни повинні сприяти кращому розумінню лікарем патофізіологічних механізмів при кардіоемболічному підтипі ішемічного інсульту, допомогти йому у ранній діагностиці інфаркту мозку, оцінці об'єму вогнища ураження, а також тяжкості неврологічного дефіциту в складних клінічних

Таблиця 3

Алгоритм діагностики неврологічного дефіциту при кардіоемболічному підтипі ішемічного інсульту

Допплерографічний патерн	Дані МРТ	Неврологічний дефіцит
- Симетричний магістральний - Гіперперфузія - Оклюдія М2 сегмента СМА (КО>1,2)	Малий кірковий інфаркт Кірково-підкірковий інфаркт	Легкого і середнього ступеня тяжкості
- Оклюдія М2 сегмента СМА (КО<1,2) - Оклюдія М1 сегмента СМА - Оклюдія ВСА - Утруднення кровотоку на тлі набряку головного мозку	Субтотальний інфаркт Тотальний інфаркт	Тяжкого і надтяжкого ступеня тяжкості

випадках. Ці дані стануть в нагоді в районних лікарнях за відсутності можливості проведення МРТ, у випадку непритомності пацієнта і складнощях під час проведення неврологічного дослідження.

Список літератури

1. Тихомирова О.В., Сорокоумов В.А., Машкова Н.П., Скоромец Т.А. Алгоритм прогнозування исхода полушарного ишемического инсульта по данным
2. Alexandrov A.V., Demchuk A.M., Wein T.H. et al. Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischaemia. *Stroke* 1999; 30:1604-1609.
3. Blaster T., Krueger S., Kross R. et al. Time dependent relevance of transcranial colour-coded duplex sonography in acute stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2000; 12: 4-1.
4. Burgin S.W., Malkoff M., Felberg R.A. et al. Transcranial Doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke. *Stroke* 2000; 31: 1128-1132.
5. Demchuk A.M., Christou I., Wein T.H. et al. Accuracy and criteria for localizing arterial occlusion with transcranial Doppler. *J. Neuroimaging* 2000; 10: 1-12.
6. Ferro J.M. Brain embolism. Answers to practical questions. *J. of Neurology* 2003. – Vol. 250, № 2. – P. 139–147.
7. Segura T., Costellanos M., Davalos A. Microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischaemic stroke: a prospective study. *Cerebrov. Dis.*, 2000; 10; 278-82.

Допплерографические критерии в диагностике кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта

Е.Л. Мачерет, Р.В. Сулик

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты клинко-доплерографического и МРТ-обследования 34 пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта в острый период. Выделено 6 типов доплерографических паттернов, характерных для данного этиопатогенетического варианта. Проведен корреляционный клинко-доплерографический анализ, предложены доплерографические паттерны как наиболее достоверный критерий, который отображает степень неврологического дефицита у пациентов. Разработан алгоритм диагностики причинно-следственных связей у пациентов с кардиоэмболическим вариантом инфаркта мозга на основании сопоставления данных гемодинамики, МРТ и клинической картины.

Ключевые слова: кардиоэмболический подтип ишемического инсульта, гемодинамика, паттерн, корреляция.

Dopplerographic criteria in diagnostics of cardioembolic subtype of ischemic stroke

Е.Л. Macheret, R.V. Sulik

SUMMARY. The results of clinical-dopplerographic and MRT research of 34 patients with cardioembolic subtype of ischemic stroke in acute period are presented in the article. 6 types of dopplerographic patterns which characterize this ethiopathogenetic variant are sorted out. Correlating clinical-dopplerographic analysis is made, dopplerographic patterns as the most authentic criteria of reflecting neurological deficiency stage in patients are suggested. Algorythm of diagnostics of reason-consequence bonds in patients with cardioembolic variant of brain stroke based on comparison of data of haemodynamic, MRT and clinical data is worked out.

Key words: cardioembolic subtype of ischemic stroke, haemodynamics, pattern, correlation.

Адреса для листування:

Євгенія Леонідівна Мачерет

04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

УДК 617-089.5:616-005.1:616-001.8

Влияние методов анестезии на производительность сердечно-сосудистой системы и кислородный режим при острой нормоволемической гемодилюции

В.Е. Букин¹, С.И. Воротынцев², А.К. Подкорытов², А.Г. Хоменко², С.А. Поталов¹, О.П. Москалев², Т.А. Горбатенко²

¹Запорожская медицинская академия последипломного образования

²Отделение анестезиологии МСЧ ОАО «Запорожсталь»

РЕЗЮМЕ

Изучено влияние тотальной внутривенной анестезии (ТВВА) на основе инфузии пропофола (10–8–6 мг/кг/ч) с фентанилом и эпидуральной анестезии (ЭА) в сочетании с поверхностной внутривенной анестезией на основе инфузии пропофола (4–2 мг/кг/ч) на насосную функцию сердца и показатели кислородного режима при острой нормоволемической гемодилюции (ОНГ) у 18 больных среднего возраста без сопутствующей патологии, которым выполняли расширенные резекции печени. Во время ТВВА происходило снижение сердечного индекса, сопровождающееся повышением системного сосудистого сопротивления и развитием венозной гипоксемии при снижении уровня гемоглобина менее 70 г/л. У больных с ЭА гипердинамическое состояние кровообращения, возникающее в ответ на ОНГ, поддерживалось устойчиво в течение всей операции, обеспечивая достаточную доставку кислорода, и не снижает уровень оксигенации венозной крови даже при снижении уровня гемоглобина менее 70 г/л. Сделан вывод, что ЭА в сочетании с поверхностной внутривенной анестезией на основе пропофола более предпочтительна для обеспечения резекций печени при ОНГ.

Ключевые слова:

острая нормоволемическая гемодилюция, резекция печени, пропофол, внутривенная анестезия, эпидуральная анестезия, сердечный индекс, транспорт кислорода.

Резекция печени, несмотря на усовершенствование хирургической техники и анестезиологического обеспечения, сопровождается высоким риском массивной кровопотери (от 1500 до 10 000 мл) [6] и потребности (от 30% до 60%) в трансфузии больших объемов донорской крови [3]. Применение острой нормоволемической гемодилюции (ОНГ) позволяет сократить потребность в аллогенных гемотрансфузиях до 10% [5].

Как метод сбережения крови ОНГ имеет уникальные преимущества, касающиеся стоимости, простоты, практичности [2]. Безопасность метода ОНГ обеспечивается квалифицированным соблюдением технологии и учетом противопоказаний. Любая сопутствующая патология, ограничивающая функциональные резервы системы транспорта кислорода, служит противопоказанием для использования ОНГ. Поэтому использование анестезио-

логических технологий, угнетающих гемодинамические компенсаторные механизмы, может ограничивать показания для ОНГ и ее эффективность.

ОНГ приводит к увеличению сердечного индекса (CI) и снижению системного сосудистого сопротивления (SVR). В результате увеличения CI не происходит уменьшения доставки кислорода к тканям, пропорционального уменьшению содержания кислорода в артериальной крови [5]. Влияние методов тотальной внутривенной анестезии (ТВВА) с применением новых гипнотиков (пропофола, мидазолама) и анальгетиков (суфентанила, ремифентанила и др.) на компенсаторные механизмы при ОНГ изучено недостаточно.

Применение эпидуральной анестезии (ЭА) как компонента анестезиологического обеспечения расширенных и травматичных операций на органах грудной и брюшной полости позволяет повысить эффективность антистрессорной защиты во время операции, снизить кровопотерю, уменьшить или исключить катаболическую фазу послеоперационного периода, обеспечить раннюю реконвалесценцию и реабилитацию. Однако снижение симпатического тонуса, относительная гиповолемия, сопровождающие ЭА, являются причиной сдержанного отношения к этому методу при использовании ОНГ с целью сбережения крови.

Цель исследования – оценить влияние ТВВА и ЭА в сочетании с поверхностным внутривенным наркозом на производительность сердечно-сосудистой системы и кислородный режим при ОНГ у пациентов во время расширенных резекций печени.

Материал и методы исследования

Исследование проведено у 18 пациентов (11 женщин, 7 мужчин) среднего возраста (43 ± 12 лет) без сопутствующей патологии (ASA 1–2), оперированных в плановом порядке по поводу гемангиом и солитарных кист печени с использованием ОНГ для уменьшения потребности в гомологичных гемотрансфузиях.

Пациенты были случайным образом распределены на две группы. Группа ТВВА (n=8): индукция анестезии – диазепам 0,1 мг/кг, фентанил 5,0 мкг/кг, пропофол 1,5–2,0 мг/кг, кетамин 0,3 мг/кг, норкурон 0,1 мг/кг. Поддержание анестезии: ИВЛ с FiO_2 – 0,33 и FeCO_2 – 4,8–5,2%; непрерывная инфузия пропофола 10 мг/кг/ч в первые 10 мин, затем – 6–4 мг/кг/ч до окончания операции, повторные болюсы 0,1 мг фентанила вводились каждые 15 мин. Введение кетамина 0,3 мг/кг повторяли каждые 30 мин. При увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) более 20% от исходного уровня, что указывало на недостаточную глубину наркоза, дополнительно вводили болюс пропофола 0,5 мг/кг и 0,1 мг фентанила.

