

Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

№ 4' 2006

Періодичність: 4 рази 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 № 9 від 27.10.2006)

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) 431-05-29,

Факс: +38(044) 432-86-77

E-mail: vadishchuk@ukr.net
vshatilo@ukr.net

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 8754 від 18.05.2004 р.

Наклад

1000 прим.

Ум. друк. арк. 13,95. Зам. № 1179.

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

Заступники головного редактора

В.Ю. Лішневська, В. Б. Шатило

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

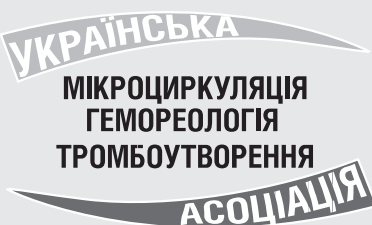
Н. Антонова	(Болгарія)
В.О. Бобров	(Україна)
І.М. Бокарев	(Росія)
В.А. Візір	(Україна)
В.І. Волков	(Україна)
В.К. Гаврисюк	(Україна)
О.С. Гавриш	(Україна)
В.С. Гуревич	(Росія)
Н.М. Кіпшидзе	(Грузія)
А. Кіряков	(Болгарія)
М.Ю. Коломоєць	(Україна)
М.І. Лутай	(Україна)
В.П. Міщенко	(Україна)
С.М. Поливода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

Технічні секретарі

В.О. Іщук, 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

Сучасні аспекти антитромбоцитарної терапії. Клопідогрель (ПЛАВІКС) О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська	5	Інтегральні гематологічні індекси як критерії оцінки ендогенної інтоксикації у хворих з хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок Д.І. Дзевицький	62
Зміни показників агрегації тромбоцитів у хворих з Q-інфарктом міокарда з гострою серцевою недостатністю та їх медикаментозна корекція В.Д. Сиволап, П.П. Бідзіля	16	Можливості ехографії черевної аорти в оцінці вікових змін артерій еластичного типу у порівнянні зі сфігмографією О.В. Коркушко, В.М. Юрлов, П.М. Писковацький, С.В. Шпак	66
Антитромбоцитарна та протизапальна ефективність клопідогрелю у пацієнтів з ІХС та перенесеним інфарктом міокарда В.О. Шумаков, Т.В. Талаєва, Л.Н. Бабій, О.В. Корнієнко, В.В. Братусь, Т.А. Крячок	22	Вплив форсованого лаважу артерій нижньої кінцівки на колатеральний кровообіг (експериментальне дослідження) В.О. Шапринський, С.В. Сандер, Г.І. Степанюк, С.В. Сергєєв	72
Застосування комбінації лізіноприлу та гідрохлоротиазиду у фіксованих дозах у хворих старшого віку з артеріальною гіпертензією В.Є. Кондратюк	29	Профілактика тромбоемболічних ускладнень при масивних акушерських кровотечах Г.І. Резніченко, Ю.Ф. Петряєв, С.О. Паталов, В.В. Прийменко, Н.Ю. Резніченко	76
Особливості ремоделювання серця і судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою Л.В. Соломатіна, С.К. Кулішов, Є.О. Воробйов	35	Окклюзія печінкових та нижньої порожнистої вен М.В. Панчишин, Ю.М. Панчишин, О.О. Сорокопуд	79
Стан згортальної, протизгортальної, фібринолітичної систем крові, показники системного протеолізу на тлі структурних змін сонних артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ішемічною хворобою серця В.К. Ташук, Д.В. Шорікова, М.О. Гінгуляк, Є.І. Шоріков	39	Оцінка коагуляційного ризику і діагностичне значення циркадних порушень системи гемостазу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця Т.І. Мальчевська	90
Особливості стану системи гемостазу в пацієнтів з метаболічним синдромом О.Я. Томашевська, Є.І. Дзісь, А.Л. Філіпюк	44	Вплив Кавінтона на реологічні властивості крові у хворих з хронічною цереброваскулярною недостатністю Ласло Сапарі, Беата Хорват, Тамаш Алексі, Жолт Мартон, Моніка Сеч, Ференц Надь, Йожеф Цопф, Калман Тот	96
Гемодинамічні зміни при хворобі Віллебранда В.П. Вознюк	49	Прогнозування неврологічного дефіциту в кінці гострого періоду кардіоемболічного підтипу ішемічного інсульту Є.Л. Мачерет, Р.В. Сулік	101
Окисний гомеостаз при експериментальній серцевій недостатності: ефективність ліпосомальної форми кверцетину в комбінації з ацелізіном Л.В. Савченкова, Т.В. Афоніна, М.В. Оглобліна	52	Оцінка ефективності застосування мелоксикаму в лікуванні хворих з ішемічним інсультом Т.М. Черенко	107
Зміни реологічних властивостей крові та ендотеліальна дисфункція у хворих на реактивний спондилоартрит О.В. Синяченко, Є.Д. Єгудіна, В.В. Шаповалова, І.М. Левада	57	Ефективність Тіоцетама при лікуванні дисциркуляторних енцефалопатій внаслідок атеросклеротичного пошкодження церебральних артерій Л.А. Дзяк, В.А. Голик	112

СОДЕРЖАНИЕ

Современные аспекты антитромбоцитарной терапии. Клопидогрель (ПЛАВИКС) О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая	5	Интегральные гематологические индексы как критерий оценки эндогенной интоксикации у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей Д.И. Дзевичкий	62
Изменения показателей агрегации тромбоцитов у больных с Q-инфарктом миокарда с острой сердечной недостаточностью и их медикаментозная коррекция В.Д. Сиволап, П.П. Бидзиля	16	Влияние форсированного лаважа артерий нижней конечности на коллатеральное кровообращение (экспериментальное исследование) О.В. Коркушко, В.М. Юрлов, П.М. Писковацкий, С.В. Шпак	66
Антитромбоцитарная и противовоспалительная эффективность клопидогреля у пациентов с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда В.А. Шумаков, Т.В. Талаева, Л.Н. Бабий, О.В. Корниенко, В.В. Братусь, Т.А. Крячок	22	Влияние форсированного лаважа на коллатеральное кровообращение в нижней конечности В.А. Шапринский, С.В. Сандер, Г.И. Степанюк, С.В. Сергеев	72
Применение комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида в фиксированных дозах у больных старшего возраста с артериальной гипертензией В.Е. Кондратюк	29	Профилактика тромбоэмболических осложнений при массивных акушерских кровотечениях Г.И. Резниченко, Ю.Ф. Петряев, С.О. Паталов, В.В. Прийменко, Н.Ю. Резниченко	76
Особенности ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с гипертонической болезнью Л.В. Соломатина, С.К. Кулишов, Е.А. Воробьев	35	Окклюзия печеночных и нижней полой вен М.В. Панчишин, Ю.М. Панчишин, О.О. Сорокопуд	79
Состояние свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической систем крови, показатели системного протеолиза на фоне структурных изменений сонных артерий у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца В.К. Ташук, Д.В. Шорикова, М.А. Гингуляк, Е.И. Шориков	39	Оценка коагуляционного риска и диагностическое значение циркадных нарушений системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца Т.И. Мальчевская	90
Особенности состояния системы гемостаза у пациентов с метаболическим синдромом А.Я. Томашевская, Е.И. Дзись, А.Л. Филиппук	44	Влияние Кавинтона на реологические свойства крови у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью Ласло Сапари, Беата Хорват, Тамаш Алекси, Жолт Мартон, Моника Сеч, Ференц Надь, Йожеф Цопф, Калман Тот	96
Гемодинамические изменения при болезни Виллебранда В.П. Вознюк	49	Прогнозирование неврологического дефицита на конец острого периода кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта Е.Л. Мачерет, Р.В. Сулик	101
Окислительный гомеостаз при экспериментальной сердечной недостаточности: эффективность липосомальной формы кверцетина в комбинации с ацелизином Л.В. Савченкова, Т.В. Афонина, М.В. Оглоблина	52	Оценка эффективности применения мелоксикама в лечении больных с ишемическим инсультом Т.М. Черенько	107
Изменения реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция у больных с реактивным спондилоартритом О.В. Синяченко, Е.Д. Егудина, В.В. Шаповалова, И.Н. Левада	57	Эффективность Тиоцетама в лечении дисциркуляторных энцефалопатий вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий Л.А. Дзяк, В.А. Голик	112

CONTENTS

Modern aspects of antithrombotic therapy. Clopidogrel (PLAVIX)	5	Integral hematological indexes as criteria of an estimation endogen intoxications for patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs	62
O.V. Korkushko, V.Yu. Lishnevskaya		D.I. Dzevitsky	
Changes of factors of thrombotic aggregation in patients with Q-wave myocardial infarction and acute heart failure and medicamentous correction	16	Opportunities of echography of the abdominal aorta in the estimation of age changes of elastic arteries in comparison with sphygmography	66
V.O. Sivolap, P.P. Bidzlia		O.V. Korkushko, V.M. Yurlov, P.M. Piskovatsky, S.V. Shpack	
Antiplatelet and anti-inflammatory clopidogrel activity in patients with ischemic heart disease after myocardial infarction	22	The influence of enhanced lavage on collateral circulation in lower extremity	72
V.A. Shumakov, T.V. Talaeva, L.N. Babyi, O.V. Kornienko, V.V. Bratus, T.A. Kratchok		V.A. Shapirinskiy, S.V. Sander, G.I. Stepanyuk, S.V. Sergeev	
Application of combined therapy with lisinopril and hydrochlorothiazide in fixed dosages in elderly hypertensives	29	The prophylaxis of thromboembolic complications during the massive obstetrical bleeding	76
V.E. Kondratyuk		G.I. Reznichenko, Yu. F. Petryaev, S.O. Patalov, V.V. Priyenko, N.Yu. Reznichenko	
Peculiarity of remodelling of heart and vessels in patients with essential hypertension	35	Occlusion of hepatic and inferior vena cava veins	79
L.V. Solomatina, S.K. Kulishov, E.A. Vorobjov		M.V. Panchyshyn, Yu. M. Panchyshyn, O.O. Sorokopud	
Condition of the coagulant and anticoagulant, fibrinolytic activity of blood, activities of system proteolysis against to background structural changes of carotidies in a patients with essential hypertension and ischemic hart diseases	39	Assessment of coagulation risk and diagnostic sense of circadian damages of hemostasis in patients with IHD	90
V.K. Taschuk, D.V. Shoricova, M.O. Gingulyak, E.I. Shoricov		T.I. Malchevska	
Peculiarities of hemostatic system parameters in patients with the metabolic syndrome	44	The influence of Cavintoni on rheology of blood in patients with ischemic heart disease	96
O.Y. Tomashevskaya, Y.I. Dzsis, A.L. Filipyuk		Laslo Sapary, Beata Horvat, Tamash Alexi, Oht Marton, Monika Sech, Ferenc Nad, Iojef Copf, Kalman Tot	
Hemodynamic changes at the patients with von Willebrand's disease	49	The prognosis of neurological deficiency at the end of acute stage of cardioembolic subtypes of ischemic stroke	101
V.P. Voznyuk		E.L. Macheret, R.V. Sulik	
Oxidizing homeostasis by experimental heart failure: effectiveness of liposome form of Quercetinum and Acelysinum	52	Estimation of efficiency of application of meloxicam in treatment of ischemic stroke	107
L.V. Savchenkova, N.V. Afonina, M.V. Ogloblin		T.M. Cherenko	
The changes of blood rheological properties and endothelial disfunction in patients with reactive spondylarthritis	57	Tiometam effectiveness in patients with second stage chronic cerebrovascular insufficiency due to atherosclerotic neck arteries' stenoses	112
O.V. Synyachenko, E.D. Egudina, V.V. Shapovalova, I.N. Levada		V.A. Golyk, L.A. Dzyak	

УДК 616.155.2-005.6-08:615.22

Современные аспекты антитромбоцитарной терапии. Клопидогрель (ПЛАВИКС)*

О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская

Институт геронтологии АМН Украины, Киев

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлен современный взгляд на роль и место клопидогреля в лечении и профилактике острых сосудистых событий. Приведены данные многоцентровых исследований, свидетельствующие об эффективности монотерапии клопидогрелем для профилактики активации внутрисосудистого тромбообразования у больных с атеросклеротическим поражением сосудов, в том числе у лиц пожилого возраста, о преимуществах комбинированной антитромбоцитарной терапии аспирином с клопидогрелем для улучшения прогноза выживания больных с острыми коронарными синдромами. Обоснована необходимость индивидуального контроля за назначением антитромбоцитарных препаратов.

Ключевые слова:

антитромбоцитарные препараты, клопидогрель, атеротромбоз.

В связи с высоким уровнем заболеваемости, инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистой патологии, где безусловным лидером является ИБС, изучение механизмов развития, диагностики, лечения и профилактики данного заболевания является актуальной проблемой.

В настоящее время доказано, что основной причиной дестабилизации ИБС являются изменения со стороны атеросклеротической бляшки, сосудистого эндотелия, реологических свойств крови. С дисфункцией эндотелия многие исследователи [1, 2, 9, 10] связывают развитие патогенеза острого коронарного синдрома в связи с тем, что она является предиктором нарушения целостности бляшки с активацией тромбоцитов, тканевого фактора и последующим тромбообразованием. При этом отмечено, что прогноз острого коронарного синдрома, нестабильной стенокардии во многом зависит от выраженности эндотелиальной дисфункции и изменений системы гемостаза.

Развитие тромбоза в сердечно-сосудистой системе является многофакторным процессом, при этом важная роль отводится активации тромбоцитов. Чаще всего тромбоциты активируются при контакте с дезэндоцелизированной поверхностью сосудов. В артериальных сосудах это наиболее часто наблюдается при разрушении ате-

росклеротической бляшки. Все это ведет к возникновению коагуляционного каскада с образованием тромбов, частичной или полной окклюзии сосуда. Выделение ключевой роли активации тромбоцитов в тромбогенезе явилось основанием для клинического использования антитромбоцитарных препаратов как для первичной, так и вторичной профилактики тромботических осложнений.

Следует отметить, что международные рекомендации по сердечно-сосудистым заболеваниям совершенствуются из года в год, однако разработанные профилактические и лечебные мероприятия не привели к существенным положительным сдвигам.

Увеличивается распространенность кардиососудистой, цереброваскулярной патологии и частое их сочетание, смертность и инвалидизация таких больных остается высокой. Большинство больных при сердечно-сосудистой, кардиocereбральной патологии погибает от проявлений атеротромбоза. Поэтому атеросклероз остается одной из важнейших медицинских проблем. Существующая тесная взаимосвязь атерогенеза и тромбообразования патогенетически оправдывает назначение атеротромботических препаратов как с лечебной целью, так и для первичной и вторичной профилактики [1, 4, 9, 15, 17].

Из вышеприведенных данных следует почему антитромбоцитарные препараты занимают все более важное место в современной терапии заболеваний сердечно-сосу-

* Все представленные в обзоре данные получены при использовании оригинального препарата клопидогрель «ПЛАВИКС» фирмы Санофи-Авентис.

дистой системи і являються ключевим звеном стратегії профілактики ризику розвитку гострих судинистих подій різного генеза. Доказальна медицина поставила антитромбоцитарні засоби в один ряд з такими признаними «аксакалами» профілактичної кардіології, як статини, інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори.

Результати беспрецедентного по масштабам метааналіза Antithrombotic Trialists' Collaboration, включившого більше 287 багатоцентрових досліджень, підтвердили важливість призначення антиагрегантів як для первинної, так і для вторинної профілактики кардіocereбральних подій і показали, що рекомендації по довготривалому прийому антитромбоцитарних засобів стосуються не тільки к больним з коронарним атеросклерозом, но повинні розповсюджуватися також на популяції пацієнтів з захворюваннями периферических артерій, стенозом каротидних артерій, сахарним діабетом і термінальною стадією хроніческої ниркової недостаточності [12].

Висновки Antithrombotic Trialists' Collaboration побудовані в основному на даних об використанні аспірину, маючого більше ніж 50-літній досвід успішного застосування в якості антитромбоцитарного засобу. Разом з тим, к сожалению, ні в одній області медицини на сьогоднішній день не існує ідеального препарату, дозволяючого вирішити поставлену перед ним задачу з 100% ефективністю. Так, поряд з численними дослідженнями, підтверджуючими ефективність антитромбоцитарної терапії, з'явився ряд робіт, оскаржують цю ефективність. Враховуючи, що стандартом антиагрегантної терапії і найбільш призначуваним препаратом був і залишається аспірин, більшість цих робіт було присвячено саме йому. По даним різних авторів, частота неефективного застосування аспірину коливалася від 20 до 50%. Так виникло поняття «резистентності к аспірину», на сьогодні розуміється як відсутність впливу аспірину на синтез тромбоксану, маркерами якого є тромбоксан А₂, високий рівень агрегаційної активності тромбоцитів (ААТ) по даним лабораторних тестів (агрегометрії, точної цитометрії і т.д.) або клінічно значиме судинне подія на фоні терапії аспірином [12].