Группа ЭА (n=10): устанавливали эпидуральный катетер в T7-8 промежутке. Начальная доза 1,5% раствора

лидокаина 12–15 мл с добавлением 0,1 мг фентанила и 0,2 мг морфина. После развития сенсорного блока до уровня T4 проводили индукцию анестезии, как и в группе ТВВА. Для поддержания наркоза использовали непрерывную внутривенную инфузию пропофола 2 мг/кг/ч и фентанила 3 мкг/кг/ч. Для поддержания достаточного уровня сенсорного блока повторные эпидуральные введения 10 мл 1,5% раствора лидокаина с 0,05 мг фентанила осуществляли каждые 60 мин. При появлении признаков пробуждения (движения мимических мышц, глотание, тахикардия, повышение АД) дополнительно вводили болюс пропофола 0,5 мг/кг.

Протокол ОНГ у всех пациентов был идентичным. Целевой гематокрит после ОНГ – 26–28%. Перед началом анестезии в кубитальную вену устанавливали широкопросветный катетер (14G–16G). Катетеризировали внутреннюю яремную вену справа. В лучевую артерию под местной анестезией чрескожно вводили катетер 20G для инвазивного мониторинга АД и контроля газов артериальной крови. За 30 мин перед индукцией анестезии осуществляли преинфузию кристаллоидных (400 мл 1,5% раствора натрия хлорида) и коллоидных (500 мл 4% модифицированного желатина – Гелофузин или 6% гидроксиэтилкрахмала – Рефортан) плазмозаменителей. После индукции анестезии и начала ИВЛ из периферической вены эксфузировали в пластиковые контейнеры «Гемакон-500» 750–1500 мл крови больного, проводя одновременное возмещение удаляемого объема 0,9% раствором натрия хлорида. В течение ОНГ и операции осуществлялась активная инфузионная поддержка ОЦК подогретыми до 37 °C солевыми и коллоидными плазмозаменителями с объемной скоростью вливания, обеспечивающей постоянный уровень ЦВД. Контроль концентрации гемоглобина и гематокрита осуществлялся каждые 15–20 мин, показанием для возмещения эритроцитарного объема было уменьшение гематокрита менее 20%.

На этапах ОНГ и анестезии регистрировали АД, ЦВД, ЭКГ, ЧСС, SvO_2 , FIO_2 , FEO_2 , FICO_2 и FECO_2 с помощью монитора «CARDIOCAP CTX-100» (DATEX). Минутный объем дыхания (Q) измеряли с помощью волюметра. Потребление кислорода (VO_2) рассчитывали по методике [8]:

$$\text{VO}_2 = (Q / (1 - \text{FIO}_2)) \cdot (\text{FIO}_2 - \text{FEO}_2 - \text{FICO}_2 \cdot (\text{FECO}_2 - \text{FICO}_2)),$$

где FIO_2 , FICO_2 – инспираторная и экспираторная фракции O_2 ;

FEO_2 , FECO_2 – инспираторная и экспираторная фракции CO_2 в дыхательной смеси.

Параметры КЩС и газовый состав артериальной и смешанной венозной крови измеряли с помощью анализатора КЩС AVL-900. Минутный объем сердца рассчитывали по обратной формуле Фика. CI, индекс SVR (SVRI) определяли по стандартным формулам. Пере-

численные параметры оценивали до (преОНГ), после (постОНГ) извлечения крови и гемодилюции до целевого гематокрита, интраоперационно (ОП) (приблизительно за один час перед окончанием операции) и при снижении гематокрита менее 20% в результате кровопотери и дилуции перед началом гемотрансфузии (преТР). Объем кровопотери оценивали гравиметрическим методом.

Статистическая обработка показателей проведена с использованием анализа Kruskal–Wallis. Отличия при $p < 0,05$ считали достоверными. Если при оценке с помощью критерия Kruskal–Wallis отличия между группами были значимыми, в этих точках исследуемые параметры были тестированы с помощью критерия t . При этом значимыми считали отличия при $p < 0,01$. Данные представлены в виде $X \pm SD$.

Результаты исследования и их обсуждение

После достижения целевого гематокрита (постОНГ) отмечено увеличение CI, достоверное в группе ЭА (таблица). В течение операции у больных группы ТВВА отмечено достоверное снижение CI в среднем на 30% в сравнении с преОНГ-этапом. У больных группы ЭА CI продолжал нарастать в течение операции, превышая исходный уровень в среднем в 1,2 раза. К моменту наивысшей анемизации в результате кровопотери и гемодилюции у больных группы ТВВА умеренное повышение CI до 3 л/мин·м² не компенсировало тканевую гипоксию, о чем свидетельствовало снижение SvO₂ до 65,3%. Напротив, в группе ЭА перед началом гемотрансфузии при снижении гематокрита менее 20% поддержание гипердинамического состояния кровообращения сохраняло, судя по достаточной величине SvO₂, удовлетворительную доставку кислорода тканям. Значительное снижение SVR после ОНГ отмечено во всех случаях. У больных группы ТВВА отмечалось повышение сосудистого сопротивления в течение операции, обусловленное снижением сердечного выброса, а к началу гемотрансфузии наблюдалось его умеренное снижение, возможно, в ответ на возрастающую гипоксию тканей. В группе ЭА SVR оставалось сниженным и интраоперационно, и перед гемотрансфузией.

Первичные механизмы компенсации острой дилуционной анемии в течение ОНГ – увеличение производительности сердечно-сосудистой системы, направленное на поддержание системного транспорта кислорода и повышение экстракции кислорода тканями [9, 11]. Способность сердца увеличивать свою насосную функцию определяет нижний (критический) предел приемлемой концентрации гемоглобина. В некоторых исследованиях показано, что переносимость ОНГ была сниженной в случаях критического коронарного стеноза [4] или при фармакологической депрессии сократимости в течение общей анестезии с использованием кетамина, галотана или изофлурана [7, 10]. Авторы определили, что критический уровень гемоглобина при низких концентрациях исследуемых анестетиков составлял приблизительно 30 г/л, тогда как увеличение концентрации анестетиков сопровождалось уменьшением сердечного резерва и повышало критический порог уровня гемоглобина более 50 г/л. Этот факт объясняется дозозависимым кардиодепрессивным влиянием изучаемых анестетиков. Об адекватности доставки кислорода тканям можно судить по насыщению гемоглобина кислородом в смешанной венозной крови и по уровню молочной кислоты в венозной крови. Как свидетельствуют результаты нашего исследования, ОНГ до целевого гематокрита 26–28% приводила к компенсаторному повышению производительности сердечно-сосудистой системы в обеих группах. Однако в условиях ТВВА с использованием высокой дозы пропофола, обладающего умеренным кардиодепрессивным эффектом [1], продолжающаяся во время операции и кровопотери изоволевическая анемизация сопровождалась срывом компенсации доставки кислорода и развитием венозной гипоксемии при уровне гемоглобина менее 70 г/л. У пациентов, оперируемых в условиях эпидуральной анестезии и поверхностной анестезии пропофолом, напротив, угнетения сократительной способности миокарда не наблюдалось, гипердинамическая стимуляция кровообращения сохранялась и поддерживала достаточную оксигенацию тканей и при уровне гемоглобина менее 70 г/л.

Таблица

Изменения показателей гемодинамики и оксигенации в течение ОНГ и анестезии

Показатель	Группа ТВВА				Группа ЭА			
	преОНГ	постОНГ	ОП	преТР	преОНГ	постОНГ	ОП	преТР
Hb	131±6	86±8*	78±5*	67±6*	132±9	86±10*	75±7*	68±7*
CI	3,43±0,3	3,54±0,2	2,39±0,2*	3,0±0,4	3,25±0,2	3,81±0,3*	3,98±0,2**	3,7±0,3**
SvO ₂	80,5±3	75,5±2,2	75,9±1,9	65,3±2,1*	79,1±2,7	75,4±1,9	76,4±2,4	72,5±1,6**
SVR	2380 ±270	2056±166	3112±255*	2426 ±231	2412±198*	1952±203*	1809±167**	1989±212*

Примечание: Hb – уровень гемоглобина (г/л); CI – сердечный индекс (л/мин/м²); SvO₂ – насыщение венозной крови кислородом (%); SVR – системное сосудистое сопротивление (дин/см·с⁻⁵); * – $p < 0,05$ в сравнении с исходными в группе; ** – $p < 0,01$ в сравнении с аналогичным этапом в группе ТВВА.

Выводы

Уровень гемоглобина 70 г/л и менее при ОНГ в условиях ТВВА пропофолом является критическим уровнем, определяющим необходимость трансфузии эритроцитов и применения стимуляции инотропной функции сердца.

ЭА с поверхностной внутривенной анестезией пропофолом может быть методом выбора при расширенных резекциях печени с использованием ОНГ, так как во время ЭА не угнетается компенсаторная гипердинамическая реакция кровообращения и уровень гемоглобина менее 70 г/л не является критичным для начала гемотрансфузии.

Список литературы

1. Coetzee A., Fourie P., Coetzee J. et al. Effect of propofol plasma concentrations on regional myocardial contractility and left ventricular afterload. *Aneth Analg* 1989; 69: 473-83.
2. Crystal G.J., Salem M.R. Acute normovolemic hemodilution. *Curr Rev Clin Anesth* 2002; 22: 25-36.
3. Greif F., Rubin M., Mor E., Nudelman I., Sichon A., Figar A., Blinki A., Lalchuk Sh.: 129 liver operations-5 years of experience. *Harefuah* 1999; 136: 421-5.
4. Levy P.S., Kim S.-J., Eckel P.K., Chavez R., Ismail E.F., Gould S.A., Salem M.R., Crystal G.J. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: Influence of coronary stenosis. *Am. J. Physiol.* 1993; 265(Heart Circ. Physiol. 34): H340-9.
5. Matot I., Scheinin O., Jurim O., Eid A. Effectiveness of Acute Normovolemic Hemodilution to Minimize Allogeneic Blood Transfusion in Major Liver Resections. *Anesthesiology* 2002; 97(4): 794-800.
6. Mendelez J.A., Arslan V., Fischer M.E., Wuest D., Jarnagin W.R., Fong Y., Blumgart L.H.: Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: Blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *Am. Coll. Surg.* 1998; 187: 620-5.
7. Schou H., Perez de Sa V., Larsson A., Roscher R., Kongstad L., Werner O. Hemodilution significantly decreases tolerance to isoflurane-induced cardiovascular depression. *Acta Anaesthesiol. Scand* 1997; 41: 218-28.
8. Takala J., Keinanen O., Vaisanen P., Kari A. Measurement of gas exchange in intensive care: laboratory and clinical validation of a new device. *Crit. Care Med.* 1989; 17(10): 1041-7.
9. Van der Linden P. Anemic hypoxia, Tissue Oxygenation in Acute Medicine. Edited by Sibbald W.J., Messmer K., Fink M.P. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 1998, p. 116-27.
10. Van der Linden P., De Hert S., Mathieu N., Degroote F., Schmartz D., Zhang H., Vincent J.-L. Tolerance to acute isovolemic hemodilution: Effect of anesthetic depth. *Anesthesiology* 2003; 99: 97-104.
11. Weiskopf R.B., Viele M.K., Feiner J., Kelley S., Lieberman J., Noorani M., Leung J.M., Fisher D.M., Murray W.R., Toy P., Moore M.A. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279: 217-21.

Вплив методів анестезії на продуктивність серцево-судинної системи та кисневий режим при гострій нормоволемічній гемодилуції

В.Є. Букін, С.І. Воротинцев, А.К. Подкоритов, О.Г. Хоменко, С.О. Поталов, О.П. Москальов, Т.О. Горбатенко

РЕЗЮМЕ. Вивчено вплив тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВВА) на основі інфузії пропофолу (10–8–6 мг/кг/год) з фентанілом та епідуральної анестезії (ЕА) у сполученні з поверхневою внутрішньовенною анестезією на основі інфузії пропофолу (4–2 мг/кг/год) на насосну функцію серця та показники кисневого режиму при гострій нормоволемічній гемодилуції (ГНГ) у 18 хворих середнього віку без супутньої патології (ASA 1–2), яким виконували розширені резекції печінки. Під час ТВВА відбувалося зниження серцевого індексу, що супроводжувалось підвищенням системного судинного опору і розвитком венозної гіпоксемії при зниженні рівня гемоглобіну менше 70 г/л. У хворих з групи ЕА гіпердинамічний стан кровообігу, що виникає у відповідь на ГНГ, підтримувався стійко протягом всієї операції, забезпечуючи достатню доставку кисню, і не знижує рівень оксигенації венозної крові навіть при зниженні рівня гемоглобіну менше 70 г/л. Зроблено висновок, що ЕА в сполученні з поверхневою внутрішньовенною анестезією на основі пропофолу більш краща для забезпечення резекцій печінки при ГНГ.

Ключові слова: гостра нормоволемічна гемодилуція, резекція печінки, пропофол, внутрішньовенна анестезія, епідуральна анестезія, серцевий індекс, транспорт кисню.

Influence of anaesthesia methods on cardiovascular performance and systemic oxygen status at acute normovolemic hemodilution

V.E. Bukin, S.I. Vorotyntsev, A.K. Podkorytov, A.G. Khomenko, S.A. Potalov, O.P. Moskalyov, T.A. Gorbatenko

SUMMARY. We investigated influence of total intravenous anesthesia (TIVA) on the basis of propofol infusion (10–8–6 mg/kg/h) vs epidural anesthesia (EA) in combination to mild intravenous anesthesia on the basis of propofol infusion (4–2 mg/kg/h) on cardiovascular performance and oxygen status parameters at acute normovolemic hemodilution (ANH) (target hematocrit 26–28%) at 18 patients without accompanying diseases (ASA 1–2), during the major liver resections. During TIVA there were reduction of the cardiac index, accompanying with increase in system vascular resistance and development venous hypoxemia at reduction of hemoglobin concentration is less than 70 g/l. In EA group the hyperdynamic state of cardiovascular system, arising in reply to ANH, was supported steadily during surgery, providing a sufficient level of oxygen delivery and not lowering oxygenation venous blood even at reduction of hemoglobin concentration is less than 70 g/l. Conclusion: EA in a combination to mild intravenous anesthesia on the propofol base is more preferable anesthetic method for the major liver resections with ANH.

Key words: acute normovolemic hemodilution, major liver resections, propofol, an intravenous anaesthesia, epidural anaesthesia, cardiac index, oxygen delivery.

Адрес для переписки:

Валерий Евгеньевич Букин

69006, Запорожье, проезд Леваневского, 4, кв. 24

НОВИНИ

Окисленные липопротеины низкой плотности не являются независимым фактором риска ИБС.

Уровень холестерина окисленных липопротеинов низкой плотности предсказывает коронарный риск, но не является независимым от других липидных маркеров риска.

Д-р Tianying Wu и коллеги (Гарвардская Школа Общественного Здоровья, Бостон, Массачусетс) определяли исходные уровни окисленных липопротеинов низкой плотности (оЛПНП) у 18140 мужчин – участников исследования Health

Professionals Follow-Up Study и 32826 женщин – участниц исследования Nurses' Health Study. Каждому случаю нефатального инфаркта миокарда или фатальной ИБС (255 мужчин, 235 женщин) было сопоставлено два контрольных случая, подходящих по возрасту, полу и времени забора крови. Как среди мужчин, так и среди женщин уровень оЛПНП был достоверно связан с риском ИБС до поправки на другие липидные маркеры. Относительный риск составлял около 2,5 для максимальных значений оЛПНП против минимальных (5-ая против 1-ой квинтили).

Однако после поправки на уровни холестерина ЛПНП, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов относительный риск утратил статистическую достоверность. Кроме того, прогностическая ценность уровня оЛПНП уменьшалась при поправке на уровни апоВ и соотношение общего холестерина и холестерина ЛПВП. Два последних параметра точнее предсказывали риск ИБС, чем уровень оЛПНП.

J. Am. Coll. Cardiol. 2006;48:973-9.

УДК 611.329+611.83+612.816

Судинно-нервові взаємовідношення в м'язово-кишковому нервовому сплетенні стравоходу після перев'язування лівої шлункової артерії

З.М. Ящишин, В.А. Левицький, А.А. Побігун

Івано-Франківський державний медичний університет

РЕЗЮМЕ

Кровоносне русло м'язово-кишкового нервового сплетення стравоходу було досліджено на 18 котах приблизно одного віку та маси з використанням ін'єкційних методів, а нейрогліальний компонент – шляхом імпрегнації нервових елементів нітратом срібла за методом Більшовського – Грос.

Після перев'язування лівої шлункової артерії в ранні терміни дослідження (1-ша–7-ма доба) відзначено значне розрідження мікроциркуляторного русла м'язово-кишкового нервового сплетення (МКНС), зменшення ємкості кровоносного русла і показника площі нейрокапілярних контактів. Відновлення морфологічних показників кровопостачання нервових гангліїв зафіксовано на 15-ту добу. У гангліях МКНС у ранні терміни (1-ша–15-та доба) спостерігалися дистрофічні зміни окремих тіл нейронів. Це призводило до зменшення кількості малих і великих і збільшення кількості середніх нейронів, що супроводжувалося зростанням площі ганглія, яка припадає на 1 нейроцит. З 30-ї доби морфологічні показники відновилися і на 45-ту добу не відрізнялися від норми.

Ключові слова:

стравохід кота, мікроциркуляторне русло, м'язово-кишкове нерве сплетення, нейроглія.

Дослідження особливостей кровопостачання стравоходу є необхідним у визначенні функціональної здатності нервової тканини, яка потребує достатнього живлення для забезпечення функціональної активності.

Якщо взаємовідношення нервових клітин і мікросудин у межах центральної і периферичної нервової системи достатньо вивчені [1, 5], то дослідженню особливостей кровопостачання інтрамуральних нервових сплетень стравоходу в нормі і при патології приділено мало уваги [6].

У тісному взаємозв'язку із нервовими елементами і мікроциркуляторним руслом у нервовій системі перебуває нейроглія, яка забезпечує процеси метаболізму в нервових клітинах. Це стосується інтрамуральних сплетень стравоходу. Але вивченню цього важливого структурного утворення у складі нейрогліокапілярних комплексів приділено недостатньо уваги.

Виходячи з вищенаведеного, не викликає сумнівів актуальність і обґрунтованість вивчення процесів, які відбуваються в інтрамуральних сплетеннях стравоходу при порушенні його кровопостачання.

Мета дослідження – вивчити особливості гістометричних змін структурних компонентів м'язово-кишкового нервового сплетення (МКНС) і судинно-нервових співвідношень у різних відділах стравоходу після порушення його кровопостачання.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено на 18 дорослих котах приблизно одного віку і маси на 1-шу, 3-тю, 7-му, 15, 30-ту та 45-ту добу після перев'язування лівої шлункової артерії. Методи дослідження: 1) ін'єкція кровоносного русла стравоходу тонко тертими фарбами (паризькою синьою

та чорною тушшю); 2) імпрегнація нервових елементів МКНС нітратом срібла за методом Більшовського – Грос; 3) поєднаний метод виявлення кровоносних судин і нервових елементів стравоходу; 4) методи морфометричного та кореляційного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

Після перев'язування лівої шлункової артерії у кінці 1-ї доби від початку дослідження кровоносні судини МКНС звужувалися впродовж усього стравоходу. Артерії IV порядку, з яких починаються артеріоли нервових гангліїв, також зменшувалися в діаметрі. Деяка частина артеріол не заповнювалася ін'єкційною масою, тому в окремих ділянках нервових гангліїв утворювалися малосудинні зони. Артеріоли ставали спіралеподібними, часто за їх ходом ділянки звуження чергувалися з розширеннями. Найбільш виражені зміни спостерігалися в дистальному відділі стравоходу, на що вказують морфометричні показники. Так, якщо в проксимальному і середньому відділах стравоходу вони в порівнянні з нормою практично не змінювалися, то в дистальному площа поперечного перерізу судин зменшилася в 2,56 разу, а

ємкість кровоносного русла, яка припадає на один нейронцит, у – 2,26 разу.