Значительную тревогу медиков вызвали данные об отсроченной резистентности к аспирину. Доктор Fabio Pulcinelli и его коллеги (Университет La Sapienza, Рим) наблюдали за 150 пациентами, принимавшими аспирин с целью первичной профилактики ИБС. Результаты наблюдения показали, что в течение первых 2 мес аспирин достоверно подавлял агрегацию тромбоцитов по сравнению с исходными значениями, однако затем этот эффект ослабевал. Через 2 года коллагениндуцируемая агрегация была значительно выше, чем спустя 2 мес от начала терапии ($p < 0,05$). Та же тенденция отмечалась и для АДФ-зависимой агрегации. Чувствительность к аспирину не зави-

села от дозы препарата, а также от наличия гипертонической болезни или гиперхолестеринемии.

В другом исследовании F. Pulcinelli и соавт. (2002), наблюдая за уровнем агрегации тромбоцитов больных, получавших аспирин в течение 2 лет, обнаружили, что уже через 2 мес у 27% больных она не только не снизилась, но и в ряде случаев даже повысилась. Спустя 2 года число таких больных увеличилось до 53%.

Таким образом, проблема неадекватной антитромбоцитарной терапии сегодня стоит достаточно остро и является одним из ключевых моментов на пути повышения продолжительности и качества жизни людей с патологией сердечно-сосудистой системы.

Учитывая, что судинна патологія найбільш розповсюджана серед осіб старшого віку, а робіт по вивченню проблеми аспіринорезистентності і її подолання у больних старше 60 років немає, ми провели дослідження з метою вивчення ефективності аспірину у похилих людей, а також можливості оптимізації антиагрегантного ефекту у больних з порушенням чутливості к аспірину з допомогою клопидогреля.

С этой целью было обследовано 470 больных ИБС, в течение длительного времени наблюдавшихся в кардиологическом отделении Института геронтологии АМН Украины и получавших в качестве стандартной антиагрегантной терапии аспирин в дозе 125 мг/сут. Средний возраст обследованных больных составил $67,3 \pm 4,2$ года.

Уровни спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов были изучены на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов турбидиметрическим методом. В качестве индукторов использовались АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л и адреналин – 1 мкмоль/л. На кривых светопропускания оценивалась степень агрегации тромбоцитов.

В процессе суточного мониторинга ЭКГ изучалось время суточной ишемии миокарда. Эпизодом ишемии считали косонисходящую или горизонтальную депрессию сегмента ST глубиной более 1 мм продолжительностью более 1 мин.

Согласно результатам нашего обследования [8] больных ИБС, длительно получавших в качестве стандартной антиагрегантной терапии аспирин, у 58% пациентов она привела к стабилизации функционального состояния тромбоцитов, однако у 15% был повышен уровень адреналин-индуцированной агрегации (аААТ), а у 27% уровень ААТ значительно превышал рекомендуемые значения (4% для спонтанной, 20% для индуцированной агрегации) (рисунок).

При этом следует отметить, что из 27% больных с повышенным уровнем агрегации тромбоцитов 17% имели первичную аспіринорезистентність, а у 10% она розвивалась на фоні довготривалої (більше 1 року) терапії аспірином.

Было установлено, что первичная аспіринорезистентність асоціюється з більш високим функціональним

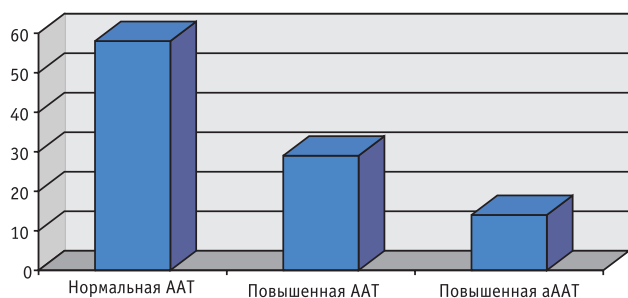


Рисунок. Уровень агрегационной активности тромбоцитов у больных ИБС старшего возраста на фоне приема аспирина

классом стенокардии, в то время как при вторичной наблюдается значительное увеличение суточной ишемии по данным суточного мониторингирования ЭКГ (табл. 1). При этом время ишемии увеличено по сравнению как с группой с первичной аспиринорезистентностью, так и с данными обследования, проведенного ранее тем же больным на фоне сохраненного эффекта аспирина и нормального уровня ААТ.

Из литературных данных следует, что около 10–40% получающих антиагреганты, к лечению не чувствительны, у 40% больных, которым назначают аспирин, его положительного действия не отмечается. Что подразумевают, когда говорят о нечувствительности больного к антиагреганту? В первую очередь – неспособность антиагреганта предотвратить тромботические осложнения и отсутствие ожидаемого эффекта на агрегацию тромбоцитов при их назначении пациенту.

Низкая эффективность аспирина чаще всего обусловлена субъективными причинами: низкой комплаентностью пациента, низкой дозой, недостаточным контролем приема препарата. Однако существуют и объективные, к которым относятся генетическая предрасположенность, усиление образования тромбоцитов и повышенный уровень тромбоксана, что приводит к увеличению агрегационной активности тромбоцитов, а также высокая частота полиморфизма рецепторов к аспирину, которая способствует недостаточной эффективности препарата. Важную роль играет и активация альтернативных путей увеличения синтеза тромбоксана, которая приводит к неэффективности терапии аспирином.

Эти исследования аспиринорезистентности привели к выводу о необходимости создания новых антитромбоци-

тарных средств с отличным от аспирина механизмом действия, которые можно будет применять в качестве альтернативы аспирину или в комбинации с ним. Тем более, что попытка «усовершенствования» аспирина (создание более селективного препарата, угнетающего синтез тромбоксана и блокирующего рецепторы к нему) не увенчалась клиническим успехом: препараты Ридогрель, Тербогрель и Пикотамид не получили широкого распространения в связи с невысоким преимуществом перед исходным препаратом и развитием осложнений со стороны периферических сосудов.

Наиболее успешным направлением фармацевтического поиска новых классов антиагрегантов является синтез блокаторов $P2Y_{12}$ подтипа АДФ-рецепторов поверхности тромбоцита [21], увенчавшегося созданием двух эффективных антитромбоцитарных средств: тиклопидина и клопидогреля. Препараты были представлены как класс тиенопиридинов и продемонстрировали достаточно высокую эффективность в лечении нестабильной стенокардии, перемежающей хромоты, при шунтировании и стентировании коронарных и периферических артерий. Однако длительное применение тиклопидина показало, что назначение препарата требует контроля со стороны крови – уровня нейтрофилов и тромбоцитов, препарат нередко вызывает аллергические реакции. Все это обусловило целесообразность широкого внедрения в клиническую практику более селективного, практически не имеющего побочных эффектов клопидогреля (ПЛАВИКА). На сегодняшний день клопидогрель (ПЛАВИКС) фирмы Санофи-Авентис признан наиболее перспективным из созданных антитромбоцитарных препаратов, что подтвердил целый ряд многоцентровых крупномасштабных исследований (Antiplatelet Trialists Collaboration, CURE, CREDO, CAPRIE и др.) [15, 17, 18].

Впервые клопидогрель был произведен фирмой Санофи Винтрон Индастрия (Франция) и выпускается под коммерческим названием «ПЛАВИКС».

Клопидогрель является антитромбоцитарным препаратом, селективно блокирующим аденозин-5-дифосфат (АДФ), индуцирующий связывания фибриногена с гликопротеиновыми рецепторами $IIb/IIIa$ активированных тромбоцитов. В результате этой реакции снижается агрегационная способность тромбоцитов. Кроме того, есть данные о том, что клопидогрель в отличие от АСК

Клиническое состояние обследованных пациентов старше 60 лет с ИБС

Таблица 1

Показатель	Аспирин эффективен	Первичная аспиринорезистентность	Вторичная аспиринорезистентность
Длительность суточной ишемии, мин	5,4±0,2	21,6±0,6*	44,3±0,9*#
Длительность нагрузки по результатам тредмилл-теста, мин	8,2±0,3	3,7±0,2*	5,8±0,2*#

Примечание: * $p < 0,05$ – при сравнении групп больных, чувствительных и не чувствительных к аспирину; # $p < 0,05$ – при сравнении групп больных с первичной и вторичной аспиринорезистентностью.

ингибирует медиаторы, активирующие активность тромбоцитов, а также медиаторы, принимающие участие в формировании тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов.

Клопидогрель существует в двух изомерных формах (*R* и *S*), из которых, по данным P. Savi, J. Combalbert, C. Yaich et al., 1994 [16], физиологически активной является левовращающаяся форма. Примеси клопидогреля А, В и особенно правовращающийся изомер – примесь С жестко регламентируется в выпускаемой продукции, так как их содержание сказывается на безопасности препарата, а также на его эффективности.

Активным ингредиентом оригинального инновационного препарата ПЛАВИКС является клопидогрель гидросульфат, его левовращающаяся форма, обладающая антитромбоцитарным действием. В таблетке содержится 75 мг клопидогреля.

Антитромбоцитарная эффективность клопидогреля доказана в исследовании CAPRIE, где на популяции пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов было установлено снижение относительного риска сосудистой смерти, ишемического инсульта и инфаркта миокарда на 8,7% по сравнению с аспирином [7].

В связи с тем что в литературе вопрос о фармакодинамике клопидогреля (ПЛАВИКСА) и об эффективности его влияния на гемостаз больных ИБС пожилого и старческого возраста практически не освещен, нами был предпринят ряд исследований в этом направлении [5, 7].

Они состояли из двух частей. Первая часть относилась к изучению фармакодинамики клопидогреля (ПЛАВИКСА). В основу этих исследований легло динамическое изучение активности тромбоцитов (спонтанная агрегация, АДФ-индуцированная). Вторая часть была направлена на изучение реологических свойств крови, агрегационной активности тромбоцитов у больных при длительном приеме препарата.

Для выполнения первой части исследований клопидогрель (ПЛАВИКС) назначали по схеме 75 мг/сут в течение 5 дней с последующим переходом на 75 мг/сут через день.

После приема 1-й дозы препарата (75 мг) антиагрегантный эффект наблюдался к 3-му часу и сохранялся в течение 48 ч. После приема 6-й таблетки (при режиме дозирования – 1 таблетка в сутки) уровень спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации оставался на достаточно низком уровне в течение 72 часов (табл. 2).

Вторая часть исследований была посвящена изучению влияния клопидогреля (при длительном его применении) на реологические свойства крови, агрегационную функцию тромбоцитов, эндотелиальную функцию микроциркуляторного русла сосудистой системы, на показатели отражающие состояние воспалительного процесса.

Наряду с антиагрегантным эффектом (табл. 3), клопидогрель оказал положительное влияние на функциональное состояние эндотелия микрососудов: при проведении пробы с реактивной гиперемией достоверно увеличился прирост объемной скорости кожного кровотока (ОСКК) в ответ на создание постокклюзионной реактивной гиперемии, сократилось время начала реакции (табл. 4). Такой эффект препарата можно объяснить стабилизирующим влиянием на тромбоциты и эритроциты (данные приведены ниже) и показателей, характеризующих воспалительный процесс у больных 60–79 лет с ИБС под влиянием терапии клопидогрелем (табл. 5).

Стабилизирующее влияние клопидогреля на состояние показателей гемоваскулярного гомеостаза привело по данным холтеровского мониторирования ЭКГ к уменьшению проявлений ишемии у больных старших возрастов. По данным суточного мониторирования ЭКГ после 3 мес терапии клопидогрелем достоверно уменьшилось количество эпизодов ишемии как связанных, так и не связанных с гемодинамическими предпосылками, однако влияние на микрососудистую ишемию было

Таблица 2

Агрегационная активность тромбоцитов у больных пожилого возраста с ИБС при применении клопидогреля (ПЛАВИКСА)

Время исследования \ Уровень агрегации	1-я таблетка		6-я таблетка ¹	
	спонтанная (%)	АДФ-индуц. (%)	спонтанная (%)	АДФ-индуц. (%)
Исход	13,1±2,3	48,2±2,3	2,4±2,2	11,2±2,1
3 ч	11,2±4,3	18,9±4,1*	2,2±0,1	10,9±1,3
12 ч	7,2±1,3*	14,9±1,2*	2,2±0,1	10,9±1,2
24 ч	3,2±1,5*	12,9±2,1*	2,2±0,1	8,9±1,2
36 ч	3,1±1,5*	12,9±1,3*	2,2±0,3	8,9±1,1
48 ч	2,9±0,5*	12,9±1,4*	2,2±0,2	10,9±1,1
72 ч	2,8±0,4*	12,9±1,3*	3,1±0,5	15,9±1,3

Примечание: * – $p < 0,01$ при сравнении с исходными данными; ¹ – исходные данные для 6-й таблетки являются результатом 5-дневной терапии ПЛАВИКСОМ в дозе 75 мг/сут.

Уровень спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у больных 60–79 лет с ИБС на фоне терапии клопидогрелем

Таблица 3

Тип агрегации	Этап обследования		Достоверность
	До лечения	После лечения	
Спонтанная, %	6,2±0,4	2,1±0,1	p<0,05
Адреналин-индуцированная, %	49,1±1,7	12,3±1,6	p<0,01
АДФ-индуцированная, %	40,5±2,6	11,2±1,3	p<0,01
Коллаген-индуцированная, %	32,6±2,1	14,7±1,2	p<0,05

Динамика объемной скорости кожного кровотока при проведении пробы с реактивной гиперемией у больных 60–79 лет с ИБС на фоне терапии клопидогрелем

Таблица 4

Изучаемый показатель	Этап обследования		Достоверность
	До лечения	После лечения	
Исходная ОСКК, мл/(мин·100 г)	1,09±0,01	1,13±0,01	p<0,05
ОСКК на пике гиперемии, мл/(мин·100 г)	4,54±0,04	5,26±0,2	p<0,05
Время наступления пика, с	12,7±0,2	9,4±0,4	p<0,05
Время восстановления, с	97,2±2,2	98,4±6,2	–

Состояние показателей, характеризующих воспалительный процесс, у больных 60–79 лет с ИБС под влиянием терапии клопидогрелем

Таблица 5

Изучаемый показатель	Этап обследования		Достоверность
	До лечения	После лечения	
СРБ, мг/л	13,08±0,4	5,8±0,6	p<0,05
ИЛ-6, пг/мл	47,9±0,9	30,5±1,1	p<0,05
Р-селектин, нг/мл	507,4±16,5	350,8±7,7	p<0,05
ЛНП-IgG, усл. ед.	5,71±0,19	4,94±0,11	p<0,05

менее выраженным. Вероятным объяснением этого является недостаточное влияние препарата на эластичность мембран форменных элементов крови.

Таким образом, проведенные исследования подтвердили эффективность монотерапии клопидогрелем для профилактики активации внутрисосудистого тромбообразования и улучшения коронарного кровообращения у больных с атеросклеротическим кардиосклерозом, в том числе у больных пожилого возраста с ИБС со стабильным ее течением.

Изучение реологических показателей крови после курсового приема клопидогреля свидетельствует о снижении вязкости крови и уменьшении агрегации эритроцитов (табл. 6). На наш взгляд, этот феномен может объясняться уменьшением активности процесса коагуляции и снижением уровня плазменного фибриногена, являющегося одним из ведущих физиологических «проагрегантов» эритроцитов, от уровня которого в значительной степени зависит вязкость плазмы [30].

Очень важным аспектом влияния клопидогреля на состояние гемоваскулярного гомеостаза является снижение

на фоне его приема уровней маркеров как системного, так и локального воспаления: СРБ, Р-селектина, ИЛ-6 (см. табл. 5).

Известно, что АДФ не только является одним из основных стимуляторов агрегации тромбоцитов, но и потенцирует тромбоцитарно-лейкоцитарное взаимодействие. При этом образовавшиеся тромбоцитарно-лейкоцитарные агрегаты стимулируют развитие локального и системного воспаления, а также оказывают механическое блокирующее действие на кровоток в микрососудах [29]. Поэтому уменьшение уровня АДФ-индуцированной агрегации, стабилизирующее функциональное состояние тромбоцитов и препятствующее освобождению внутритромбоцитарного АДФ, обуславливает своего рода противовоспалительный эффект препарата. Уменьшение уровня ЛНП-IgG также, вероятнее всего, является следствием противовоспалительного действия препарата, поскольку активация свободнорадикального окисления тесно связана с реакцией воспаления [30].

При этом заслуживает особого внимания то обстоятельство, о чем уже указывалось выше, что наряду с выра-

Таблица 6

Реологические показатели у больных 60–79 лет с ИБС на фоне терапии клопидогрелем

Изучаемый показатель	Этап обследования		Достоверность
	До лечения	После лечения	
Вязкость цельной крови, мПа·с 10 с ⁻¹	6,32±0,02	6,35±0,12	–
20 с ⁻¹	5,62±0,11	5,25±0,11	p<0,05
50 с ⁻¹	4,81±0,04	4,54±0,06	p<0,05
100 с ⁻¹	4,23±0,01	4,08±0,03	p<0,05
200 с ⁻¹	4,06±0,03	3,87±0,01	p<0,05
ИАЭ, усл. ед.	1,32±0,01	1,25±0,01	p<0,05
ИДЭ, усл. ед.	1,04±0,02	1,04±0,11	–
Вязкость плазмы, мПа·с	1,09±0,02	1,08±0,01	–
Фибриноген, г/л	3,3±0,01	2,8±0,1	p<0,05

Примечание: ИАЭ – индекс агрегации эритроцитов; ИДЭ – индекс деформации эритроцитов.

женным антиагрегантным эффектом под влиянием приема клопидогреля отмечено как улучшение эндотелиальной функции, так и снижение показателей, характеризующих воспалительный процесс, у больных ИБС. Эти изменения важны с позиции понимания состояния атеросклеротического процесса. Так, многочисленными исследованиями доказана роль нарушения эндотелиальной функции, воспалительного процесса, изменений реологических свойств крови в дестабилизации атеросклеротической бляшки, развития острого коронарного синдрома. В исследованиях О.А. Ефремова, И.Н. Гунько (2000) показано, что с повышением тяжести ИБС нарастает эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением синтезируемых и освобождаемых эндотелием вазорелаксантов и повышением вазоконстрикторных медиаторов в крови.

В ряде исследований показано, что в атеросклеротически измененных коронарных сосудах в связи с развитием эндотелиальной дисфункции вазоконстрикторные реакции возникают при меньшей силе как рефлекторных, так и гуморальных раздражителей, что может уменьшить локальный кровоток и активировать циркулирующие тромбоциты. К тому же развитие эндотелиальной дисфункции на уровне микроциркуляторного сосудистого русла наряду с нарушением реологических свойств протекающей крови (повышение вязкости) создают условия ишемизации миокарда [2].

Важность установленного факта улучшения эндотелиальной функции у больных ИБС под влиянием клопидогреля определяется тем, что в настоящее время сосудистый эндотелий рассматривается с позиции эндокринного органа, принимающего участие не только в регуляции сосудистого тонуса, артериального давления крови, но также в процессе свертывания крови, фибринолиза, регуляции гомеостаза [6].

Из табл. 7 видно, что функции сосудистого эндотелия складываются как баланс регуляторных медиаторов, определяющих целостную работу системы кровообращения и поддержания гомеостаза. Среди многих систем, находящихся под контролем эндотелиальных медиаторов, следует выделить: контролирующие сокращение и расслабление мышечного слоя сосудистой стенки, участвующие в процессе свертывания и фибринолиза, регуляции жидкого состояния крови и его взаимодействия с сосудистой стенкой, контролирующие рост сосудистых клеток и их репарацию и замещение, регулирующие воспаление. Среди представленного большого набора биологически активных веществ, синтезируемых эндотелием, важнейшим является оксид азота (NO). Молекула NO очень лабильна, время ее полужизни составляет всего несколько секунд. В физиологических условиях NO постоянно вовлечен в адаптацию сосудистой системы в соответствии с метаболическими потребностями. Недостаток NO приводит к развитию атеросклероза, артериальной гипертензии. Оксид азота (NO) предотвращает адгезию и агрегацию тромбоцитов, адгезию моноцитов, влияет на структуру сосуда, защищая сосудистую стенку и предотвращая ремоделирование сосудов при различных патологических состояниях.

Из представленных данных следует, что клопидогрель (ПЛАВИКС) как антиагрегант выгодно отличается от всех других в связи с его разносторонним (плеотропным) эффектом при хорошей переносимости и высокой терапевтической эффективности.

Важным также является и то, что, как свидетельствуют литературные данные и наши наблюдения, снижение антиагрегантного эффекта при длительном приеме препарата не выявлено.

Однако в дальнейшем, учитывая сохраняющийся высокий уровень смертности больных с сердечно-сосудистой

Таблиця 7

Биологически активные вещества, синтезируемые в эндотелии сосудов, и их действие на фоне терапии клопидогрелем

Влияющие на состояние сосудистой стенки	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин-1 Ангиотензин-II Тромбоксан (ТхА ₂) Простагландин H ₂	Оксид азота Эндотелин Простациклин Эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF)
Влияющие на гемостаз	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) Ингибитор активатора плазминогена (PA-1) Фактор Виллебранда Ангиотензин IV Эндотелин-1	Оксид азота Тканевый активатор плазминогена Простациклин (PGI ₂)
Влияющие на рост сосудов	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1 Ангиотензин II Супероксидные радикалы	Оксид азота Простациклин (PGI ₂) С-натрийуретический пептид
Влияющие на воспаление	
Стимуляторы	Ингибиторы
Фактор некроза опухоли (TNF-α)	Оксид азота

патологией, с целью увеличения профилактической эффективности антитромбоцитарных средств была предпринята попытка сочетанного использования АСК и клопидогреля у больных с острыми коронарными событиями. Широкое распространение комбинированного назначения клопидогреля и АСК в клинической практике связано с разным механизмом влияния этих препаратов на активность тромбоцитов, что обеспечивает их аддитивность действия – результирующий эффект больше эффекта каждого препарата, назначаемого в отдельности.

Результаты проведенных многоцентровых исследований подтвердили целесообразность использования такой комбинации. Так, в исследовании CURE у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без элевации сегмента ST было получено 20% снижение относительного риска развития неблагоприятных исходов при комбинированной терапии аспирин+клопидогрель по сравнению с монотерапией аспирином [10]. Аналогичные результаты были получены в субисследовании PCI-CURE у пациентов, перенесших чрескожные реваскуляризации процедуры. Целесообразность применения комбинированной антиагрегантной терапии была показана

для больных с острым коронарным синдромом и подъемом сегмента ST. Включение клопидогреля в терапию больных с острым коронарным синдромом – ОКС (исследование CLARITY-TIMI-28) способствовало уменьшению первичной конечной точки на 36% за счет уменьшения количества случаев сохранения окклюзии инфарктзависимой коронарной артерии (ИЗКА). При этом применение клопидогреля способствовало не только улучшению проходимости ИЗКА, но и реперфузии миокарда по данным ангиографической оценки. Клиническая эффективность комбинированной антитромбоцитарной терапии у больных с ОКС и подъемом сегмента ST была подтверждена в исследовании COMMIT, в котором на почти 46 тыс. пациентов было показано достоверное 9% снижение риска смерти, реинфаркта и инсульта у больных, получавших комбинированную антитромбоцитарную терапию [17, 28]. То есть результаты многоцентровых крупномасштабных исследований продемонстрировали, что комбинированная антитромбоцитарная терапия аспирином с клопидогрелем улучшает прогноз, выживание больных с ОКС и предупреждает рецидивы их развития.

Вместе с тем не все исследования по комбинированному использованию антитромбоцитарных средств оказались настолько оптимистичными. Проведенные исследования WATCH (Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure), в которое были включены пациенты с сердечной недостаточностью, MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients with recent transient ischemic attack or ischemic stroke) – пациенты, перенесшие транзиторную ишемическую атаку, CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) – лица с разнообразными проявлениями атеросклероза и факторами риска, не показали преимуществ комбинированной антитромбоцитарной терапии, включающей клопидогрель, перед препаратом сравнения (аспирином и варфарином) [13, 14, 20]. Результаты этих исследований не позволяют рекомендовать комбинированную терапию клопидогрель + аспирин для широкого применения у всех групп пациентов в качестве альтернативы монотерапии и терапии антикоагулянтами. Более того, полученные данные о возрастании частоты кровотечений на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии свидетельствовали о необходимости контроля за безопасностью назначения данной комбинации препаратов.

Еще одним серьезным аргументом в пользу необходимости контроля за агрегационной активностью препаратов, в том числе клопидогреля, явились данные о возможной резистентности к препарату [11, 24, 25]. Безусловно, некоторая часть этих данных получена при недостаточном комплаенсе и неправильном режиме дозирования препарата. Однако доказано существование «истинной» резистентности к клопидогрелю, причинами которой могут быть:

- 1) полиморфизм P2Y₁₂ – рецепторов;
- 2) полиморфизм CYP3A5;
- 3) увеличение высвобождения АДФ;
- 4) альтернативные пути активации тромбоцитов:
 - недостаточное подавление катехоламинирующей активации тромбоцитов;
 - высокий уровень P2Y₁ – зависимой агрегации;
 - повышенная регуляторная активность P2Y₁₂ – независимых путей активации тромбоцитов (тромбин, тромбосан, коллаген) [26].

Следует отметить, что на сегодняшний день еще не разработаны способы биохимического контроля за эффективностью антитромбоцитарных средств, не совершенны и требуют дальнейшего уточнения диагностические стандарты, но тем не менее, имеющиеся данные заставляют задуматься о нецелесообразности огульного, бесконтрольного назначения антитромбоцитарных средств, результатом которого может быть отсутствие эффекта.

Также необходимо указать, что при назначении клопидогреля могут возникать межлекарственные взаимодействия, как это наблюдается и при применении многих других фармакологических препаратов. Проблема состоит в том, что метаболизм клопидогреля происходит в печени с участием цитохрома P450 и его изоферментов CYP3A4 и 3A5, с участием которых метаболизируется 60% различных лекарственных препаратов [16, 22]. Субстратом CYP3A4 являются антагонисты кальция (дилтиазем, фелодипин, нифедипин, верапамил), иммуносупрессоры (циклоsporин, такролимус), препараты бензодиазепинового ряда (алпразол, мидазол, тризол), макролиды (кларитромицин, эритромицин), противовирусные препараты (индинавир, ронавир и др.). При этом антагонисты кальция, макролиды, противовирусные препараты ингибируют активность цитохрома, в то время как рифамицин и некоторые антиконвульсанты ее индуцируют. Указанные особенности метаболизма могут приводить к взаимным изменениям концентрации препаратов, в связи с этим этот вопрос требует дальнейшего детального изучения.

Также показано, что некоторые препараты (циклоспорин, эритромицин) способны модифицировать системную биоактивность активного метаболита клопидогреля и тем самым изменять его клиническую эффективность [22]. Для пациентов с сосудистой патологией атеросклеротического генеза в этом аспекте крайне важными являются данные о конкурентном ингибировании эффекта клопидогреля липофильными статинами (аторвастатин, симвастатин). В некоторых локальных исследованиях было показано, что при совместном применении клопидогреля с аторвастатином антиагрегантный эффект клопидогреля значительно снижался [23]. В то же время ретроспективный анализ исследований CREDO, PRONTO, MITRA-PLUS не выявил отличий в эффективности при совместном назначении его с правастатином и аторвастатином [26, 27]. Поэтому, основываясь на этих данных,

нельзя однозначно отвергнуть или подтвердить наличие клинически значимого конкурентного антагонизма аторвастатина и клопидогреля. В этой связи необходимо провести специальные исследования для исключения возможности развития такого антагонизма. При назначении данной комбинации следует контролировать уровень агрегационной активности тромбоцитов как показатель эффективности антитромбоцитарного препарата.

Следует отметить, что представленные данные ни в коей мере не умаляют достоинств клопидогреля как основного базисного антитромбоцитарного препарата, применение которого как в качестве моно-, так и комбинированной терапии рекомендовано широкому кругу больных с сердечно-сосудистой патологией, а лишь подчеркивают необходимость индивидуального подхода и контроля при назначении антитромбоцитарной терапии.

Именно стандартизация подходов к индивидуальному назначению антитромбоцитарных препаратов является на сегодняшний день наиболее значимым перспективным путем повышения эффективности антитромбоцитарной терапии. Это отмечено как в Резолюции XX Конгресса Интернационального общества по тромбозу и гемостазу, состоявшегося в Сиднее в августе 2005 г., так и на Всемирном Конгрессе кардиологов в Барселоне в сентябре 2006 г.

Клопидогрелю нет альтернативы для пациентов с противопоказаниями к применению АСК (риск желудочно-кишечных кровотечений у больных с язвенным гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астмой).

Высокая антиагрегантная эффективность клопидогреля позволила рекомендовать препарат в качестве альтернативы аспирину у пациентов, имеющих противопоказания к его назначению либо не чувствительных к ацетилсалициловой кислоте. Заслуживает внимания и тот факт, что пока не было отмечено возникновения резистентности к клопидогрелю при длительном его применении.

О необходимости и целесообразности назначения клопидогреля как высокоэффективного антиагреганта свидетельствуют рекомендации, подготовленные обществом врачей США в 2005 г. – American Heart Association (АНА) с последующим их обновлением в 2006 г. по вторичной профилактике больных с ИБС и при поражении сосудов другой локализации, в частности сосудов нижних конечностей. Рекомендуются назначать и продолжать прием клопидогреля в дозе 75 мг/сут в комбинации с АСК до 12 мес больным с ОКС, а также после чрескоронарного стентирования.

Анализ литературных данных с учетом результатов доказательной медицины позволяет сделать вывод о необходимости и целесообразности рекомендовать назначение антитромбоцитарных препаратов не только при ОКС, ИМ, ишемическом инсульте, но и в период нестабильности ИБС, транзиторных нарушений мозгового кровообращения, при облитерирующем атеросклерозе

сосудов нижних конечностей, а также пациентам при наличии риска будущих острых сердечно-сосудистых событий. Заслуживают внимания рекомендации, которые были даны на конгрессе Интернационального общества по тромбозу и гемостазу в Сиднее (2005). Суть их заключается в улучшении индивидуального контроля эффективности антитромбоцитарной терапии, более широком использовании комбинаций и создании новых классов препаратов. На наш взгляд, к этим рекомендациям необходимо внести некоторые дополнения: строго индивидуализированный подход к назначению антитромбоцитарных средств, контроль за сопутствующей терапией, применение препаратов, помогающих в борьбе с неэффективностью антитромбоцитарной терапии.

Обобщая материалы, представленные выше, международные рекомендации АСС/АНА (2005), Европейского общества кардиологов (2006), Всероссийского научного общества кардиологов (2004), Национального консенсуса Украины «Артериальные и венозные тромбозы: профилактика и лечение» (2006), назначение антитромбоцитарных препаратов (АСК, клопидогрель) рекомендуется всем больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (т.е. риском > 3% в год). К этой категории относят больных с ОКС, нестабильной стенокардией, ишемическим инсультом, динамическим нарушением мозгового кровообращения, при дестабилизации атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей.

Кроме того, назначение антитромбоцитарных препаратов (АСК, клопидогрель) оправдано у больных группы среднего риска (ежегодный риск сердечно-сосудистых осложнений около 1–3%).

Показаниями к профилактическому приему являются:

- нестабильная стенокардия;
- подозрение на инфаркт миокарда;
- постинфарктный кардиосклероз;
- вмешательства на коронарных сосудах – шунтирование, стентирование, баллонная коронарная ангиопластика;
- эндартериозэктомия сонных артерий (в послеоперационный период);
- ишемический инсульт в анамнезе;
- динамическое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе;
- стенозирующий атеросклероз периферических артерий;
- послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей (при необходимости назначается в комбинации с непрямыми либо прямыми антикоагулянтами – НМГ либо НФГ);
- мерцательная аритмия;
- после протезирования искусственных клапанов;
- шунтирование, стентирование сосудов нижних конечностей по поводу облитерирующего атеросклероза со-

судов нижних конечностей (в послеоперационный период).

Считаем необходимым также остановиться еще на одном аспекте использования клопидогреля в практической деятельности. Высокая эффективность антитромбоцитарного препарата клопидогреля (ПЛАВИКСА) производства фирмы Sanofi-Synthelabo (Франция) и большая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы, при которых он назначается, обусловили появление на рынке большого количества его копий, произведенных другими компаниями. Исходя из опубликованных данных и клинических наблюдений, следует отметить, что многие из них не отвечают требованиям Фармакопеи США (USP-28) и по своей антитромбоцитарной эффективности значительно отличаются от клопидогреля (ПЛАВИКСА) фирмы Sanofi-Synthelabo (Франция).