Збільшилися питома вага малих судин за рахунок зменшення відсотка великих. Такі зміни призводять до зменшення в порівнянні з нормою площі капілярно-нейроклітинних контактів у 1,36–2,23 разу (табл. 1).

Через 3 доби після перев'язування лівої шлункової артерії зміни в кровоносному руслі гангліїв МКНС поглибилися. Артеріальна його ланка значно звужилася. В основній більшості ділянок кровоносне русло було недостатньо заповнене ін'єкційними масами. Особливо помітною була покрученість артеріальних судин, які подекуди багаторазово закручувались і утворювали своєрідні клубки. Артеріоли, які беруть від них початок, прекапіляри і капіляри також набували покрученого вигляду. В дистальному відділі стравоходу площа поперечного перерізу судин зменшилася в 2,18 разу, ємкість кровоносного русла, яка припадає на один нейронцит, – у 2,36 разу (табл. 2, 3). В 1,56–2,34 разу залишалася зменшеною також площа капілярно-нейроцитних контактів. Зникли великі капіляри, а відсоток дрібних збільшився в 2,97 разу.

Таблиця 1

Показники площі капілярно-нейроцитних контактів (мкм²) в МКНС краніального відділу стравоходу після перев'язування лівої шлункової артерії ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$; n=3)

Термін дослідження, доба	Статистичні показники	Поперечник нейрона				
		10–15	16–20	21–25	26–30	31–35
Норма	M±m	258,0±15,5	260,5±28,8	413,3±87,1	454,6±51,6	507,1±45,3
1-ша	M±m	297,3±9,9	248,3±11,1	268,6±38,0	318,8±45,6	457,7±35,5
3-тя	M±m	237,1±15,3	230,5±20,2	271,4±64,6	328,4±37,8	408,9±55,3
7-ма	M±m	214,7±12,6	258,9±11,8	378,8±52,1	347,8±64,0	443,4±61,8
15-та	M±m	226,4±12,4	285,0±23,9	445,8±77,7	459,0±37,8	398,9±24,5
30-та	M±m	256,7±10,9	258,9±24,8	548,3±45,2	501,9±55,9	512,4±52,7
45-та	M±m	240,4±9,6	273,3±13,1	486,0±61,6	484,3±34,4	435,4±23,4

Таблиця 2

Площа поперечного перерізу судин (мкм²), яка припадає на умовну одиницю площі МКНС стравоходу, в різні терміни після перев'язування лівої шлункової артерії ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$; n=3)

Термін дослідження, доба	Статистичний показник	Відділ стравоходу		
		краніальний	середній	каудальний
Норма	M±m	339,6±47,8	436,3±59,5	452,1±57,6
1-ша	M±m	279,3±14,25	278,9±33,2*	224,4±25,3*
3-тя	M±m	287,1±10,7	391,7±22,1*	207,4±27,3*
7-ма	M±m	288,3±20,3	327,5±19,7	298,9±18,4*
15-та	M±m	307,9±11,3	381,8±12,6	395,4±13,6
30-та	M±m	327,7±14,3	426,9±30,3	385,3±26,4
45-та	M±m	333,2±18,8	418,5±34,3	484,0±51,1

Примітка: * – статистично достовірна різниця з нормою.

Таблиця 3

Ємкість кровоносного русла (мкм3) ганглія, яка припадає на один нейроцит в МКНС стравоходу, в різні терміни дослідження після перев'язування лівої шлункової артерії ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$; n=3)

Термін дослідження, доба	Відділ стравоходу		
	краніальний	середній	каудальний
Норма	5416,6±366,3	6459,4±398,4	6331,2±368,6
1-ша	5123,7±237,5	5128,1±284,1*	3051,8±167,5*
3-тя	4815,1±204,9	5314,7±311,5*	2674,3±122,3*
7-ма	4907,3±189,3	5501,2±307,8	4521,6±157,4*
15-та	5033,6±237,1	5955,3±328,7	8435,5±411,7
30-та	5094,9±213,3	6541,5±389,4	7434,7±399,8
45-та	5243,3±331,4	6238,8±371,3	6931,3±357,4

Примітка: * – статистично достовірна різниця з нормою.

Через 7 діб після перев'язування лівої шлункової артерії звуження кровоносних судин дещо послабилося, на що вказували показники морфометрії. В порівнянні з попереднім терміном вони зменшилися, але ще відрізнялися від норми. Так, площа поперечного перерізу була меншою в порівнянні з нормою в 1,51 разу, а ємкість кровоносного русла, яка припадає на один нейроцит, – в 1,4 разу. Значення показника капілярно-нейроклітинних контактів збільшилося у порівнянні з попереднім терміном, проте залишалося меншим, ніж в нормі.

На 15-ту добу дослідження більшість артерій, які беруть участь в кровопостачанні нервових гангліїв, набули звичайного вигляду, рівномірно заповнювалися ін'єкційними масами. Явища ішемії зникли, малосудинні зони зменшилися в розмірах. Величини площі поперечного перерізу інтрагангліонарних капілярів та площі капілярно-нейроцитних контактів наблизилися до норми.

На 30–45-ту добу дослідження кровоносне русло нервових гангліїв і тяжів МКНС мало відрізнялося від звичайного вигляду. Морфометричні показники, які характеризують стан кровоносного русла, практично не відрізнялися від нормальних.

Щодо змін нейроногліального комплексу МКНС стравоходу після перев'язування лівої шлункової артерії, то у структурі гангліїв проксимального та середнього відділів стравоходу впродовж усього дослідження спостерігались незначні зміни реактивного характеру. Проліферативна реакція нейроглії була відсутня. Морфометричні показники, які характеризують стан нейронного та гліального компонентів гангліїв, практично не змінилися. Такі самі зміни спостерігалися і в дистальному відділі стравоходу наприкінці 1-ї доби дослідження.

Через 3 доби нервові елементи МКНС дистального відділу органа зазнали різних за ступенем реактивно-дистрофічних змін. Морфометричні показники при цьому не були змінені. Через 7 діб після оперативного втручання нейрони гангліїв МКНС дистального відділу

стравоходу зазнали різного ступеня дистрофічно-дегенеративних змін. Частина нейронів зникла. Спостерігалася помірна проліферація нейроглії. На 15-ту добу дослідження в гангліях МКНС дистального відділу органа нервові елементи виявили виражену дегенерацію. Спостерігалися ділянки, в яких зовсім були відсутні нервові клітини. У цей термін площа ганглія, яка припадає на 1 нейроцит, у порівнянні з нормою зменшилася в 1,45 разу. Відбулося «перекалібрування» нейроцитів: зменшилася кількість малих і великих, збільшилася кількість середніх. Навколо нейронів в 1,32–1,83 разу зросла кількість гліальних клітин. На 30-ту добу дегенерація нервових елементів МКНС дистального відділу стравоходу зменшилася. Переважна більшість нейроцитів набула характерного для норми вигляду. На 45-ту добу гістологічна будова основної більшості нейроцитів практично не відрізнялася від норми. Проте площа ганглія, яка припадає на один нейроцит, і надалі залишалася більшою за норму (в 1,37 разу). За рахунок кількісного зменшення малих і середніх нейронів в 1,23 разу збільшилася кількість великих нейронів. Кількість гліальних клітин навколо кожного з нейроцитів не відрізнялася від норми.

Висновки

1. Перев'язування лівої шлункової артерії спричинює виражені зміни в структурі і кровопостачанні гангліїв МКНС стравоходу, в основному його дистального відділу. У ранні терміни дослідження (1-ша–7-ма доба) відбулося значне розрідження МЦР гангліїв МКНС, зменшення ємкості капілярного русла і площі нейрон-капілярних контактів. Спостерігалися дистрофічні і некротичні зміни окремих нейронів, що призвело до їхнього «перекалібрування»: зменшення кількості малих та великих нервових клітин і збільшення кількості середніх. У проксимальному та середньому відділах стравоходу такі зміни носили невиражений і короткотривалий

характер. При цьому кровопостачання гангліїв на всьому протязі стравоходу відновилося до 15-ї доби, а структурна організація МКНС – до 45-ї.

2. Оскільки пошкодження лівої шлункової артерії є причиною структурних змін у МКНС стравоходу та його МЦР, при виконанні високої резекції шлунка з перев'язуванням лівої шлункової артерії рекомендується максимально зберігати її гілочки, які прямують до нижніх відділів стравоходу, для попередження порушення функції кардіального сфінктера.