В этом отношении особого внимания заслуживают работы ряда авторов [3, 19].

В исследовании Y. Gomez, E. Adams, J. Hoogmartens (2004) изучались: однородность массы, состава спектра примесей, растворимость и стабильность. 18 образцов клопидогреля, выпускаемых различными фармацевтическими фирмами (Клопигрель – производитель «USV Ltd.», Индия; Клопилет – производитель «Sun Pharmaceutical Ltd.», Индия; Плагрил – производитель «Dr. Reddy's Laboratories Ltd.», Индия; Депплат – производитель «Torrent Pharmaceutical Ltd.» Индия; Оравис «Merck», Индия; Ноклот «Zydus Medica», Индия; Прева «Intas Pharmaceuticals Ltd.», Индия; Клавикс «Intas Suprima», Индия; Стромикс «Nicolas Piramal», Индия; Клоплат-75 «IPCA Laboratories LTD.», Индия; Церувин 75, «Stancare/Reddy», Индия; Клоплатик «Haumann», Уругвай; Пларгел «Servimedic», Уругвай; Нефазан «Laboratories Phoenix», Аргентина; Талком «Shenzen salubris» Китай; Клопифран «Laboratories Lufra Farmacos S.A.», Доминиканская Республика; Клопигрель «Noas Farma Uruguay», Уругвай) сравнивали с оригинальным препаратом клопидогреля (ПЛАВИКСОМ) фирмы «Sanofi-Synthelabo» (Франция). Было установлено, что подавляющее большинство препаратов отличались от оригинального продукта ПЛАВИКСА: содержание клопидогреля было ниже, количество примесей выше, различались спектры растворимости. Более того, после 3 месяцев хранения в оригинальной упаковке в экстремальных условиях выявленные различия исследованных образцов становились более выраженными в сравнении с оригинальным препаратом (ПЛАВИКСОМ) [19].

Лаборатория фармакологического анализа по поручению Государственной инспекции по контролю качества лекарственных средств МЗ Украины выполнила исследования качества образцов таблеток клопидогреля различных производителей, представленных на рынке Украины. А. Гризодубом, Д. Леонтьевой, М. Дмитриевой, О. Баулой (2006) были исследованы следующие образцы клопидо-

греля: препарат клопидогреля ПЛАВИКС – производитель «Sanofi_Synthelabo», Франция; Клопигрель – производитель «USV Ltd.», Индия; Клопидет – производитель «Sun Pharmaceutical Ltd.», Индия; Плагрил – производитель «Dr. Reddy's Laboratories Ltd.», Индия; Депплатт – производитель «Torrent Pharmaceutical Ltd.», Индия. Следует отметить, что таблетки «ПЛАВИКС» являются оригинальным препаратом клопидогреля, все остальные представляют собой воспроизведенные копии.

Результаты исследований показали, что требованиям Фармакопеи США (USP-28) по содержанию примесей в клопидогреле отвечает только ПЛАВИКС, остальные образцы клопидогреля (Клопигрель, Клопидет, Плагрил, Депплатт) имели завышенное содержание примесей. Как известно, повышенное содержание примесей приводит к снижению эффективности препарата, снижению его безопасности, а снижение растворимости влияет на биодоступность и эффективность препарата. Поэтому исследования выше приведенных авторов позволяют понять причину частого несоответствия ожидаемого клинического эффекта и развития побочных эффектов при приеме генериков клопидогреля.

Таким образом, представленные данные подчеркивают значимость антитромбоцитарной терапии в лечении и профилактике острого поражения органов-мишеней у больных с сердечно-сосудистой патологией различной локализации. На основе доказательной медицины (проведенных многоцентровых крупномасштабных исследований и результатов наших исследований) установлена высокая клиническая эффективность клопидогреля (ПЛАВИКСА), при низкой вероятности развития побочных эффектов. Показано, что клопидогрель может быть использован как альтернативный препарат в качестве монотерапии, а также в комбинации с другими антитромбоцитарными средствами, в частности с ацетилсалициловой кислотой. При этом отмечено, что клопидогрель оказывает антитромбоцитарный эффект у пациентов с аспиринорезистентностью. Важным является также и то, что при длительном приеме препарата не наблюдается развития резистентности.

Список литературы

1. Гогин Е.Е. Острый коронарный синдром: этапы диагностики, определяющие тактику оказания помощи // Терапевт. арх. – № 4. – С. 5–11.
2. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50–58.
3. Гризодуб Л., Леонтьев Д., Дмитриева М., Баула О. Сравнительное исследование качества образцов оригинального и воспроизведенных препаратов таблеток клопидогреля // Вісн. фармакології та фармації. – 2006. – № 2. – С. 18–24.
4. Ефремова О.А., Гунько И.Н. Связь между показателями коагулограммы и эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме // Укр. терапевт. журн. – 2005. – № 8. – С. 65–67.
5. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Особенности применения клопидогреля у пожилых больных с ишемической болезнью сердца // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 5. – С. 23–27.
6. Кудряшова О.Ю., Затеищikov Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и его осложнений // Кардиология. – 2000. – № 8. – С. 65–74.
7. Лишневская В.Ю., Дужак Г.В., Чижова В.П. Влияние клопидогреля (ПЛАВИКСА) на капиллярный кровоток у пожилых больных с ишемической болезнью сердца // Проблемы старения и долголетия. – 2003. – Т. 12, № 3.
8. Лишневская В.Ю., Калмыков М.П. Эффективность клопидогреля у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста с первичной и вторичной аспиринорезистентностью // Здоровье Украины. – 2006. – № 13–14. – С. 62.
9. Мазур Н.А. Острый коронарный синдром // Терапевт. арх. – 2002. – 12. – С. 5–7.
10. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков: Тарсинг, 2000. – 432 с.
11. Aleil B., Ravanat C., Cazenave J.P., Rochoux G., Heitz A., Gachet C. flow cytometric analysis of intraplatelet vasp phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases // J. Thromb Haemost. – 2005. – 3. – P. 85–92.
12. Antithrombotic 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.
13. Bertrand M., Rupprecht H., Urban R., Gershlick A., Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting. the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (classics) // Circulation. – 2000. – 102. – P. 624–629.
14. Bhatt D., Fox K., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // N. Engl. J. Med. – 2006. – 354. – P. 1706–1717.
15. CAPRIE steering committee a randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. – 1996. – 348. – P. 1329–1339.
16. Clarke T., Waskell L. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin // Drug metab. Dispos. – 2003. – 31. – P. 53–59.
17. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial

- infarction: randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2005. – 366. – P. 1607–1621.
18. CURE steering committee. effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without *ST*-segment elevation // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – 345. – P. 494–502.
19. Gomes Y., Adams E., Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand // *J. of Pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2004. – 34. – P. 341–348.
20. Jaremo P., Lindahl T., Fransson S., Richter A. Individual variations of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel // *J. Int. Med.* – 2002. – 252. – P. 233–238.
21. Kroll M., Sullivan R. Mechanisms of platelet activation // *Thrombosis and Hemorrhage*. – 1998. – P. 261–291.
22. Lau W.C., Gurbel P.A., Watkins P.B. et al. contribution of hepatic cytochrome P450 3A4 metabolic activity to the phenomenon of clopidogrel resistance // *Circulation*. – 2004. – 109. – P. 166–171.
23. Lau W.C., Waskell L.A., Watkins P.B. et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction // *Circulation*. – 2003. – 107. – P. 32–37.
24. Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction // *Circulation*. – 2004. – 109. – P. 3171–3175.
25. Muller I., Besta F., Schulz C., Massberg S., Schonig A., Gawaz M. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – 89. – P. 783–787.
26. Nguyen T.A., Diodati J.G., Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – 45. – P. 1157–1164.
27. Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.B., Malinin A.I., Bhatt D.L., Topol E.J. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – 45. – P. 246–251.
28. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2002. – 288. – P. 2411–2420.
29. Vinten-johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury // *Cardiovascular research*. – 2004. – № 3. – P. 481–498.
30. Werner G.S., Ferrari M., Richartz B.M. et al. Microvascular dysfunction in chronic total coronary occlusions // *Circulation*. – 2001. – № 104. – P. 1129–1134.

Сучасні аспекти антитромбоцитарної терапії. Клопідогрель (ПЛАВІКС)

О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська

РЕЗЮМЕ. В огляді представлений сучасний погляд на роль і місце клопідогрелю в лікуванні та профілактиці гострих судинних подій. Наведено дані багатоцентрових досліджень, що свідчать про ефективність монотерапії клопідогрелем для профілактики активації внутрішньосудинного тромбоутворення у хворих з атеросклеротичним ураженням судин, в тому числі в осіб похилого віку, про переваги комбінованої терапії аспірином з клопідогрелем для покращання прогнозу виживання хворих з гострими коронарними синдромами. Обґрунтовано необхідність індивідуального контролю за призначенням антитромбоцитарних препаратів.

Ключові слова: антитромбоцитарні препарати, клопідогрель, атеротромбоз.

Modern aspects of antithrombotic therapy. Clopidogrel (PLAVIX)

O.V. Korkushko, V.Yu. Lishnevskaya

SUMMARY. The review provides novel insight into the role and place of clopidogrel in the treatment and prevention of acute vascular events. Data from multicentre investigations are presented, which suggest the efficacy of clopidogrel monotherapy for prevention of intravascular thrombogenesis activation in patients with atherosclerotic vascular lesion, in particular, in aged persons. The authors demonstrate the benefits of combined antithrombotic therapy with aspirin and clopidogrel for improving survival expectancy in patients with acute coronary syndromes. The need for individual control of antithrombotic drugs prescription is being grounded.

Key words: antiplatelets drug, clopidogrel, atherothrombosis.

Адрес для переписки:

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

УДК 616.127-005.8:616.155.2

Зміни показників агрегації тромбоцитів у хворих з Q-інфарктом міокарда з гострою серцевою недостатністю та їх медикаментозна корекція

В.Д. Сиволап, П.П. Бідзіля

Запорізький державний медичний університет

РЕЗЮМЕ

Наведено дані про роль агрегації тромбоцитів у патогенезі гострої серцевої недостатності (ГСН) у хворих з Q-інфарктом міокарда (ІМ). Для оптимізації оцінки розладів агрегації доцільно контролювати ступінь, швидкість та час адреналініндукованої агрегації на тлі застосування аспірину та клопідогрелю. Доведено можливість оптимальної корекції порушень агрегаційних властивостей тромбоцитів комбінацією аспірину та клопідогрелю, що сприяє підвищенню клінічної ефективності лікування хворих з Q-ІМ та ГСН.

Ключові слова:

Q-інфаркт міокарда, агрегація тромбоцитів, клопідогрель.

Сучасна стратегія лікування хворих з Q-інфарктом міокарда (ІМ) ґрунтується на визнанні лідируючої ролі тромбозу в патогенезі коронарної оклюзії і передбачає раннє фармакологічне або механічне відкриття інфаркт-залежної коронарної артерії та активні дії щодо профілактики ретромбозу і загрозливих життю хворих ускладнень. На сьогодні доведено, що тромбоцити є основним джерелом активного синтезу гуморальних речовин, що ініціюють тромбогенез і атерогенез [3]. У місцях пошкодження стінки судини відбувається адгезія тромбоцитів оголеного субендотелію шляхом взаємодії колагену, фактора Віллебранда і фібрoneктину з їх рецепторами на тромбоцитах – відповідно інтегрином *a2b1*, глікопротеїном Іb-IX та інтегрином *a5b1*. Активовані тромбоцити вивільняють АДФ, тромбоцитарний фактор росту і фібриноген з гранул зберігання, а також тромбосан A_2 (TxA_2). АДФ, TxA_2 і тромбін призводять до зміни форми циркулюючих тромбоцитів та їх активації. Глікопро-

теїнові рецептори Іb/ІІа на поверхні тромбоцитів зв'язуються з фібриногеном, що спричинює формування фібриногенових «містків» між тромбоцитами – заключний етап агрегації [4]. При супутній гострій серцевій недостатності (ГСН) спостерігається ще більш виражене підвищення ступеня агрегації тромбоцитів та різке зниження їх чутливості до простагліну, при цьому ступінь цих порушень прямо пропорційний ступеню вираженості ГСН [1, 5].

Близько 20 різноманітних антитромбоцитарних агентів через різні механізми дії здатні гальмувати агрегацію тромбоцитів. Стандартом антитромбоцитарного лікування хворих з нестабільною стенокардією (НС) та ІМ визнає аспірин [2], який необоротно блокує циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитів. Препарат також блокує реакцію вивільнення тромбоцитів, індуквану АДФ та норадреналіном, не впливаючи на адгезію тромбоцитів, і одночасно здатний активувати фібриноліз через вивільнення

активаторів плазміногену та «розрихлення» волокон фібрину [8]. Проте агрегація тромбоцитів зберігається завдяки тромбосаннезалежним механізмам. Окрім того, у деяких пацієнтів відзначається резистентність до аспірину як відсутність його здатності попереджувати розвиток тромботичних утворень, так і неможливість пригнічувати продукцію TxA_2 [10]. Перспективним у профілактиці та лікуванні хворих з тромбозами є використання аспірину у поєднанні клопідогрелем [8]. Клопідогрель пригнічує активність тромбоцитів, що пов'язано із селективною блокадою АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, шляхом необоротної модифікації АДФ-рецепторів, зменшенням числа АДФ-зв'язувальних місць без зміни афінності рецептора [4, 6]. Препарат також гальмує активацію тромбоцитів, зумовлену колагеном, адреналіном, тромбіном та серотоніном. При цьому, на відміну від дії аспірину у високих дозах (до 500 мг), клопідогрель не впливає на метаболізм арахідонової кислоти і тому не блокує синтез простагліцину ендотелієм судин, підвищує еластичність еритроцитів, сприяючи покращанню реологічних властивостей крові і мікроциркуляції, зменшує в'язкість крові шляхом зниження рівня фібриногену плазми крові [7, 8].

Різні механізми дії аспірину та клопідогрелю дозволяють очікувати більшого пригнічення агрегації тромбоцитів при їх комбінованому використанні. За даними багатоцентрового дослідження CLARITY-TIMI-28 (2005) встановлено, що комбінація аспірину, клопідогрелю та тромболітика при лікуванні хворих з ІМ з елевацією сегмента *ST* поліпшує прохідність інфарктзалежної артерії, знижує сумарну частоту смерті, рецидивуючого та повторного ІМ та реоклюзій інфарктпов'язаної коронарної артерії [12]. Клінічна ефективність «агресивної» антитромбоцитарної терапії аспірином і клопідогрелем у хворих з ГКС і підвищенням сегмента *ST* отримала своє підтвердження в багатоцентровому рандомізованому дослідженні COMMIT/CCS-2 (2005) [3].

Проте питання щодо можливості підвищення ефективності антитромбоцитарної терапії хворих з *Q*-ІМ шляхом включення до неї інгібітора АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів клопідогрелю та комбіноване застосування аспірину і клопідогрелю висвітлені недостатньо [2]. Не з'ясовано стан агрегації тромбоцитів у хворих з *Q*-ІМ, ускладненим ГСН, характер змін параметрів адреналін-індукованої агрегації під впливом монотерапії аспірином, клопідогрелем та їх поєднанням. Дослідження цих питань, а також розробка ефективних схем корекції виявлених порушень тромбоцитарного гемостазу має важливе практичне значення для підвищення ефективності лікування хворих з *Q*-ІМ, ускладненим ГСН, зниження ризику повторних серцево-судинних подій і є актуальним.