Список літератури

1. Левицький В.А. Стан складових компонентів простої рефлекторної дуги в постнатальному розвитку. – Дрогобич: Відродження, 1997. – 220 с.
2. Мельман Е.П. Функциональная морфология иннервации органов пищеварения. – М.: Медицина, 1970. – 328 с.
3. Мельман Е.П., Долишний Н.В., Петрухин В.И. Новый метод одновременного и сочетанного выявления нервных элементов и сосудов в стенках полых органов // Арх. анатомии, гистологии, эмбриологии. – 1968. – Т. 54. – Вып. 6. – С. 96–98.
4. Дельцова Е.И. Морфологический анализ состояния нейросудистых отношений и тканевых структур тонкой кишки при ее острых хирургических заболеваниях: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.00.02. – М., 1988. – 36 с.
5. Юрах Е.М. Морфофункциональные исследования нейровазальных компонентов седалищного нерва в норме, при де- и регенерации с воздействием лазерного излучения: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – К., 1991. – 20 с.
6. Козловский И.Г. К вопросу о нервах пищевода у млекопитающих животных: Дис. ... д-ра мед наук. – 1990. – 150 с.

Сосудисто-нервные взаимоотношения в мышечно-кишечном нервном сплетении пищевода после перевязки левой желудочной артерии

З.Н. Яцишин, В.А. Левицкий, А.А. Побегун

РЕЗЮМЕ. Кровеносное русло мышечно-кишечного нервного сплетения пищевода было исследовано на 18 котах приблизительно одного возраста и массы с использованием инъекционных методов, а нейроглиальный компонент – путем импрегнации нервных элементов нитратом серебра с помощью метода Бильшовского – Грос.

После перевязки левой желудочной артерии в ранние сроки исследования (1-е–7-е сутки) отмечено значительное разжижение микроциркуляторного русла мышечно-кишечного нервного сплетения (МКНС), уменьшение емкости кровеносного русла и показателя площади нейрокапиллярных контактов. Восстановление морфологических показателей кровоснабжения нервных ганглиев зафиксировано на 15-е сутки.

В ганглиях МКНС в ранние сроки (1–15 сут) наблюдали дистрофические изменения отдельных тел нейронов. Это приводило к уменьшению количества мелких и крупных и увеличению количества средних нейронов, что способствовало увеличению площади ганглия, которая приходится на один нейронцит. С 30-х суток морфологические показатели восстановились и на 45-и сутки не отличались от нормы.

Ключевые слова: *пищевод кота, микроциркуляторное русло, мышечно-кишечное нервное сплетение, нейроглия.*

Vascular-nervous disposition in muscular-intestinal nervous plexus after bandage of left artery of stomach

Z.N. Yatsishin, V.A. Levitsky, A.A. Pobegun

SUMMARY. Superimposition of the ligature of the left artery of stomach entails big change in the supplying of the blood of the synovial cyst of the muscular-intestinal nervous plexus of esophagus. During the early time of the experiment takes place considerable rarefaction of the microcirculation of the blood, reduction of the area of neurocapillary contact. Here takes place dystrophical once necrotic changes of the separate neurons. The most outspoken changes take places in the distal section of the esophagus. Supplying of the blood of the synovial cyst restores 15 days, an their structure organization – 45 days after the superimposition of the ligature.

Key words: *stomach of cat, microcirculation of the blood, muscular-intestinal nervous plexus, neuroglia.*

Адреса для листування:

Андрій Андрійович Побігун

76008, Івано-Франківськ, вул. Тролейбусна, 13/28

УДК 616.14-002+616.14-003.7]:616-005.1-085.844.6

Вплив внутрішньотканинного електрофонофорезу на показники системи гемостазу у хворих з гострим тромбофлебітом і тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок

С.І. Іващук, Л.П. Хомко, Л.П. Сидорчук, І.А. Плеш, О.Й. Хомко, О.І. Іващук

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

РЕЗЮМЕ

Вивчено особливості впливу внутрішньотканинного електрофонофорезу нікотинової кислоти, гепарину та новокаїну на систему гемостазу у хворих з гострим тромбофлебітом і тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок. У 70 хворих і 30 практично здорових волонтерів визначали загальний потенціал гемокоагуляції та стан фібринолітичної системи плазми крові. Встановлено, що проведення внутрішньотканинного електрофонофорезу нікотинової кислоти, гепарину та новокаїну сприяє нормалізації гемостатичного потенціалу, підвищенню ферментативної фібринолітичної активності плазми крові, зниженню неензиматичного лізису фібрину/фібриногену, відновленню потенціальної активності плазміногену та підвищенню інтенсивності Хагеманзалежного фібринолізу.

Ключові слова:

тромбофлебіт, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, гемостаз, гемокоагуляція.

Проблема лікування хворих з гострим тромбофлебітом і тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок залишається актуальною через незадовільні результати лікування даної патології. Хірургічне втручання залишається пріоритетним щодо вибору лікувальної тактики, проте за гострого тромбозу вен нижніх кінцівок дає незадовільні віддалені результати в 55–25% випадків, а за тромбозу глибоких вен гомілки – взагалі унеможливлене. Застосування фібринолітичної терапії дає позитивний результат у 70–96% випадків, проте обмежене небезпекою виникнення тромбоемболії легеневої артерії та необхідністю введення кава-фільтрів. Разом з тим наявність інгібіторів, які блокують активність фібринолітичних засобів, та зниження концентрації препаратів за рахунок розведення їх у судинному руслі, обмежують широке застосування фібринолітичної терапії. Для

усунення цих недоліків деякі автори пропонують застосовувати регіональну перфузію фібринолітичних засобів чи створювати депо фібринолітичного препарату шляхом іммобілізації останнього на повільно-розчинних носіях [1, 3, 6].

Іншим напрямком локальної пролонгації фібринолітичної терапії та стимуляції ендогенного фібринолізу є проведення внутрішньотканинного електрофонофорезу (ВТЕФФ), який забезпечує високу місцеву концентрацію лікарських засобів [2] та підвищує фібринолітичну активність крові [5].

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 70 хворих, у яких на підставі результатів клінічних, лабораторно-біохімічних, інструментальних і спеціальних методів досліджень діагностовано гострий

тромбофлебіт чи тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок. Групу контролю склали 30 здорових донорів (15 жінок та 15 чоловіків віком від 30 до 50 років). В основній групі чоловіки становили 52% від загальної кількості пацієнтів, жінки – 48%; осіб працездатного віку було 82%, похилого і старечого – 18%.

Внутрішньотканинний електрофонофорез виконували за власною методикою [2].

Кров забирали з кубітальної вени силіконованим шприцом о 8-й годині ранку, стабілізували натрію цитратом та реєстрували тромбоеластограми на гемокоагулографі «АГКМ 1-01».

Загальний коагуляційний потенціал крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий та тромбіновий час, активований парціальний тромбoplastиновий час), потенційну активність плазміногену, Хагеманзалежний фібриноліз, активність антиплазмінів, рівень фібриногену в плазмі крові та активність антитромбіну III визначали за допомогою наборів реактивів фірми «Simko Ltd.» (Львів) за методиками Н. Тица [7]. Сумарний, фермента-

тивний і неферментативний фібриноліз у плазмі крові визначали за методикою О.Л. Кухарчука [4].

Статистичну обробку отриманих даних виконано на РС IBM Pentium III за допомогою Microsoft Excel-2000.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з отриманими даними (табл. 1), вже на 1-шу добу застосування ВТЕФФ спричинив затримку зсідання крові за внутрішнім шляхом: час рекальцифікації подовжувався на 23,37% у порівнянні з контролем. На 3-тю–5-ту добу лікування спостерігалось достовірне зниження цього показника, проте відносно контролю він залишався в 1,25 разу вищим, а на 7-му–10-ту добу у хворих цієї групи активність зсідуючої системи за внутрішнім шляхом залишалася меншою за контрольні дані.

Варто зауважити меншу реакцію зовнішнього шляху зсідання крові на проведення лікування. Так, на 1-шу добу протромбіновий час подовжився, на 3-тю–5-ту – відповідав контрольним даним, проте знову зростав наприкінці спостережень.

Таблиця 1

Характеристика загального потенціалу гемокоагуляції у хворих основної групи в динаміці лікування ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Контроль (n=30)	Основна група (n=70)		
		1-ша доба лікування, 1-ше обстеження	3-тя–5-та доба лікування, 2-ге обстеження	7-ма–10-та доба лікування, 3-тє обстеження
Час рекальцифікації, с	85,40±1,79	111,45±4,62 p<0,001	92,38±2,13 p<0,05 p ₁₋₂ <0,001	100,59±1,38 p<0,001 p ₂₋₃ <0,01
Протромбіновий час, с	19,74±0,33	23,29±0,79 p<0,001	19,21±0,39 p ₁₋₂ <0,001	23,77±0,46 p<0,001 p ₂₋₃ <0,001
Тромбіновий час, с	11,49±0,31	18,89±0,66 p<0,001	14,21±0,32 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	10,92±0,29 p ₂₋₃ <0,001
Активований парціальний тромбoplastиновий час, с	39,46±0,61	42,39±1,29 p<0,05	37,90±0,53 p ₁₋₂ <0,001	41,59±0,47 p<0,01 p ₂₋₃ <0,001
Активність антитромбіну III, %	96,43±1,11	77,85±1,50 p<0,001	90,49±1,52 p<0,01 p ₁₋₂ <0,001	102,15±1,08 p<0,001 p ₂₋₃ <0,001
Концентрація фібриногену в плазмі крові, г/л	3,88±0,04	3,23±0,16 p<0,001	3,09±0,08 p<0,001	3,52±0,07 p<0,001 p ₂₋₃ <0,01
Відсоток адгезивних тромбоцитів, %	31,69±0,57	49,33±0,76 p<0,001	42,21±0,62 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	39,10±0,92 p<0,001 p ₂₋₃ <0,01
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, ум. од.	3,10±0,15	9,80±0,34 p<0,001	7,75±0,26 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	3,42±0,14 p ₂₋₃ <0,001
Активність XIII фактора, %	104,40±1,02	79,44±1,27 p<0,001	90,00±1,49 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	101,85±1,05 p ₂₋₃ <0,001

Примітки: p – ступінь вірогідності різниць показників у порівнянні з контролем; p_{х-хп} – ступінь вірогідності різниць показників у відповідних обстеженнях хворих; n – число спостережень.

Зміни останньої фази зсідання крові – фібриногенезу були такими: на 1-шу добу лікування значно сповільнилася інтенсивність утворення фібрину, яка зберігалася до 3-ї–5-ї доби спостережень, проте на 7-му–10-ту добу тромбіновий час не відрізнявся від контрольних даних.

Таким чином, встановлено, що ВТЕФФ впливав на загальний потенціал гемокоагуляції через механізми внутрішнього шляху зсідання крові, що було підтверджено змінами показника, який найбільш чітко і реально відображає процеси Хагеманзалежного зсідання крові – активований парціальний тромбопластиновий час зростав на 1-шу добу лікування, знижувався в середині курсу лікувальних процедур і достовірно підвищувався наприкінці спостережень.

Реакція протизсідуючої системи крові на ВТЕФФ на 1-шу добу лікування проявлялася зниженням активності антитромбіну III, але вже на 3-тю–5-ту добу спостігалася підвищення плазмової концентрації цього головного фактора протизсідуючої системи крові, яке зберігалася таким до кінця лікування.

Аналізуючи рівень фібриногену в плазмі крові, варто зазначити відсутність суттєвої реакції на проведення ВТЕФФ: незначне зниження концентрації фібриногену в плазмі крові на 1-шу добу лікування, яке зберігалася до

3-ї–5-ї доби, змінювалося підвищенням його рівня майже до контрольних величин наприкінці спостережень. Отже, можна зробити висновок, що проведене лікування не впливало негативно на білоксинтезуючу функцію печінки.

На нашу думку, дещо несподіваною була реакція тромбоцитарно-судинного гемостазу, про що свідчить зростання відсотка адгезивних тромбоцитів на 1-шу добу лікування, яке змінювалося прогресивним зниженням цього показника наприкінці курсу лікувальних процедур. Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів на 1-шу, 3-тю та 5-ту добу лікування також підвищувався, але потім нормалізувався. Можна зробити висновок, що проведення ВТЕФФ гепарину, нікотинової кислоти і новокаїну змінювало загальновідому негативну реакцію тромбоцитів на гепарин, яка проявляється зниженням їх спонтанної агрегації.

Активність фібринази різко зменшувалася на 1-шу добу лікування і перманентно підвищувалася, досягаючи контрольних величин при одужанні хворих, що свідчить про нормалізацію останньої фази зсідання крові.

Стосовно змін фібринолітичного потенціалу системи регуляції агрегатного стану крові, то дані, наведені в табл. 2, свідчать про те, що у хворих різко знижувалася потенційна активність плазміногену, що відповідало

Таблиця 2
Характеристика фібринолітичного потенціалу крові у хворих основної групи в динаміці лікування ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Контроль (n=30)	Основна група (n=70)		
		1-ша доба лікування, 1-ше обстеження	3-тя–5-та доба лікування, 2-ге обстеження	7-ма–10-та доба лікування, 3-тє обстеження
Потенційна активність плазміногену, хв	14,86 $\pm$ 0,21	21,67 $\pm$ 0,70 p<0,001	17,79 $\pm$ 0,37 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	15,15 $\pm$ 0,19 p ₂₋₃ <0,001
Хагеманзалежний фібриноліз, хв	15,06 $\pm$ 0,17	21,31 $\pm$ 0,63 p<0,001	17,56 $\pm$ 0,22 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	14,97 $\pm$ 0,15 p ₂₋₃ <0,001
Сумарна фібринолітична активність, Е ₄₄₀ /мл·год	5,25 $\pm$ 0,10	5,60 $\pm$ 0,25	5,71 $\pm$ 0,18 p<0,05	4,37 $\pm$ 0,09 p<0,001 p ₂₋₃ <0,001
Неферментативний фібриноліз, Е ₄₄₀ /мл·год	0,68 $\pm$ 0,03	2,68 $\pm$ 0,13 p<0,001	2,04 $\pm$ 0,10 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	1,07 $\pm$ 0,04 p<0,001 p ₂₋₃ <0,001
Ферментативний фібриноліз, Е ₄₄₀ /мл·год	4,66 $\pm$ 0,10	2,94 $\pm$ 0,19 p<0,001	3,70 $\pm$ 0,12 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	3,29 $\pm$ 0,07 p<0,001 p ₂₋₃ <0,01
Розчинні комплекси фібрин-мономеру, мкг/мл	0,74 $\pm$ 0,17	3,16 $\pm$ 0,46 p<0,001	3,49 $\pm$ 0,32 p<0,001 p ₁₋₂ <0,01	1,23 $\pm$ 0,23 p ₂₋₃ <0,001
Продукти деградації фібрину/фібриногену	0,51 $\pm$ 0,15	3,79 $\pm$ 0,46 p<0,001	2,51 $\pm$ 0,33 p<0,001 p ₁₋₂ <0,05	0,77 $\pm$ 0,16 p ₂₋₃ <0,001
Антиплазміни, %	100,20 $\pm$ 0,97	128,21 $\pm$ 1,69 p<0,001	110,56 $\pm$ 1,76 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	96,38 $\pm$ 1,37 p<0,05 p ₂₋₃ <0,001

Примітки: p – ступінь вірогідності різниць показників у порівнянні з контролем; p_{x-хп} – ступінь вірогідності різниць показників у відповідних обстеженнях хворих; n – число спостережень.

гальмуванню Хагеманзалежного фібринолізу. Під впливом ВТЕФФ вже на 3-тю–5-ту добу показники фібринолітичної активності плазми крові зростали, а на 7-му–10-ту добу відповідали контрольним даним.

Позитивний вплив ВТЕФФ на загальний потенціал гемокоагуляції підтверджується динамікою змін сумарної фібринолітичної активності крові. На нашу думку, варто зазначити зміни її структури: якщо неферментативний фібриноліз прогресивно зменшувався, то ферментативна фібринолітична активність плазми крові, навпаки, зростала. Тобто отримані дані дозволяють стверджувати, що ВТЕФФ з нікотинової кислотою сприяє активації ензиматичного лізису фібрину/фібриногену, що підтверджується підвищенням плазмової концентрації розчинних комплексів фібрин-мономеру і продуктів деградації фібрину/фібриногену.

Рівні розчинних комплексів фібрин-мономеру а, також

продуктів деградації фібрину/фібриногену значно знижувалися впродовж лікування і наприкінці спостережень не відрізнялися від контрольних даних. Отже, лізис венозного тромбу відбувався повільно, що суттєво знижувало ризик тромбоемболії легеневої артерії.

Підвищений рівень антиплазмінів, який спостерігався на 1-шу добу лікування, в подальшому знижувався і був навіть нижчим за контрольні дані. Ймовірно, ця реакція зумовлена інтенсивним зниженням загального потенціалу зсідання крові і відображає реакцію внутрішньої системи контролю гемокоагуляційного потенціалу на проведення лікування.

Найбільш чітко зміни характеристик зсідання крові відбивалися на тромбоеластограмі (табл. 3). Так, швидкість утворення тромбіну на 1-шу добу лікування збільшилася майже втричі, протягом курсу терапії спостерігалось її зниження, а наприкінці – цей показник майже

Таблиця 3

Тромбоеластографічна характеристика гемокоагуляційного потенціалу у хворих основної групи в динаміці лікування ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Контроль (n=30)	Основна група (n=70)		
		1-ша доба лікування, 1-ше обстеження	3-тя–5-та доба лікування, 2-ге обстеження	7-ма–10-та доба лікування, 3-тє обстеження
Швидкість утворення тромбіну г, с	149,77 $\pm$ 3,70	55,02 $\pm$ 3,39 p<0,001	90,74 $\pm$ 2,74 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	120,41 $\pm$ 3,13 p<0,001 p ₂₋₃ <0,001
Тромбоеластографічна константа тромбіну К, с	102,29 $\pm$ 2,43	105,21 $\pm$ 7,85	125,03 $\pm$ 6,70 p<0,01	200,77 $\pm$ 5,22 p<0,001 p ₂₋₃ <0,001
Максимальна амплітуда коливань Am, мм	29,40 $\pm$ 0,62	44,66 $\pm$ 0,95 p<0,001	39,03 $\pm$ 0,71 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	37,03 $\pm$ 0,52 p<0,001 p ₂₋₃ <0,05
Еластичність кров'яного згустку Е, ум. од.	42,07 $\pm$ 1,24	82,59 $\pm$ 3,00 p<0,001	64,85 $\pm$ 1,92 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	59,26 $\pm$ 1,31 p<0,001 p ₂₋₃ <0,05
Модуль пружності згустку крові Q, Н/м ²	252,97 $\pm$ 7,48	496,67 $\pm$ 18,10 p<0,001	389,98 $\pm$ 11,53 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	356,09 $\pm$ 7,94 p<0,001 p ₂₋₃ <0,05
Константа специфічного тромбоцитарного зсідання крові t, с	525,26 $\pm$ 7,33	346,32 $\pm$ 13,19 p<0,001	421,18 $\pm$ 11,54 p<0,001 p ₁₋₂ <0,01	673,84 $\pm$ 15,32 p<0,001 p ₂₋₃ <0,001
Константа синерезису S, с	629,54 $\pm$ 8,03	450,00 $\pm$ 18,74 p<0,001	546,97 $\pm$ 16,21 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	874,10 $\pm$ 14,28 p<0,001 p ₂₋₃ <0,001
Загальний час зсідання крові Т, с	777,31 $\pm$ 7,82	505,03 $\pm$ 21,52 p<0,001	637,72 $\pm$ 17,96 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	995,03 $\pm$ 14,76 p<0,001 p ₂₋₃ <0,001
Збірний індекс коагуляції Сі, ум. од.	0,71 $\pm$ 0,02	1,95 $\pm$ 0,13 p<0,001	1,14 $\pm$ 0,04 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	0,70 $\pm$ 0,02 p ₂₋₃ <0,001
Кутова константа α , градуси	3,69 $\pm$ 0,23	15,61 $\pm$ 0,43 p<0,001	11,26 $\pm$ 0,36 p<0,001 p ₁₋₂ <0,001	5,36 $\pm$ 0,33 p<0,001 p ₂₋₃ <0,001

Примітки: p – ступінь вірогідності різниць показників у порівнянні з контролем; p_{x-хп} – ступінь вірогідності різниць показників у відповідних обстеженнях хворих; n – число спостережень.