Мета дослідження – вивчити зміни показників агрегації тромбоцитів у хворих з *Q*-ІМ, ускладненим ГСН, та оцінити клінічну ефективність комбінованої терапії аспірином і клопідогрелем.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 70 хворих з *Q*-ІМ (48 (68,5%) чоловіків та 22 (31,5%) жінки) віком 37–81 рік (середній вік – $58,4 \pm 1,2$ року). Усі пацієнти були госпіталізовані в перші 24 год захворювання. Діагноз *Q*-ІМ встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та біохімічних критеріїв відповідно до рекомендацій Комітету експертів ВООЗ та Європейського товариства кардіологів [13]. Діагноз ГСН встановлювали за даними клінічної картини, фізикальних та додаткових методів дослідження згідно з рекомендаціями Комітету експертів ВООЗ та Європейського товариства кардіологів [11]. У пацієнтів була така локалізація *Q*-ІМ: передній – 36 (51,5%), базальний – 18 (25,7%), нижня стінка – 8 (11,5%), бокова стінка – 3 (4,2%), циркулярний ІМ – 5 (7,1%). Усім хворим призначали базисну терапію *Q*-ІМ: аспірин 325 мг у навантажувальній дозі з подальшим переходом на підтримувальну дозу 100 мг на добу; нефракціонований гепарин (НФГ) внутрішньовенно болюсно у дозі 60 ОД/кг (не більше 4000 ОД) з подальшою інфузією 12 ОД/кг (не більше 1000 ОД/год) протягом 24–48 год під контролем АЧТВ (цільові значення: 50–70 с) через 3, 6, 12, 24 год. У наступні дні схема введення НФГ залежала від тяжкості стану пацієнта і складала в середньому 5–7 днів. За показаннями призначали також нутрішньовенно нітрати (ізокет, нітрогліцерин), таблетовані нітрати (нітрогранулонг, кардикет), β -блокатори та інгібітори АПФ (за відсутності протипоказань), статини, наркотичні анагетіки, діуретики, інотропні (дофамін, добутамін), антиаритмічні засоби (кордарон).

Усіх хворих було поділено на 2 групи. У 1-шу групу увійшли 43 (61%) пацієнти з *Q*-ІМ та II–IV класом ГСН відповідно до класифікації Т. Killip і J. Kimball (1967) на момент госпіталізації до стаціонару: 25 (58%) пацієнтам антитромбоцитарну терапію проводили аспірином у навантажувальній дозі 325 мг з подальшим переходом на 100 мг на добу; 18 (42%) – у навантажувальній дозі 325 мг та 100 мг на добу у подальшому і клопідогрель (плавікс, «Sanofi-Synthelabo», Франція) за схемою 300 мг один раз – навантажувальна доза з подальшим прийомом 75 мг на добу.

До 2-ї групи увійшли 27 (39%) пацієнтів з *Q*-ІМ без ознак ГСН (I клас відповідно до класифікації Т. Killip і J. Kimball, 1967): 15 (55,5%) пацієнтів отримували аспірин у навантажувальній дозі 325 мг, потім по 100 мг на добу, 12 (44,5%) пацієнтам у доповнення до антиагрегантної терапії аспірином призначали клопідогрель у навантажувальній дозі 300 мг один раз на добу з подальшим прийомом 75 мг на добу.

Оцінку параметрів артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) проводили за допомогою прикватних моніторів UM 300 («UTAS», Україна). Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки досліджували наприкінці гострого періоду *Q*-ІМ за допомогою ехокардіографії у двохмірному режимі при локації з верхівкового доступу у чотирьохкамерній позиції. Визначали

кінцево-сistolічний об'єм (КСО, мл), кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл) лівого шлуночка (ЛШ), розраховували показник фракції викиду (ФВ, %) ЛШ та середнього тиску в легеневій артерії (СТЛА, мм рт. ст.). Визначали наявність тромбозу ЛШ (візуалізація тромботичних нашарувань у зоні некрозу), дискінезії, акінезії стінки та гострої аневризми ЛШ. Показники агрегації тромбоцитів досліджували на двоканальному лазерному агрегометрі АР 2110 (ЗАТ «СОЛАР», Білорусь). В основу роботи агрегометра покладено метод Борна, що базується на зміні світлорозсіювання в збагаченій тромбоцитами плазмі при додаванні до неї індуктора агрегації тромбоцитів. За допомогою комп'ютерної програми вивчали такі параметри агрегації: ступінь (%), швидкість (% на 1 хв) та час (хв). Як індуктор агрегації використовували адреналін у кінцевій концентрації 5 мкмоль. Адреналін при контакті з тромбоцитами взаємодіє з альфа-2-адренорецепторами, спричинюючи пригнічення аденілатциклази, зниження внутрішньоклітинного цАМФ і збільшення проникності мембран тромбоцитів для позаклітинного кальцію, що запускає процес агрегації. Окрім того, для реалізації адреналініндукованої агрегації тромбоцитів необхідним є поєднання позаклітинного фібриногену із специфічним, індукцйбельним рецептором плазматичної мембрани. Дослідження зразків венозної крові проводили в момент госпіталізації у стаціонар (на висоті проявів ГСН) до початку антиагрегантної терапії, потім зранку на 3-тю, 7-му, 10-ту та 14-ту добу лікування.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакета варіаційних статистичних програм Microsoft Excel. Використовували стандартні методи статистики (обчислення середніх величин, стандартних відхилень та стандартних похибок). Вірогідність відмінностей визначали за t-критерієм Стюдента. Вірогідними вважали відмінності при $p \leq 0,05$. Дані представлені у вигляді середніх $\pm$ похибка середньої.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами загальної характеристики досліджених (табл. 1) виявлено, що у хворих з Q-ІМ та ГСН був більшим вік (на 15%), в анамнезі частіше (на 18%) були дані про ІМ, АГ (на 20%), гіпертонічні кризи (на 34%). У 26% хворих в анамнезі зареєстровано цукровий діабет. Слід зазначити, що у хворих з Q-ІМ без ГСН в анамнезі частіше мала місце стенокардія напруження (на 5%), були більшими показники систолічного (на 4%) та діастолічного (на 8%) АТ на момент госпіталізації в стаціонар, а ЧСС була на 8% нижчою, ніж у хворих з ГСН.

За даними аналізу ускладнень клінічного перебігу захворювання в перші 2 тиж госпітального етапу (табл. 2) у хворих з Q-ІМ з ГСН, які отримували комбіновану терапію аспірином та клопідогреєм, вірогідно рідше (на 22%) реєстрували рецидиви проявів ГСН, ранню постінфарктну стенокардію (на 11%), формування гострої

Таблиця 1

Загальна характеристика досліджених

Показник	Q-ІМ з ГСН	Q-ІМ без ГСН
Середній вік, років	61,2 $\pm$ 1,5	53,1 $\pm$ 2,2***
Стать (чоловіки/жінки), %	63/37	78/22
Частота виявлення в анамнезі, %		
• ІМ	26	8**
• стабільна стенокардія напруження	21	26
• АГ	72	52*
• гіпертонічний криз	62	38**
• цукровий діабет	26	0
АТ у момент госпіталізації, мм рт. ст.		
• систолічний	137,5 $\pm$ 4,7	143,2 $\pm$ 4,81
• діастолічний	85,2 $\pm$ 3,2	92,5 $\pm$ 3,2*
ЧСС за 1 хв у момент госпіталізації	87,1 $\pm$ 3,37	80,3 $\pm$ 2,0*

Примітки: *, **, *** – вірогідність різниці з рівнем статистичної значущості; $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$ та $p \leq 0,001$ відповідно.

аневризми міокарда ЛШ (на 11%), епістенокардитичний перикардит (на 15%), фібриляцію шлуночків (на 7%), пароксизм фібриляції передсердь (на 7%), атріовентрикулярну блокаду II–III ступеня (на 11%), суправентрикулярну екстрасистолію (на 7%).

Серед хворих з Q-ІМ та ГСН, які отримували монотерапію аспірином, у 3 (12%) відзначено рецидив ІМ, у 2 (8%) – тромбоендокардит та у 2 (8%) – пароксизм тріпотіння передсердь. Отримані результати засвідчують більшу клінічну ефективність комбінованої антитромбоцитарної терапії аспірином та клопідогреєм у порівнянні з монотерапією аспірином у хворих з Q-ІМ та ГСН.

У хворих з Q-ІМ без ГСН, яким призначали комбіновану терапію аспірином та клопідогреєм, рідше спостерігали ранню постінфарктну стенокардію (на 19%) ($p \leq 0,01$) та шлуночкову екстрасистолію (на 32%) ($p \leq 0,001$).

Серед хворих, яким проводили монотерапію аспірином (див. табл. 2), перебіг захворювання ускладнювався рецидивом ІМ, тромбоендокардитом, фібриляцією шлуночків, гострою аневризмою ЛШ, епістенокардитичним перикардитом, пароксизмом фібриляції передсердь та суправентрикулярною екстрасистолією, на відміну від хворих, які отримували комбіновану терапію. З однаковою частотою у пацієнтів без ГСН було зареєстровано атріовентрикулярну блокаду III ступеня. Вищесказане засвідчує більшу ефективність комбінованої терапії аспірином та клопідогреєм у хворих з Q-ІМ без ГСН.

За результатами ехокардіографії (табл. 3) у хворих з ГСН, яким проводили комбіновану терапію аспірином та клопідогреєм, виявлено вірогідно менші КСО (на 9,5%) і СТЛА (на 19%) та більшу ФВ (на 16%). Це свідчить, що у хворих з Q-ІМ та ГСН, котрі отримували монотерапію

Таблиця 2

Ускладнення клінічного перебігу Q-ІМ

Ускладнення	Q-ІМ з ГСН		Q-ІМ без ГСН	
	Аспірин	Аспірин+клопідогрель	Аспірин	Аспірин+клопідогрель
Рецидив ІМ	3 (12%)	0	2 (13%)	0
Рецидив ГСН	11 (44%)	4 (22%)**	–	–
Рання постінфарктна стенокардія	11 (44%)	6 (33%)*	4 (27%)	1 (8%)**
Тромбоендокардит	2 (8%)	0	2 (13%)	0
Епістенокардитичний перикардит	5 (20%)	1 (5%)**	1 (7%)	0
Постінфарктний синдром Дреслера	1 (4%)	1 (5%)	0	0
Гостра аневризми міокарда ЛШ	7 (28%)	3 (17%)*	4 (27%)	0
Фібриляція шлуночків	3 (12%)	1 (5%)**	2 (13%)	0
Шлуночкова екстрасистолія	13 (52%)	9 (50%)	6 (40%)	1 (8%)***
Пароксизм фібриляції передсердь	3 (12%)	1 (5%)**	1 (7%)	0
Пароксизм тріпотіння передсердь	2 (8%)	0	0	0
Атріовентрикулярна блокада II–III ступеня	4 (16%)	1 (5%)**	1 (7%)	1 (8%)
Суправентрикулярна екстрасистолія	3 (12%)	1 (5%)**	1 (7%)	0

Примітки: *, **, *** – вірогідність різниці в групах залежно від терапії аспірином і аспірином та клопідогрелем з рівнем статистичної значущості; $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$ та $p \leq 0,001$ відповідно.

аспірином, наприкінці гострого періоду захворювання мала місце більш виражена систолічна дисфункція міокарда у поєднанні з легеневою гіпертензією.

У хворих з Q-ІМ без ГСН, котрі отримували комбіновану терапію аспірином та клопідогрелем, у порівнянні з монотерапією аспірином, зафіксовано вірогідно нижчі показники КДО (на 20,8%), КСО (на 31%) та СТЛА (на 34%).

Більш сприятливий перебіг захворювання та кращі показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих обох груп з комбінованою антитромбоцитарною терапією аспірином та клопідогрелем на фоні однакової базисної терапії, вочевидь, зумовлені одночасною та більш повною блокадою декількох шляхів активації тромбоцитів, яка є одною з ланок патогенезу ускладнень гострого ІМ.

Аналіз показників (табл. 4) засвідчує, що у хворих з Q-ІМ без та з ГСН максимальні значення ступеня, швидкості та часу адреналініндукованої агрегації тромбоцитів

були зареєстровані в 1-шу добу, до призначення антиагрегантів. Але у хворих з Q-ІМ, ускладненим ГСН, на відміну від пацієнтів без проявів ГСН, показники агрегації тромбоцитів у 1-шу добу захворювання були вірогідно більші: ступінь – на 37% ($93,9 \pm 7,8$ проти $68,5 \pm 5,2$; $p \leq 0,01$), швидкість – на 44% ($43,7 \pm 6,6$ проти $30,2 \pm 2,6$; за 1 хв; $p \leq 0,05$), часу – на 6% ($8,2 \pm 0,2$ проти $7,7 \pm 0,4$ хв; $p \leq 0,05$). На 3-тю добу лікування у хворих, які отримували аспірин та клопідогрель, у порівнянні з монотерапією аспірином показники агрегації суттєво не відрізнялись: ступінь був нижчим на 10%, швидкість – меншою на 18%, час – на 9%. На 7-му добу лікування виявлено вірогідно менші значення ступеня та швидкості агрегації – на 29 та 24% відповідно. На 10-ту добу відзначено на 30% нижчий ступінь агрегації тромбоцитів, показники швидкості та часу суттєво не відрізнялись. На 14-ту добу зафіксовані вірогідно менші параметри ступеня (на 45%) і швидкості (на 36%).

Таблиця 3

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки

Показник	Q-ІМ з ГСН		Q-ІМ без ГСН	
	Аспірин	Аспірин+клопідогрель	Аспірин	Аспірин+клопідогрель
КДО (мл)	$152,7 \pm 8,9$	$157,1 \pm 8,2$	$136,2 \pm 6,7$	$112,7 \pm 8,3^{**}$
КСО (мл)	$91,02 \pm 5,5$	$83,1 \pm 4,7^{*}$	$68,1 \pm 4,5$	$51,8 \pm 4,6^{**}$
ФВ (%)	$40,3 \pm 2,0$	$47,1 \pm 2,1^{**}$	$50 \pm 3,3$	$54 \pm 3,5$
СТЛА (мм рт. ст.)	$41,2 \pm 1,4$	$34,5 \pm 1,9^{**}$	$29,8 \pm 1,2$	$22,2 \pm 3,8^{*}$

Примітки: *, ** – вірогідність різниці в групах залежно від терапії аспірином і аспірином та клопідогрелем з рівнем статистичної значущості; $p \leq 0,05$ та $p \leq 0,01$ відповідно.

Таблиця 4

Показники агрегації тромбоцитів у хворих з Q-ІМ (М±m)

	Показник	Q-ІМ з ГСН		Q-ІМ без ГСН	
		Аспірин	Аспірин+клопідогрель	Аспірин	Аспірин+клопідогрель
1-ша доба	Ступінь, %	90,5±9,5	90,1±7,97	62,5±6,45	65,41±5,1
	Швидкість, % за 1 хв	39,6±4,9	44,2±9,7	25,5±3,0	27,9±2,7
	Час, хв	8,3±0,31	7,9±0,33	8,1±0,39	7,7±0,38
3-тя доба	Ступінь, %	50,5±4,7	45,9±5,04	42,8±5,5	37,7±3,62
	Швидкість, % за 1 хв	24,7±2,5	20,8±3,8	18,4±2,4	17,8±2,47
	Час, хв	8,01±0,34	7,33±0,49*	8,1±0,44	7,3±0,48*
7-ма доба	Ступінь, %	57,9±8,4	44,6±7,29*	41,5±6,3	40,7±7,7
	Швидкість, % за 1 хв	23,8±3,39	19,08±2,35*	18,2±2,54	18,3±5,2
	Час, хв	7,1±0,5	7,6±0,45	7,1±0,49	6,6±0,54
10 доба	Ступінь, %	59,4±7,23	45,4±4,36*	41,8±4,24	41±6,57
	Швидкість, % за 1 хв	21,6±2,28	19,9±1,9	24,4±2,8	17,2±1,87**
	Час, хв	6,3±0,8	6,9±0,48	7,12±0,18	5,9±0,5*
14-та доба	Ступінь, %	63,0±7,5	43,3±6,5*	40,9±4,5	33,7±3,3*
	Швидкість, % за 1 хв	24,9±3,2	18,3±2,7*	17,6±1,96	16,4±1,9
	Час, хв	6,9±0,8	7,35±0,45	6,9±0,44	5,6±0,57*

Примітки: *, ** – вірогідність різниці в групах залежно від терапії аспірином і аспірином та клопідогрелем з рівнем статистичної значущості; $p \leq 0,05$ та $p \leq 0,01$ відповідно.

У групі хворих з Q-ІМ без ГСН на 3-тю добу лікування аспірином і клопідогрелем у порівнянні з монотерапією аспірином були невірогідно меншими ступінь агрегації (на 13%), швидкість (на 3%) та суттєво зменшеним час агрегації (на 11%). На 7-му добу показники агрегації суттєво не відрізнялись. На 10-ту добу відзначено вірогідно менші показники швидкості (на 41%) та часу агрегації тромбоцитів (на 20%). На 14-ту добу виявлено вірогідно менші показники ступеня та часу агрегації (на 21 та 23% відповідно).