дорівнював контрольним даним, що можна розцінити як позитивну реакцію на електрофоретичне введення гепарину. Зауважимо, що цей ефект не є негативним, оскільки тромбоеластографічна константа тромбіну перманентно подовжувалася, що супроводжувалося достовірним зростанням часу специфічного тромбоцитарного зсідання крові.

Такий інтегральний показник, як константа синерезису, значно зростає. Отже, запропоноване лікування мало ефект не лише на рівні зовнішнього шляху зсідання крові, але й знижувало інтенсивність первинного гемостазу. Це підтверджується динамікою змін загального часу зсідання крові, збірного індексу коагуляції та кутової константи α .

Таким чином, проведення ВТЕФФ нікотинової кислоти, гепарину і новокаїну суттєво знижувало зсідуючу здатність крові та підвищувало інтенсивність ензиматично-залежного фібринолізу, який є головною ланкою фібринолітичної системи плазми крові.

Висновки

1. Застосування ВТЕФФ нікотинової кислоти, гепарину і новокаїну в лікуванні хворих з гострим тромбофлебітом і тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок сприяє нормалізації гемостатичного потенціалу крові.

2. Під впливом ВТЕФФ нікотинової кислоти, гепарину і новокаїну відзначено зростання ферментативної фібринолітичної активності плазми крові і зменшення неензиматичного лізису фібрину.

3. Вплив ВТЕФФ нікотинової кислоти, гепарину і новокаїну локалізований на рівні тромбоцитарно-судинної та фібринолітичної ланок у системі регуляції агрегатного стану крові.

4. ВТЕФФ нікотинової кислоти, гепарину і новокаїну відновлює потенційну активність плазміногену та підвищує інтенсивність Хагеманзалежного фібринолізу.

5. Механізми впливу ВТЕФФ нікотинової кислоти, гепарину і новокаїну на систему регуляції агрегатного стану крові локалізовані на рівні тромбіно- і фібриногенезу.

6. Застосоване поєднання нікотинової кислоти з гепа-

рином запобігає активації тромбоцитарно-судинного гемостазу у хворих з гострим тромбозом і тромбофлебітом.

Заключення

Запропонований спосіб лікування хворих з гострим тромбофлебітом і тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок з використанням внутрішньотканинного електрофонофорезу нікотинової кислоти, гепарину і новокаїну має патогенетично обґрунтоване спрямування, а його доступність та простота дають підставу рекомендувати його для подальшого поширення у лікарській практиці.

Список літератури

1. Генік С.М., Олексин В.І., Генік І.С. Оперативне лікування гострого тромбофлебіту поверхневих вен нижніх кінцівок // Шпитальна хірургія. – 2001. – № 3. – С. 38–41.
2. Деклараційний патент на винахід «Спосіб лікування гострих тромбофлебітів нижніх кінцівок» № 29882 А від 30.09.97. – МПК 6 А61В 17/00 / авторів Алексєєнко О.В. та Івашук С.І.
3. Дрюк Н.Ф., Чернуха Л.М. и др. Современные возможности диагностики и хирургического лечения острого тромбофлебита и тяжелых форм варикозной болезни // Клін. хірургія. – 2003. – № 2. – С. 35–40.
4. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05/ Одеський мед. ін-т. – Одеса, 1996. – 37 с.
5. Малолеткина Л.А., Улащик В.С. Лечебные физические факторы и гемокоагуляция. – Минск: Наука и техника, 1983. – 176 с.
6. Скупий О.М., Загоруйко О.Д. та ін. Регіонарний тромболізис в лікуванні гострих тромбозів глибоких вен // Практ. медицина. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 153–155.
7. Энциклопедия клинических лабораторных тестов : Пер. с англ. / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.

Влияние внутритканевого электрофонофореза на показатели системы гемостаза у больных с острым тромбофлебитом и тромбозом глубоких вен нижних конечностей

С.И. Ивашук, Л.П. Хомко, Л.П. Сидорчук, И.А. Плеш, О.И. Хомко

РЕЗЮМЕ. Изучены особенности влияния внутритканевого электрофонофореза никотиновой кислоты, гепарина и новокаина на систему гемостаза у больных с острым тромбофлебитом и тромбозом глубоких вен нижних конечностей. У 70 больных и 30 практически здоровых добровольцев определяли общий потенциал гемокоагуляции и состояние фибринолитической системы плазмы крови. Установлено, что использование внутритканевого электрофонофореза никотиновой кислоты, гепарина и новокаина способствует нормализации гемостатического потенциала, повышению ферментативной фибринолитической активности плазмы крови, снижению неэнзиматического

лизиса фибрина/фибриногена, восстановлению потенциальной активности плазминогена и повышению интенсивности Хагеманзависимого фибринолиза.

Ключевые слова: тромбофлебит, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, гемостаз, гемокоагуляция.

The influence of intratissue electrophonophoresis on the data of the haemostasis system in the patients with the acute thrombophlebitis and deep vein thrombosis of the lower extremities

S.I. Ivashchuk, L.P. Khomko, L.P. Sydorhuk, I.A. Plash, O.Y. Khomko

SUMMARY. The peculiarities of the influence of the intratissue electrophonophoresis with nicotine acid, heparin and novocain on the haemostasis system in patients with acute thrombophlebitis and deep venous thrombosis of the lower extremities have been studied. In 70 patients and 30 healthy people the general potential of haemocoagulation and state of fibrinolytic system of blood plasma were defined. It was estimated that the usage of the intratissue electrophonophoresis with nicotine acid, heparin and novocain promotes normalization of haemostatic potential, rises the enzyme fibrinolytic activity of the blood plasma and lowers unenzyme lysis of fibrin/fibrinogen, renews potential activity of plasminogen and rises the intensivity of Hageman-dependent fibrinolysis.

Key words: thrombophlebitis, deepvein thrombosis of the lower extremities, haemostas, haemocoagulation.

Адреса для листування:

Сергій Іванович Іващук

58029, Чернівці, вул. Червоноармійська, 174/3

Буковинський державний медичний університет

НОВИНИ

Прекращение медикаментозной терапии после перенесенного инфаркта миокарда ассоциируется с повышением риска смертности.

Американские ученые во главе с д-ром Michael Ho (Медицинский Центр Veterans Affairs, Денвер, Колорадо) изучали прием аспирина, бета-блокаторов, статинов через 1 месяц после госпитализации по поводу инфаркта миокарда (ИМ), а также 12-месячные показатели смертности у 1521 пациента, которому все эти препараты были назначены при выписке. Оказалось, что спустя месяц

184 больных прекратили прием всех трех препаратов, 56 – двух препаратов, и 272 – одного препарата; 1009 продолжали принимать все назначенные лекарства. В целом, выживаемость среди прекративших прием всех трех препаратов была ниже, чем у тех, кто продолжал прием хотя бы одного лекарства: 88,5% против 97,7% ($p < 0,001$). По данным мультивариационного анализа, риск смерти при прекращении приема всех трех препаратов был достоверно выше, чем при продолжении терапии – отношение рисков, ОР, 3,81. Кроме того, прекращение приема аспирина ассо-

циировалось с ОР смертности 1,82, отказ от бета-блокаторов и статинов – с ОР 1,96 и 2,86, соответственно. Приверженность терапии была ниже среди лиц пожилого возраста, с низким образовательным уровнем, сопутствующим сахарным диабетом, с осложнениями ИМ. По мнению авторов, приверженность терапии можно повысить за счет лучшей координации всех этапов оказания медицинской помощи, разъяснения важности приема препаратов, повышения экономической доступности медикаментозного лечения.

Arch Intern Med 2006;166:1842-7.

Вимоги до авторів

(Складені з урахуванням «Єдиних вимог до рукописів, що представляються до біомедичних журналів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів)

Журнал «Кровообіг та гемостаз» є виданням Української асоціації «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення».

Видання присвячене актуальним питанням порушення кровообігу та дестабілізації внутрішньосудинного гомеостазу як загальної медичної проблеми, що поєднує інтереси кардіологів, терапевтів, судинних хірургів та лікарів інших спеціальностей, чия діяльність пов'язана з патологією серця та судин, розладами кровопостачання органів та тканин. Вивчення механізмів та визначення оптимальних шляхів лікування цих розладів, яке дозволить оптимізувати терапію хворих, покращити якість та збільшити тривалість їхнього життя, – є провідною темою журналу.

У виданні публікуються наукові досягнення з тематики видання як медичних, так і інших спеціальностей, діяльність яких спрямована на оптимізацію медичної допомоги (біології, біохімії, фармакології тощо).

Журнал публікує передові та оригінальні статті, стислі повідомлення, нотатки з практики, лекції, огляди, листи до редакції, рекламу нових лікувальних препаратів і медичного обладнання провідних світових фірм, матеріали конгресів та конференцій. Усі матеріали рецензуються і обговорюються редакційною колегією.

Усі статті повинні бути оригінальними, а рукописи узгоджені з усіма авторами. Не приймаються до друку вже опубліковані чи надіслані в інші видання статті. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Редакція не несе відповідальності за допущені авторами помилки і залишає за собою право на скорочення тексту і кількості ілюстрацій.

Вимоги до оформлення рукописів

Рукописи повинні бути представлені українською, російською або англійською мовою та супроводжуватися резюме на трьох мовах – українській, російській, англійській (для іноземних авторів на двох мовах – англійській та російській) і ключовими словами (4–6 слів чи словосполучень). Резюме повинно мати обсяг до 800 друкованих літер та складатися за наступною схемою: УДК, ініціали та прізвище авторів, назва статті, текст резюме.

Матеріал статті повинен бути викладений за наступною схемою:

а) індекс УДК; б) назва роботи; в) ініціали та прізвища авторів; г) назва установи, де виконано роботу; д) вступ, у якому наданий аналіз останніх досліджень та публікацій з даної проблеми, висвітлені невирішені питання, котрим присвячена стаття, сформульована мета роботи; е) обстежені та методи дослідження; є) виклад основного матеріалу з обґрунтуванням отриманих результатів; ж) висновки з даного дослідження і перспективи подальшого розвитку у даному напрямку; з) список цитованої літератури, який містить перелік праць переважно за останні 5 років. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, в оглядах

не більше 30. Розмір оригінальних статей не перевищує 10 аркушів, оглядів – 15.

Рукопис подається у двох примірниках та на дискеті 3'5 дюйма. Текст набирають в редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів, переноси в словах відсутні. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210×297 мм (формат А4), орієнтація книжкова. Інтервал між рядками – 1,5, вирівнювання по лівому краю, поля з усіх боків по 2 см.

Малюнки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним. Таблиці слід друкувати у редакторі Microsoft Word, графіки – MS Graph або Excel, формули – MS Equation.

Нумерувати усі сторінки рукопису необхідно послідовно, починаючи з першого аркуша.

До статті додаються відомості про авторів (посада, місце роботи, адреса для листування, контактні телефони, за можливості, номер факсу та електронної пошти), вказується автор, з яким бажано вести листування.

На першій сторінці статті повинна бути віза та підпис наукового керівника, засвідчений круглою печаткою установи. На останній сторінці статті повинні бути підписи усіх авторів.

Список використаної літератури друкується за ДСтУ «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Скорочення слів та словосполучень наводять за ДСтУ «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах у бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-93), а також за РСТ УРСР 1743-82 «Скорочення українських слів і словосполучень».

Усі джерела літератури, на які робляться посилання в тексті, повинні бути надані в списку літератури. Роботи потрібно перерахувати в алфавітному порядку відповідно прізвища першого автора, спочатку роботи, надруковані кирилицею, потім – латинським шрифтом. Якщо цитується кілька робіт одного автора, їх розташовують в хронологічному порядку. Для кожного джерела необхідно вказати авторів (прізвище та ініціали), рік видання, повну назву книги, статті або розділу, назву журналу або книги, видавництво (якщо це книга), номер тому, місце публікації (якщо це книга), першу і останню сторінки статей. Скорочення в назвах журналів повинні бути наведені у відповідності з Index Medicus.

Посилання на літературу в тексті повинні бути оформлені відповідно до списку використаної літератури із зазначенням у квадратних дужках.

За правильність наведених в літературних списках даних відповідальність несуть автори.

Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій.

Адреса редакції журналу «Кровообіг та гемостаз» (для Лішневської В.Ю.):

Інститут геронтології АМН України
Київ, 04114, вул. Вишгородська, 67
Тел.: (044) 430-32-33,
e-mail: viktory@iptelecom.net.ua,
maxnat5@rambler.ru

Требования к авторам

(Составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Журнал «Кровообращение и гемостаз» является изданием Украинской ассоциации «Микроциркуляция, гемореология, тромбообразование».

Издание посвящено актуальным вопросам патологии кровообращения и дестабилизации внутрисосудистого гомеостаза как общей медицинской проблеме, которая объединяет интересы кардиологов, терапевтов, сосудистых хирургов и врачей других специальностей, чья деятельность связана с патологией сердца и сосудов, нарушением кровоснабжения органов и тканей. Изучение механизмов и определение оптимальных путей коррекции этих изменений, что позволит оптимизировать терапию больных, улучшить качество и увеличить продолжительность их жизни, – являются ведущими темами журнала.

В издании публикуются научные достижения соответственно тематике журнала как медицинских, так и других специальностей, деятельность которых направлена на оптимизацию медицинской помощи (биологии, биохимии, фармакологии).

Журнал публикует передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию, рекламу новых лекарственных препаратов и медицинского оборудования ведущих мировых фирм, материалы конгрессов и конференций. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Все статьи должны быть оригинальными, а рукописи согласованы со всеми авторами. Не принимаются в печать работы, опубликованные ранее, или статьи, предоставленные другим изданиям. Перепечатка статей возможна только при наличии письменного разрешения редакции и со ссылкой на журнал.

Редакция не несет ответственности за допущенные авторами ошибки и оставляет за собой право на сокращение текста и количества иллюстраций.

Требования к оформлению рукописей

Рукопись статьи должна быть представлена на украинском, русском или английском языках и сопровождаться резюме на трех языках – украинском, русском, английском (для зарубежных авторов – на двух языках – русском, английском) и ключевыми словами (4–6 слов или словосочетаний). Резюме должно состоять из не более чем 800 печатных знаков и соответствовать следующей схеме: УДК, инициалы и фамилия авторов, название статьи, текст резюме.

Материал статьи должен быть изложен согласно следующей схеме: а) индекс УДК; б) название работы; в) инициалы и фамилия авторов; г) название учреждения, в котором проведена работа; д) введение, в котором представлен анализ последних исследований и публикаций по данной проблеме, освещены нерешенные вопросы, которым посвящена статья, сформулирована цель работы; е) обследованные и методы исследования; ж) изложение основного материала с обоснованием полученных результатов; з) выводы из данной работы и перспективы дальнейшего развития в данном направлении; и) список цитируемой литературы, составленный преимущественно из работ последних 5 лет. В оригинальных работах цитируют не

более 15 работ, в обзорах – не более 30. Размер оригинальных статей не должен превышать 10 страниц, обзоров – 15.

Рукопись подается в 2 экземплярах и на дискете 3'5 дюйма. Текст набирают в редакторе Microsoft Word (какой-либо версии) гарнитурой Times New Roman, 14 шрифтом без табуляторов, переносы в словах – отсутствуют. Все специальные знаки набираются с помощью команд «вставка/символ». Размер страниц 210×295 мм (формат А4), ориентация – книжная. Интервал между строками – 1,5, выравнивание – по левому краю. Поля – 2,0 см со всех сторон текста.

Рисунки, таблицы, диаграммы и формулы должны быть включены в текст и, желательно, в одном файле с ним. Таблицы следует печатать в редакторе Microsoft Word, графики – MS Graph или Excel, формулы – MS Equation.

Нумеровать все страницы следует последовательно, начиная с первой страницы.

К статье прилагаются сведения об авторах (должность, место работы, адрес для переписки, контактные телефоны, по возможности – номер факса и адрес электронной почты), указывается автор, с которым желательно вести дальнейшую переписку.

На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, подтвержденные круглой печатью организации. На последней странице должны быть подписи всех авторов.

Список используемой литературы печатается соответственно ДСтУ «Библиографическое описание документа» (ГОСТ 7.1-84). Сокращения слов и словосочетаний приводят в соответствии с ДСтУ «Сокращения слов и словосочетаний на иностранных европейских языках в библиографическом описании печатных работ» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-93), а также согласно РСТ УССР 1743-82 «Сокращения украинских слов и словосочетаний». Все источники литературы, на которые есть ссылки в тексте, должны быть даны в списке литературы. Работы необходимо перечислять в алфавитном порядке согласно фамилии первого автора, сначала работы, напечатанные кириллицей, а затем – латинским шрифтом. Если цитируется несколько работ одного автора, их располагают в хронологическом порядке. Для каждого источника следует указать авторов (фамилию, инициалы), год издания, полное название книги, статьи или раздела, название журнала или книги, издательство (если это книга), номер тома, место публикации (если это книга), первую и последнюю страницы статей. Сокращения в названиях журналов должны быть приведены в соответствии с Index Medicus. Ссылки на литературу должны быть оформлены соответственно списку использованной литературы в квадратных скобках. За правильность приведенных в списках литературы данных ответственность несут авторы.

Редакция оставляет за собой право рецензирования, редакционной правки статей, а также отклонения работ, которые не соответствуют требованиям редакции к публикациям.

Адрес редакции журнала «Кровообращение и гемостаз» (для Липневской В.Ю.)

Институт геронтологии АМН Украины
Киев, 04114, ул. Вышгородская, 67
Тел.: +38(044) 430-32-33
e-mail: viktory@iptelecom.net.ua,
maxnat5@rambler.ru

ДЛЯ НОТАТОК

[illegible]