Отримані дані засвідчують підвищення агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих з Q-ІМ та ГСН. Більш сприятливий ефект під впливом комбінованої антиагрегантної терапії аспірином та клопідогрелем у порівнянні з монотерапією аспірином проявлявся стабілізацією ступеня, швидкості та часу агрегації тромбоцитів протягом усього госпітального етапу захворювання, відсутністю наростання ступеня агрегації на 7-му–14-ту добу, що мало місце при монотерапії аспірином у групі хворих з ГСН, а також меншою кількістю ускладнень та кращими показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів обох груп.

Отже, слід відзначити, що антитромбоцитарна монотерапія аспірином у хворих з Q-ІМ та ГСН не в повній мірі попереджує порушення тромбоцитарного гемостазу. Вочевидь, це зумовлено більш вираженою активністю тромбоцитів при ГСН та додатковою їх активацією альтернативними тромбоксану шляхами, на які аспірин не впливає. Крім того, з метою лікування хворих з ГСН використовували інотропні агенти (дофамін та добута-

мін), які додатково підвищують агрегацію тромбоцитів. Доповнення антитромбоцитарної терапії клопідогрелем блокує ці процеси, що є незаперечним позитивним клінічним та антиагрегаційним механізмом його дії.

Висновки

1. У пацієнтів з Q-ІМ на 1-шу добу захворювання спостерігаються максимальні показники ступеня, швидкості та часу адреналініндукованої агрегації тромбоцитів, які є більшими у хворих з ГСН.

2. У хворих з Q-ІМ та ГСН, які отримували монотерапію аспірином, відзначено підвищення ступеня адреналініндукованої агрегації тромбоцитів з 7-ї по 14-ту добу захворювання.

3. Антиагрегантна терапія комбінацією аспірину та клопідогрелю сприяє корекції порушень агрегаційних властивостей тромбоцитів та підвищує клінічну ефективність лікування хворих з Q-ІМ на госпітальному етапі.

Отримані дані підтверджують доцільність розширення показань до раннього використання комбінованої антитромбоцитарної терапії аспірином і клопідогрелем у хворих з Q-ІМ, ускладненим ГСН.

Список літератури

1. Аверков О.В., Славина Н.Н. и др. Нестабильная стенокардия: краткосрочное применение тиклопидина с использованием нагрузочной дозы, влияние на индуцированную аденозинфосфатом агрегацию

- тромбоцитів // Кардіологія. – 2000. – № 5. – С. 15–23.
2. Амосова Е.Н. Антитромботическая терапия острого коронарного синдрома с зубцом Q: достижения и перспективы // Серце і судини. – 2005. – № 2. – С. 2–7.
 3. Нетяженко В.З., Пленова О.М., Степанчук М.М. Динамика агрегационной активности тромбоцитов у больных острым инфарктом миокарда при различной глубине поражения сердечной мышцы. – Официальный сайт докторов-интернистов. – 2005.
 4. Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные направления антитромботической терапии // Человек и лекарство. – 2005. – Т. 13, № 7. – С. 433–438.
 5. Симаков А.А. Состояние гемостаза при отеке легких вследствие инфаркта миокарда // Pulmonology Congress: Сб. материалов (2–5 июня 1997 г.). – Москва, 1997.
 6. Amouyel P. The concept of individual cardiovascular risk management // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 2. – P. D2–D4.
 7. Baird S.H., Menown I.B.A. et al. Рандомизированное сравнение эноксипарина с нефракционированным гепарином после фибринолитической терапии по поводу острого инфаркта миокарда // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 627–632.
 8. Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy // Nature Reviews. – 2003. – Vol. 2. – P. 15–28.
 9. Depre Ch., Wijns W., Robert A.M. et al. Pathology of unstable plaque: correlation with the clinical severity of acute coronary syndromes // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30, № 3. – P. 694–702.
 10. Gusto Investigations. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combinations fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomized trial // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1905–1914.
 11. Priori S.G., Alonso Garcia M.A., Blanc J.J. et al. Executive summary of the guide- lines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – The European Society of Cardiology. – 2005. – P. 1–33.
 12. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. for the CLARITY-TIMI-28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 108–119.
 13. Werf F., Ardissino D. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 28–66.

Изменения показателей агрегации тромбоцитов у больных с Q-инфарктом миокарда с острой сердечной недостаточностью и их медикаментозная коррекция

В.Д. Сиволап, П.П. Бидзля

РЕЗЮМЕ. Представлены данные о роли агрегации тромбоцитов в патогенезе острой сердечной недостаточности (ОСН) у больных с Q-инфарктом миокарда (ИМ). Для оптимизации оценки нарушений агрегации целесообразно контролировать степень, скорость и время адреналининдуцированной агрегации на фоне применения аспирина и клопидогреля. Доказана возможность оптимальной коррекции нарушений агрегационных свойств тромбоцитов комбинацией аспирина и клопидогреля, что способствует повышению клинической эффективности лечения больных с Q-ИМ и ОСН.

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, агрегация тромбоцитов, клопидогрель.

Changes of factors of thrombocytic aggregation in patients with Q-wave myocardial infarction and acute heart failure and medicamentous correction

V.O. Sivolap, P.P. Bidzlia

SUMMARY. This article is devoted to the role of thrombocytic aggregation in pathogenesis of acute heart failure in patients with Q-wave myocardial infarction. In order to optimize the evaluation of aggregation violations is proposed to control grade, velocity and time of adrenalin-induced aggregation while using aspirin and clopidogrel. Possibility of optimal correction of aggregation violations by assignment of combination of aspirin and clopidogrel is proved, because it increases the clinical efficiency of treatment in patients with Q-wave myocardial infarction and acute heart failure.

Key words: Q-wave myocardial infarction, thrombocytic aggregation, clopidogrel.

Адреса для листування:

Віктор Денисович Сиволап

69091, Запоріжжя, вул. Перемоги, 52а, кв. 37

УДК 616.127-005.8+616-005.4]-005.1-08

Антитромбоцитарная и противовоспалительная эффективность клопидогреля у пациентов с ИБС и перенесенным инфарктом миокарда

В.А. Шумаков, Т.В. Талаева, Л.Н. Бабий, О.В. Корниенко, В.В. Братусь, Т.А. Крячок
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, Киев

РЕЗЮМЕ

В работе исследованы особенности состояния тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с ИБС и недавно перенесенным инфарктом миокарда и выраженность антиагрегантного и противовоспалительного действия клопидогреля – блокатора тромбоцитарных рецепторов АДФ в условиях интенсивного комплексного лечения. Контролем являлась группа больных, у которых вместо клопидогреля применяли ацетилсалициловую кислоту. Установлено значительное возрастание интенсивности агрегации тромбоцитов и количества тромбоцитарных агрегатов у больных в ранний постинфарктный период, сочетающееся с наличием выраженного системного воспаления и оксидантного стресса. Проведенное лечение в обеих группах больных сопровождалось значительной нормализацией активности тромбоцитов и угнетением системного воспаления, однако эффект был достоверно более выражен в группе больных, получавших клопидогрель. При этом клиническое течение заболевания, восстановление кардиогемодинамики и работоспособности достоверно не отличались у больных обеих групп. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение клопидогреля у больных в ранний постинфарктный период позволяет добиться существенной нормализации тромбоцитарной активности и не препятствует нормализации клинического состояния.

Ключевые слова:

ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, тромбоциты, гемостаз, клопидогрель.

Развитие острых коронарных явлений – следствие не только осложненного течения атеросклероза венечных сосудов с разрушением бляшки, но и сопутствующего образования тромба, обтурирующего просвет сосуда в месте повреждения его стенки. В связи с этим многие исследователи рассматривают процесс, определяющий патогенез острого коронарного синдрома (ОКС) и его трансформацию в инфаркт миокарда (ИМ), как «атеротромбоз». Это означает, что в основе предупреждения развития ИМ должны лежать воздействия, направленные не только на

стабилизацию бляшки, но и на нормализацию коагуляционного потенциала крови, который существенно возрастает как один из ведущих компонентов атерогенеза.

Ведущую роль в свертывании крови играют тромбоциты, являясь как основой формирования тромба, так и активатором плазменных факторов свертывания. Известно, что активность тромбоцитов существенно возрастает при развитии атеросклероза, особенно резко – при наличии гипертриглицеридемии (ГТЕ) [11]. В физиологических условиях гликопротеины CD36 на тромбоцитах

обуславлюють зв'язування багатих триглицеридами (ТГ) ліпопротеїнов очень низкой плотности (ЛПОНП). Это забезпечує тромбоцити свободними жирними кислотами (СЖК), необхідними для продукції тромбосану (TxA_2), однак в умовах ГТЕ подібний ефект лежить в основі різкої активації тромбоцитів [5].

Активність тромбоцитів знаходиться під постійним угнетаючим впливом оксиду азоту (NO), звільнюваного ендотеліоцитами. Зменшення біодоступності NO, спостережуване як у пацієнтів з ІБС, хронічної серцевої недостаточності, так і в експериментальних умовах при блокаді синтетази NO, призводить до реципрокному підвищенню активності кліток крові, зокрема тромбоцитів, з візастанням протромбогенного потенціалу і може бути однією з причин підвищеного ризику розвитку ІМ. Поєтому змінення функціонального стану тромбоцитів свідчить не тільки про стані зсвертлювальної системи крові, но і косвенно вказує на функціональні можливості ендотеліа і може бути показателем тяжкості ураження судинної системи. Вплив, націлені на нормалізацію функціональної активності тромбоцитів, уже достатньо давно і успішно застосовуються в клініці ІБС. По даним ряду численних досліджень, застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК) в низьких дозах суттєво знижує агрегаторні властивості тромбоцитів, запобігає прогресуванню атеросклерозу і розвиток його гострих клінічних проявів. Однак можливості терапії далеко не вичерпані, так як представлення про механізми активації тромбоцитів і їх функціональної значимості все час углубляються і, відповідно, розширюються показання для застосування антитромбоцитарних препаратів, уточнюється їх специфічність впливу на окремі конкретні сторони функції тромбоцитів.

Зокрема, застосування АСК не во всіх випадках оказується ефективним, і у значущої частини хворих відзначається резистентність до неї. Визначається це тим, що АСК належить до класу препаратів, інгібіторів циклооксигенази-1 (СОХ-1), котра локалізована переважно в тромбоцитах і відповідає за основну частину продукції TxA_2 – одного з найбільш потужних активаторів тромбоцитів. Однак в клітках судинної стінки в різних патологічних ситуаціях, зокрема при запаленні, індуктується СОХ-2, котра також спроможна продукувати TxA_2 і активувати тромбоцити, і цей ефект не угнетається АСК в низьких концентраціях. В високих концентраціях інгібітори СОХ-2 подавляють синтез TxA_2 , однак паралельно блокується і синтез простагліну, що в результаті призводить до візастанню коагуляційного потенціалу крові.

Довгий час тромбоцити розглядалися переважно як початкове ланка зсвертлювальної системи

крові і як мішень для впливів з метою запобігання тромбоутворення. Однак в нинішнє час уже не викликає сумнівів значущо більш широкий діапазон функціональних властивостей тромбоцитів, їх участь в запальних реакціях, як системних, так і протікаючих безпосередньо в судинній стінці, в ремоделиванні судинної стінки при її ураженні, в розвитку стенозів і рестенозів після проведення ревазуляризаційних втручань. Це обусловило значущий інтерес до розв'язанню проблеми коригуючих впливів на динаміку атеросклерозу, характер його клінічних проявів і, особливо, на ефективність мікрохірургічних методів лікування коронарної недостаточності через тромбоцити, їх функціональну активність.

Тромбоцити являються депо різних біологічних речовин і, звільняючи їх в процесі активації, беруть участь в різних загальноорганізмих захисних реакціях типу тромбоутворення, запалення, імунного відгуку. Зокрема, тромбоцити належать до числа одного з ведучих факторів розвитку запалення і сприяють рекрутуванню моноцитів до зони ураження. Без передшествуючого взаємодія з тромбоцитами лейкоцити не можуть надійно адгезувати до активованого ендотеліа [13]. Визначається це тим, що при ураженні стінки тромбоцити прикріплюються до неї, сприяють з'явленню тромбоцитарно-моноцитарних агрегатів (ТМА), адгезії моноцитів і їх транс-ендотеліальної міграції. В модельних дослідах адгезія моноцитів до культури ендотеліа пупочної вени людини візастала в 2 рази при наявності в середі 10–20% ТМА.

Утворення ТМА здійснюється через взаємодію Р-селектину, котрий переміщується на мембрану тромбоцитів і ендотеліоцитів із телец Вейбеля–Паладе, з Р-селектин-глікопротеїновим лігандом (PSGL-1), постійно експресованим на поверхні моноцитів. Р-селектин особливо обильно експресується на поверхні активованих тромбоцитів і кліток ендотеліа, являючись маркером їх активації [2]. В дослідженні 517 пацієнтів з ГТЕ встановлено наявність чіткої кореляції між товщиною стінки сонної артерії, її жорсткістю і експресією Р-селектину, і ця кореляція не ослаблялась при урахуванні інших факторів ризику розвитку атеросклерозу. Це дозволило зробити висновок, що тромбоцитарний Р-селектин є незалежним фактором розвитку змін структури судинної стінки [12]. Кількість тромбоцитів, позитивних до Р-селектину, візастає при старінні, збільшенні систолічного і діастолічного тиску крові, глікозилизованого гемоглобіна і обернено корелює з вмістом холестерину ЛП високої щільності (ХС ЛПВП).

При розвитку запалення і візастанні концентрації СРП в крові від 0,94 до 2,47 мг/л вміст ТМА збільшено на 50% [7]. Аналогічний ефект відзначено в

условиях оксидантного стресса, а у мышей с генетическим дефектом NADPH оксидазы эндотелиоцитов, ответственной за продукцию супероксидного радикала, рекрутирование тромбоцитов и лейкоцитов при гиперхолестеринемии (ГХЕ) значительно ослаблено [8]. Использование моноклональных антител к Р-селектину тромбоцитов или PSGL-1 моноцитов при действии провоспалительных стимулов уменьшало образование ТМА, адгезию и рекрутирование моноцитов до контрольных значений.

С другой стороны, нейтрализация лейкоцитарных молекул адгезии или индуцирование нейтропении блокирует рекрутирование как лейкоцитов, так и тромбоцитов. У животных с дефицитом лейкоцитов адгезия тромбоцитов к эндотелию в условиях ишемии и реперфузии, при введении липополисахарида как индуктора воспаления, при уменьшении напряжения сдвига в условиях геморрагии резко угнетена. У нормальных животных до 75% адгезии тромбоцитов при реперфузии являлось результатом тромбоцитарно-лейкоцитарного взаимодействия, а у мышей с генетически дефицитом нейтрофильных гранулоцитов и/или лимфоцитов или с отсутствием ключевых лейкоцитарных молекул адгезии (CD18 и ICAM-1) при реперфузии после 45 мин ишемии рекрутирование тромбоцитов резко ослаблялось [4].

Помимо этого, при адгезии к эндотелию тромбоциты высвобождают цитокины типа CD40L и интерлейкина-1 (ИЛ-1), активирующие эндотелий [14], тромбоцитарный фактор роста, обуславливающий миграцию и пролиферацию в субэндотелии гладкомышечных клеток и принимающий участие в ремоделировании сосудистой стенки. Поэтому целенаправленные воздействия на тромбоциты позволяют не только предупредить тромбообразование, но и существенно замедлить развитие воспаления в сосудистой стенке с ее повреждением и ремоделированием, уменьшить скорость прогрессирования атеросклеротического поражения, развития рестенозов после проведения реваскуляризационных вмешательств.

Сложность проблемы фармакологической регуляции активности тромбоцитов заключается в том, что на их мембране экспрессированы рецепторы к различным агонистам. Наиболее значимы в этом отношении тромбин, аденозин-дифосфат (АДФ), коллаген, ТхА₂, фибриноген, простагландины. Агрегаторная активность тромбоцитов, возникающая при связывании этих агонистов с соответствующими рецепторами, реализуется по единой схеме и связана с мобилизацией ионов кальция из внутриклеточных депо и экспрессией на мембране тромбоцитов гликопротеинов типа Пб/IIIa, которые являются рецепторами для фибриногена. Поэтому блокада рецепторов одного типа не предупреждает полностью возможность активации тромбоцитов. Даже использование блокаторов гликопротеинов Пб/IIIa, позволяющих контролировать интенсивность агрегации тромбоцитов, практически не влияет на реакцию высвобождения в ответ на действие

различных агонистов и потому не предупреждает участие тромбоцитов в воспалительных и иммунных реакциях, в ремоделировании сосудистой стенки. Все это обуславливает поиск оптимальных путей фармакологического воздействия на тромбоциты, позволяющих тонко регулировать их функциональную активность.

Хотя АСК оказалась достаточно эффективной в предупреждении прогрессирования атеросклероза и развития его острых клинических проявлений, целесообразность и эффективность ее применения у больных в постинфарктный период остается спорной. Наличие у АСК выраженного противовоспалительного действия определяет несколько настороженное отношение к ее применению у больных с недавно перенесенным ИМ, у которых воспаление является неотъемлемым компонентом процесса «заживления» инфаркта, образования соединительнотканного рубца на месте некротизированного миокарда. Значительное угнетение этого процесса, как было установлено в условиях применения глюкокортикоидов, может замедлять процесс «заживления» и способствовать развитию аневризмы.

В последние годы в качестве антитромбоцитарной терапии все более широкое применение находят блокаторы рецепторов АДФ – одного из наиболее мощных активаторов тромбоцитов. Этот эффект достигается и при применении клопидогреля – производного тиаенопиридина, который селективно и необратимо связывается с тромбоцитарными рецепторами АДФ [9]. В результате рецепторы блокируются, устраняются стимулированные АДФ угнетение аденилатциклазы, уменьшение содержания циклического аденозин-монофосфата (цАМФ), усиление экспрессии гликопротеиновых рецепторов Пб/IIIa и агрегация тромбоцитов [10]. Клопидогрель метаболизируется системой цитохром Р450 оксидазы гепатоцитов с образованием активного метаболита (тиолового производного), и максимум его плазменной концентрации отмечается через 1 ч после приема препарата [6]. Длительность полураспада клопидогреля после однократного приема составляет 8 ч [16].

В ряде исследований было показано достоверное преимущество клопидогреля относительно АСК у лиц с высоким риском развития кардиальных явлений. В исследовании CURE клопидогрель применяли у 12 562 пациентов с нестабильной стенокардией, госпитализированных с диагнозом ОКС в течение 24 ч от начала болевого приступа. Показано, что сочетание АСК и клопидогреля оказалось значительно более эффективным в предупреждении развития конечных точек на протяжении 9 мес, чем применение только АСК. У пациентов, которым выполняли ангиопластику, применение клопидогреля более чем за 6 ч до вмешательства сопровождалось уменьшением риска к 28-му дню на 38%. При этом общая частота развития кровотечений была такой же, а желудочно-кишечных кровотечений – меньше (на 9,3%), чем после применения АСК.

Хотя эффективность клопидогреля в лечении больных с хроническим течением ИБС и при высоком риске развития ОКС в настоящее время можно считать доказанной, целесообразность его применения у больных с недавно перенесенным ИМ остается спорной. Это определяется в значительной мере тем, что клопидогрель может влиять на процесс заживления некротизированного миокарда и отрицательно отражаться, таким образом, на клиническом течении постинфарктного периода. Кроме того, в настоящее время лечение больных в постинфарктный период приобрело комплексный характер и включает применение ингибиторов АПФ, статинов, то есть препаратов, которые влияют на активность системного воспаления, на липидный состав крови и могут таким образом изменять и функциональную активность тромбоцитов. Вопрос о том, какой эффект будет оказывать применение клопидогреля на фоне современных методов ведения постинфарктных больных остается неизученным, что и определяет некоторую настороженность в отношении использования этого сочетания. Эти вопросы и явились основной задачей исследования, которое было проведено с участием пациентов с ИБС и недавно перенесенным ИМ, то есть контингента высокого риска повторного развития острых коронарных явлений.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 65 пациентов с ИБС, которые примерно за 7–10 дней до поступления в отделение острого ИМ и восстановительного лечения перенесли ИМ. Пациенты принимали базовую терапию, включающую бисопролол в дозе 2,5–5 мг в сутки, изосорбид динитрат (40–80 мг в сутки), периндоприл в дозе 4–8 мг в сутки или эналаприл в суточной дозе 5–10 мг, симvastатин 10–20 мг в сутки. 24 больных составили основную группу и получали наряду со стандартной терапией клопидогрель в суточной дозе 75 мг. Группу контроля составили 20 пациентов, получавших аналогичную базовую терапию, но принимавшие АСК в суточной дозе 100 мг вместо клопидогреля. По основным клинико-функциональным параметрам группа контроля была сопоставимой с основной группой.

Наблюдение осуществлялось в течение 3 мес. Всем пациентам проводились общеклиническое обследование и биохимические анализы. Проводили регистрацию ЭКГ в динамике, ультразвуковое исследование сердца, при выписке – нагрузочное тестирование: ВЭМ или (при невозможности выполнения ВЭМ) пробу с шестиминутной ходьбой по NYHA в конце стационарного периода и через 3 мес терапии. Тест с дозированной физической нагрузкой на ВЭМ был проведен у 18 пациентов основной группы и 19 пациентов группы контроля.

У все больных при поступлении, через 1 и 3 мес определяли интенсивность индуцированной агрегации тромбоцитов, количество необратимых тромбоцитарных агре-

гатов в крови, интенсивность системного воспаления и системного оксидантного стресса. Забор крови проводили из кубитальной вены, агрегацию тромбоцитов исследовали соответственно методу G. Born [3] по изменению оптической плотности (ОП) плазмы, содержащей $3 \cdot 10^6$ тромбоцитов в 1 мл, под действием АДФ («Reanal», Венгрия, в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ моль/л) как индуктора агрегации. Интенсивность агрегации определялась в процентах изменения ОП плазмы до и после применения индуктора агрегации. Количество циркулирующих тромбоцитарных агрегатов определялось по методу K. Wu как отношение количества тромбоцитов в необратимых агрегатах к общему количеству тромбоцитов [16]. Интенсивность системного воспаления оценивали по содержанию в плазме С-реактивного протеина (СРП) и содержанию малонового диальдегида (МДА) в циркулирующих моноцитах, интенсивность перекисного окисления липидов крови определяли по содержанию в ней конечного продукта – МДА. Используемые для этого методические подходы детально описаны в ранее опубликованной работе [1]. Весь полученный материал обработан статистически с применением пакета анализа программы «Excel-2003» и критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Большая часть больных в исходном состоянии не имела значительных нарушений внутрисердечной гемодинамики, и средняя фракция выброса левого желудочка составляла $57,0 \pm 1,8\%$. За время первого месяца лечения у больных основной группы переносимость физической нагрузки повысилась на одну ступень (от $75,8 \pm 5,98$ Вт до $95,0 \pm 5,5$ Вт; $p < 0,02$). При повторном тестировании через 3 мес в этой группе уменьшилось количество больных, у которых на высоте нагрузки фиксировались изменения ЭКГ. Аналогичные результаты получены и в группе контроля. Отмечали достоверное увеличение уровня выполненной работы через 3 мес лечения.

У части больных с наличием осложненного течения заболевания (ранняя постинфарктная стенокардия, наличие аневризмы или значительной дилатации полости ЛЖ), а также у лиц старше 70 лет проводили тест с 6-минутной ходьбой при выписке из стационара и через 3 мес после лечения. Дистанция 6-минутной ходьбы при выписке из стационара у этой категории больных в основной группе составила $375,0 \pm 92,4$ м, а через 3 мес – $412,0 \pm 62,5$ м и достоверно не отличалась величины показателя в группе контроля: соответственно $368,0 \pm 52,5$ м и $402,5 \pm 57,9$ м.

Агрегация тромбоцитов в исходном состоянии у больных была резко усилена в сравнении со средним нормальным значением ($55,8 \pm 4,7\%$ при норме $25,4 \pm 2,2\%$; $p < 0,001$). Отмечено также выраженное возрастание количества необратимых тромбоцитарных агрегатов ($6,23 \pm 1,70\%$ при норме $1,05 \pm 0,11\%$; $p < 0,01$). Эти данные свидетель-

ствовавали як о візранні тромбогенного потенціала, так і посиленої його реалізації у досліджуваних больних.

В контрольній групі больних на протязі 3 мес спостереження інтенсивність агрегації тромбоцитів зменшилась на 32 % (от $56,9 \pm 4,7\%$ до $38,6 \pm 3,2\%$; $p < 0,01$), кількість тромбоцитарних агрегатів зменшилось на 29% (от $6,25 \pm 0,58\%$ до $4,41 \pm 0,42\%$; $p < 0,02$), отражая частичную нормализацию агрегаторной активности тромбоцитов под влиянием стандартной терапии. Влияние лечения на интенсивность агрегации было достоверно более выражено у больных, получавших клопидогрель. Так, уже через 1 мес лечения интенсивность агрегации у больных основной группы уменьшилась на 25% (от $55,8 \pm 3,3\%$ до $42,0 \pm 2,4\%$; $p < 0,01$), т.е. примерно в той же степени, что и у больных контрольной группы через 3 мес лечения. К концу 3-го месяца наблюдения у больных основной группы эффект достиг 55% (интенсивность агрегации уменьшилась до $24,6 \pm 2,1\%$; $p < 0,001$). Количество тромбоцитарных агрегатів зменшилось через 1 мес лечения на 54% (от $6,23 \pm 0,52\%$ до $2,88 \pm 0,21\%$; $p < 0,01$), через 3 мес – на 76% (до $1,49 \pm 0,11\%$; $p < 0,001$), возвращаясь почти к нормальному значению. Эти данные свидетельствовали о выраженной и закономерной антитромбоцитарной активности клопидогреля, его способности существенно уменьшать тромбогенный потенциал плазмы.

Как и можно было предположить, применение клопидогреля оказывало, наряду с антиагрегантным, также и выраженное противовоспалительное действие. Содержание СРП в плазме крови в исходном состоянии у исследованных больных было резко увеличено и достигало в среднем $23,62 \pm 4,41$ мг/л при нормальном значении, не превышающем $2,51 \pm 0,22$ мг/л ($p < 0,001$). Содержание МДА в циркулирующих моноцитах, отражающее уровень их активности, также было значительно увеличенным (на 216% до $4,81 \pm 0,44$ при норме $1,52 \pm 0,12$ мкмоль/мг белка; $p < 0,001$).

У больных группы контроля на протяжении 3 мес стандартной терапии отмечено умеренное уменьшение выраженности системного воспаления, и уровень СРП в плазме снизился на 53% (от $14,09 \pm 2,17$ до $6,71 \pm 0,47$ мг/л; $p < 0,02$), тогда как у больных, получавших клопидогрель, уровень СРП в крови снизился в конце 1-го месяца наблюдения на 71% (до $5,22 \pm 0,45$ мг/л; $p < 0,001$), в конце 3-го месяца – на 81% (до $3,51 \pm 0,44$ мг/л; $p < 0,001$). Актив-

ность циркулирующих моноцитов у больных основной группы также снижалась гораздо более выраженно, чем в группе контроля. В конце 3-го месяца применения стандартной терапии уровень МДА в моноцитах снизился на грани с достоверностью только на 16% (от $4,02 \pm 0,24$ до $3,39 \pm 0,19$ мкмоль/мг белка; $p < 0,05$), тогда как в основной группе уменьшение содержания МДА в моноцитах достигло 27% (от $5,07 \pm 0,15$ до $3,72 \pm 0,11$ мкмоль/мг белка; $p < 0,01$) уже в конце 1-го месяца, а в конце 3-го месяца – почти 40% (до $3,12 \pm 0,11$ мкмоль/мг белка; $p < 0,001$). На этом фоне несколько неожиданным было отсутствие более выраженного в сравнении с АСК влияния клопидогреля на интенсивность системного оксидантного стресса. Содержание МДА в плазме, увеличенное в исходном состоянии больных в среднем на 226% (до $4,03 \pm 0,17$ мкмоль/л при нормальном значении $1,2 \pm 0,1$ мкмоль/л; $p < 0,001$), уменьшалось в конце 3-го месяца у больных группы контроля на 28% ($P < 0,02$), а у больных, принимавших клопидогрель, на 27% ($P < 0,02$) в конце 1-го месяца и на 31% ($P < 0,01$) – в конце 3-го месяца лечения.

Характерно, что эффект клопидогреля имел выраженный время-зависимый характер и существенно возрастал на протяжении 3 мес применения (рисунок).

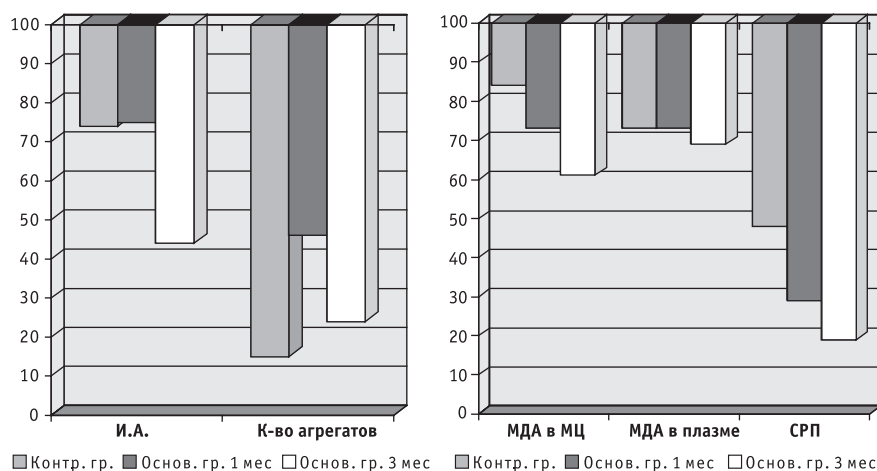


Рисунок. Изменения показателей активности агрегации, системного воспаления и интенсивности ПОЛ крови на протяжении трех месяцев наблюдения в группе пациентов, получавших клопидогрель и в группе контроля. (Изменения выражены в процентах по отношению к исходным значениям)

Ни у одного из наблюдаемых больных применение клопидогреля не сопровождалось развитием отрицательных эффектов типа ухудшения клинического течения, неконтролируемого нарушения свертываемости крови или появления кровотечений.

Таким образом, полученные данные указывают, что применение клопидогреля в сочетании со стандартной терапией у больных с перенесенным ИМ является безопасным, оказывает выраженное нормализующее влияние на гиперактивность тромбоцитов, способству-

ет уменьшению выраженности системного воспаления, не усугубляя при этом клиническое течение заболевания.

Список литературы

1. Талаева Т.В., Корниенко О.В., Братусь В.В. и др. Атерогенная модификация липопротеинов крови и гиперхолестеринемия как следствия острого воспалительного процесса // Журн. АМН Украины. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 463–471.
2. Blann A.D., Nadar S.K., Lip G.Y. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease // Europ. Heart J. – 2003. – Vol. 24, N 24. – P. 2166–2179.
3. Born G.V.R. Quantitative investigations into the aggregation of blood platelets // J. Physiol. – 1962. – Vol. 162. – P. 67–68.
4. Cooper D., Russell J., Chitman K.D. et al. Leukocyte dependence of platelet adhesion in postcapillary venules // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 286. – P. H1895–H1900.
5. Englyst N.A., Taube J.M., Aitman T.J. et al. A novel role for CD36 in VLDL-enhanced platelet activation // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 1248–1255.
6. Gachet C. ADP receptors of platelets and their inhibition // Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 86. – P. 222–32.
7. Harding S.A., Sarma J., Josephs D.H. et al. Upregulation of the CD40/CD40 ligand dyad and platelet-monocyte aggregation in cigarette smokers // Circulation. – 2004. – Vol. 109, N 16. – P. 1926–1929.
8. Ishikawa M., Stokes K.Y., Zhang J.H. et al. Cerebral microvascular responses to hypercholesterolemia. Roles of NADPH oxidase and P-selectin // Circ. Res. – 2004. – Vol. 94. – P. 239–246.
9. Jarvis B., Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis // Drugs. – 2000. – Vol. 60. – P. 347–377.
10. Kam P.C., Nethery C.M. The thienopyridine derivatives (platelet adenosine diphosphate receptor antagonists), pharmacology and clinical developments // Anaesthesia. – 2003. – Vol. 58. – P. 28–35.
11. Koga H., Sugiyama S., Kugiyama K. et al. Elevated levels of remnant lipoproteins are associated with plasma microparticles in patients with type-2 diabetes mellitus without obstructive coronary artery disease // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, N 7. – P. 817–823.
12. Koyama H., Maeno T., Fukumoto S. et al. Platelet P-selectin expression is associated with atherosclerotic wall thickness in carotid artery in humans // Circulation. – 2003. – Vol. 108, N 5. – P. 524–529.
13. Martins P.C., van den Berk N., Ulfman L.H. et al. Platelet-monocyte complexes support monocyte adhesion to endothelium by enhancing secondary tethering and cluster formation // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 193–199.
14. Wagner D.D., Burger P.C. Platelets in inflammation and thrombosis // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 2131–2140.
15. Walsh S.J., Spence M.S., Crossman D., Adgey A.A.J. Clopidogrel in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: an overview of the submission by the British Cardiac Society and the Royal College of Physicians of London to the National Institute for Clinical Excellence, and beyond // Heart. – 2005. – Vol. 91, N 9. – P. 1135–1140.
16. Wu K.K., Hoak J.C. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency // The Lancet. – 1974. – Vol. 19. – P. 924–926.

Антитромбоцитарна та протизапальна ефективність клопідогрелю у пацієнтів з ІХС та перенесеним інфарктом міокарда

В.О. Шумаков, Т.В. Талаєва, Л.Н. Бабій, О.В. Корнієнко, В.В. Братусь, Т.А. Крячок

РЕЗЮМЕ. У роботі досліджено особливості стану тромбоцитарної ланки гемостазу в пацієнтів з ІХС та нещодавно перенесеним інфарктом міокарда і вираженість антиагрегантної і протизапальної дії клопідогрелю – блокатора тромбоцитарних рецепторів АДФ в умовах інтенсивного комплексного лікування. Контролем була група хворих, у яких замість клопідогрелю використовували ацетилсаліцилову кислоту. Встановлено значне зростання інтенсивності агрегації тромбоцитів і кількості тромбоцитарних агрегатів у хворих у ранній постінфарктний період, що сполучається в наявність вираженого системного запалення й оксидантного стресу. Проведене лікування в обох групах хворих супроводжувалося значною нормалізацією активності тромбоцитів і зникненням системного запалення, однак ефект був вірогідно більш виражений у групі хворих, які одержували клопідогрель. При цьому клінічний перебіг захворювання, відновлення кардіогемодинаміки і працездатності вірогідно не відрізнялися в хворих обох груп. Отримані дані свідчать про те, що застосування клопідогрелю у хворих у ранній постінфарктний період дозволяє домогтися істотної нормалізації тромбоцитарної активності і не перешкоджає нормалізації клінічного стану.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром, тромбоцити, гемостаз, клопідогрель.

Antiplatelet and anti-inflammatory clopidogrel activity in patients with ischemic heart disease after myocardial infarction

V.A. Shumakov, T.V. Talaeva, L.N. Babyi, O.V. Kornienko, V.V. Bratus, T.A. Kratchok

SUMMARY. The peculiarities of platelets activity, the antiplatelet and antiinflammatory activity of clopidogrel – the blocker of platelet ADP receptors were investigated in patients with ischemic heart disease and recent myocardial infarction which were under intensive complex treatment. As a control there was the group of the same patients in which aspirin was used instead of clopidogrel. There was established the significant increase of platelet aggregation activity in early postinfarction period combined with intensive systemic inflammation and oxidative stress. Used therapy led in patients of both groups to significant normalization of platelet activity and inhibition of systemic inflammation but the effect was much more pronounced in the group of patients which were treated with clopidogrel. The clinical course, the cardiohemodynamic and work capacity restoration did not differ between the groups of patients. These data show that clopidogrel application in patient in early postinfarction period allows to reach the significant normalization of platelet activity and does not prevent the normalization of the clinical course.

Key words: ischemic heart disease, acute coronary syndrome, platelets, haemostasis, clopidogrel.

Адрес для переписки:

В.А. Шумаков

03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5

Институт кардиологии

им. Н. Д. Стражеско АМН Украины

НОВИНИ

Низкий уровень омега-3 жирных кислот – модифицируемый фактор риска острого коронарного синдрома.

Низкие уровни в крови омега-3 длинноцепочечных жирных кислот – эйкозапентеновой кислоты (ЕРА) и докозагексаеновой кислоты (DHA) – возможно, являются независимыми факторами риска острого коронарного синдрома (ОКС) у молодых пациентов, сообщают американские кардиологи.

Доктор Уильям С. Харрис (William S. Harris), из Университета Южной Дакоты в США, с коллегами из Канзас-Сити, Миссури, проанализировали состав жирных кислот в образцах крови, взятых у 94 пациентов с острым коронарным синдромом, и у 94 подобранных по возрасту, полу и расе пациентов, составивших контрольную группу.

Средний возраст был 47 лет. Исследователи объясняют, что выбрали самых молодых пациентов из когорты приблизительно 1000 пациентов с ОКС, «чтобы исследовать потенциальный вклад жирных кислот в риск развития острого коронарного синдрома у пациентов с наиболее экстремальным фенотипом (то есть, развитием заболевания в молодом возрасте)».

Ученые сообщают в выпуске «American Journal of Cardiology», что суммарные уровни ЕРА и DHA были на 29% ниже у пациентов с острым коронарным синдромом, чем в контрольной группе, учитывая употребление алкоголя, курение, диабет, индекс массы тела, уровни липидов сыроворотки, истории инфаркта миокарда или реваскуляризации.

Уровни транс-изомерных жирных кислот не отличались у пациентов с

острым коронарным синдромом и в контрольной группе.

«В результате проведенного исследования можно сделать вывод, что низкое содержание омега-3 жирных кислот в крови является маркером риска острого коронарного синдрома», отметил доктор Харрис. «Во-вторых, получено подтверждение, что омега-3 жирные кислоты – более значимый фактор, чем присутствие в качестве повреждающего фактора транс-изомерных жиров в крови».

«Дальнейшее исследование должно показать, что более высокие уровни транс-изомерных жиров в эритроцитах (хороший тканевой маркер) связаны с увеличенным риском сердечных событий в ближайшие годы», прокомментировал доктор Харрис.

Источник: *Solvay-pharma.ru*

УДК 616.12-008.331.-053.9:615.335

Застосування комбінації лізиноприлу та гідрохлоротіазиду у фіксованих дозах у хворих старшого віку з артеріальною гіпертензією

В.Є. Кондратюк

Інститут геронтології АМН України, Київ

РЕЗЮМЕ

Метою дослідження є оцінка клінічної ефективності 12-тижневої антигіпертензивної терапії фіксованою комбінацією лізиноприлу та гідрохлоротіазиду, її вплив на центральну та інтракардіальну гемодинаміку, структурно-функціональний стан серця у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) старшого віку. Обстежено 16 хворих віком 45–74 роки. Всім пацієнтам проведено офісне вимірювання артеріального тиску (АТ), холтерівське моніторування АТ, доплер-ехокардіографію до та після курсового прийому комбінації препаратів. Відповідно до отриманих результатів виявлено, що комбінована антигіпертензивна терапія протягом 12 тижнів лізиноприлом (10/20 мг) і гідрохлоротіазидом (12,5 мг) у хворих старшого віку з АГ сприяла достовірному зниженню АТ, зворотному розвитку гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), яке супроводжувалося покращанням діастолічної функції ЛШ.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, лізиноприл, гідрохлоротіазид.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – одна з найпоширеніших хвороб, що є одним з основних чинників високої смертності і зменшення тривалості життя в Україні та в інших країнах світу [5]. За даними офіційної статистики, майже чверть населення нашої країни хворіє на АГ. Разом з тим, лікується лише кожен другий хворий, а ефективність терапії реєструють у кожного п'ятого пацієнта [3]. Це обумовлює актуальність питань лікування АГ та профілактики розвитку її ускладнень. Відомо, що для більшості хворих призначення лише одного антигіпертензивного препарату не дає можливості досягти цільового рівня артеріального тиску (АТ). Монотерапія, навіть при підвищенні дози препарату, частіше за все малоефективна у хворих з помірною та тяжкою АГ, при цьому збільшується ймовірність розвитку небажаних явищ. Згідно з ос-

татніми рекомендаціями з лікування АГ, які ґрунтуються на даних, отриманих у багатьох клінічних дослідженнях, для початкового лікування запропоновано альтернативу монотерапії – низькодозову фіксовану комбінацію двох антигіпертензивних препаратів з різним механізмом дії [6, 13].

Поєднання інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) – лізиноприлу та тіазидного діуретика – гідрохлоротіазиду вважається однією з вдаливих комбінацій у клініці. Так, ІАПФ попереджають розвиток метаболічних порушень (гіпокаліємії, гіпомагніємії, гіперглікемії, гіперурекії), активації ренін-ангіотензинової та симпатико-адреналової системи, які виникають при застосуванні лише гідрохлоротіазиду. В свою чергу, останній значно підвищує ефективність лізиноприлу [2,

10]. Комбінована терапія дозволяє знизити добові дози основних компонентів, зменшити кількість прийомів препарату, а найголовніше – знизити частоту виникнення побічних явищ. У численних дослідженнях доведено ефективність і безпеку лізиноприлу як при монотерапії [12, 16], так і при поєднанні з гідрохлоротіазидом [4, 13] у хворих зрілого і літнього віку [8, 15, 19].

Мета нашого дослідження – оцінка клінічної ефективності 12-тижневої антигіпертензивної терапії фіксованою комбінацією лізиноприлу та гідрохлоротіазиду, її впливу на системну та внутрішньосерцеву гемодинаміку, структурно-функціональний стан серця у хворих старшого віку з АГ.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження було включено 16 хворих старшого віку з м'якою – 3 (18,8%) та помірною АГ – 13 (81,2%), які лікувалися у відділенні клінічної та епідеміологічної кардіології Інституту геронтології АМН України. За 1 тиждень до початку лікування усім пацієнтам відміняли антигіпертензивні препарати. Середній вік хворих становив $63,8 \pm 1,8$ року. Жінок і чоловіків було порівну – по 8 осіб. Середня тривалість анамнезу АГ становила $13,6 \pm 2,1$ року. Діагноз АГ встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментальних обстежень після виключення симптоматичних гіпертензій відповідно до рекомендацій ВООЗ/МТГ (1999).

У дослідження не включали хворих: з важкою серцевою недостатністю (III–IV ФК за NYHA) та поширеним атеросклерозом, вадами серця, онкологічними, ендокринними, гематологічними, запальними, імунними, інфекційними, бронхолегеневими захворюваннями, гострим інфарктом міокарда, гострим порушенням мозкового кровообігу, печінковою або нирковою недостатністю, порушеннями серцевого ритму, психічними розладами.

Усім хворим на початку та наприкінці дослідження проводили: офісне вимірювання АТ систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ), добове моніторування АТ (ДМАТ) та доплер-ехокардіографічне (доплер-ехоКГ) дослідження з використанням апарата Versa («Siemens», Німеччина) у стані спокою за загальноприйнятою методикою.

Вимірювали АТ ртутним сфігмоманометром вранці (між 8–10-ю годиною) відповідно до рекомендацій Американської асоціації кардіологів [11].

ДМАТ проводили на апараті «Кардіотехніка 4000» («Інкарт», Росія). Апарат активували за стандартним протоколом кожні 15 хв у денний час (06.00–22.00) і кожні 30 хв – у нічний (22.00–6.00). При цьому досліджували наступні параметри: середньодобові, денні, нічні та максимальні значення САТ, ДАТ і частоту серцевих скорочень (ЧСС). За допомогою комп'ютерного аналізу ДМАТ для САТ і ДАТ розраховували: індекс часу (ІЧ), який характеризує перевантаження тиском протягом доби і визначається як відсоток вимірювань АТ, що перевищує

140/90 мм рт. ст. вдень і 120/80 вночі; індекс варіабельності (ІВ) – стандартне відхилення від середньої величини та добовий індекс (ДІ) – ступінь нічного зниження АТ.

Під час доплер-ехоКГ-дослідження визначали: кінцево-сistolічний і кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки (ЗС) ЛШ в систолу (с) та діастолу (д), швидкість розслаблення (V_p) ЗС у фазу швидкого діастолічного наповнення, розміри лівого передсердя (ЛП). Розраховували індекси сферичності ЛП і ЛШ в систолу та діастолу (ІСЛПс, ІСЛПд і ІСЛШс, ІСЛШд) як співвідношення коротковісвого діаметра даних камер серця до довговісвого діаметра; показники інтракардіальної гемодинаміки: кінцево-сistolічний і кінцево-діастолічний об'єми (КСО і КДО), масу міокарда (ММ) ЛШ за методикою Penn [9], об'ємно-масове співвідношення КДО/ММ (КДО/ММЛШ) і відношення товщини стінок ЛШ до розміру його порожнини в діастолу (ІР). Величини КДО, КСО, ЛП і ММЛШ співвідносили до площі поверхні тіла, розраховуючи ІКДО, ІКСО, ІЛП, ІММ ЛШ. Критерієм гіпертрофії (ГЛШ) була величина ІММ ЛШ, яка перевищувала 125 г/м^2 . Для визначення типу ГЛШ застосовували ІР. Якщо останній перевищував 0,45, то таку ГЛШ відносили до концентричного типу (КГ), якщо був менше 0,45 – до ексцентричного (ЕГ). Дилатацію ЛП визначали при ІЛП більше $2,2 \text{ см/м}^2$. Визначали параметри системної гемодинаміки: ударний об'єм (УО) і хвилинний об'єм крові (ХОК), відповідні їм індекси – ударний (УІ) і серцевий (СІ) індекс, загальний периферичний судинний опір (ЗПСО), загальний еластичний опір артеріальної системи (Ео). Розраховували показники скорочувальної функції серця: фракцію викиду (ФВ) і інтегральний систолічний індекс ремоделювання (ІСІР) як співвідношення ФВ до ІСЛШд, а також діастолічної функції ЛШ (ДФЛШ): при аналізі трансмітрального потоку визначали максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього (А) наповнення ЛШ і їх співвідношення (Е/А), час сповільнення піка Е (ДТ) і час ізовольмічного розслаблення ЛШ (ІVRT). Для виключення впливу ЧСС на показники ДТ і ІVRT їх величини співвідносили з інтервалом R-R, відповідно ДТ/R-R і ІVRT/R-R. Також розраховували міокардальний стрес (МС), споживання міокардом кисню (СМК).

Усім пацієнтам призначали терапію комбінацією лізиноприлу в двох фіксованих дозах (10 і 20 мг) та гідрохлоротіазиду (12,5 мг) в одній таблетці – відповідно Лоприл Н 10 і 20 (компанія «Босналек», Боснія і Герцеговина). Якщо через 2 тиж не досягали зниження середнього рівня ДАТ нижче 90 мм рт. ст., то подвоювали дозу лізиноприлу, призначаючи Лоприл Н 20. Термін лікування складав 12 тиж.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica 5.0 for Windows на персональному комп'ютері Pentium. Розраховували середні вели-

чини (М), їх середні стандартні похибки (m) та достовірний 95% інтервал. Достовірність відмінності оцінювали за допомогою параметричного (за t-критерієм Стьюдента для парних вимірювань) і непараметричного методу (χ^2).

Результати дослідження та їх обговорення

У 69% обстежених хворих старшого віку з АГ при 12-тижневій терапії ІАПФ лізиноприлом та діуретиком гідрохлоротіазидом було досягнуто цільового рівня офісного АТ нижче 140/90 мм рт. ст. Ефективна доза лізиноприлу у хворих із м'якою АГ складала 10 мг/добу, з помірною АГ – 20 мг/добу при комбінації її з гідрохлоротіазидом у добовій дозі 12,5 мг. В середньому в групі рівень офісного САТ і ДАТ вірогідно знизився – відповідно зі 167,8±3,5 до 133,8±2,1 і з 94,7±1,6 до 80,3±1,5 мм рт. ст.

За даними ДМАТ, протягом лікування відзначено кількісно однакове зниження середньодобового, денного і нічного АТ (табл. 1): САТ відповідно на 31,3; 31,5 і 32,6 мм рт. ст. (усі <0,001), ДАТ – відповідно на 16,2; 16,1 і 17,2 мм рт. ст. (усі <0,001). Отже, застосування даної антигіпертензивної комбінації супроводжувалося більш стійким ефектом зниження САТ. Подібні результати отримано в інших дослідженнях [4, 10]. В свою чергу, якщо середньодобовий максимальний рівень САТ знизився на 31,8 мм рт. ст. ($p < 0,01$), то максимальний рівень ДАТ мав лише тенденцію до зниження на 6,8 мм рт. ст. Також слід зазначити, що наприкінці дослідження середньодобовий САТ залишався більш високим, а середньоденний САТ майже досяг нормального рівня цільового параметра – відповідно 125 і 135 мм рт. ст. При цьому, за даними холтерівського моніторингу АТ, число хворих, в яких було досягнуто цільового рівня АТ: середньодобового (125/80 мм рт. ст.), середнього денного (135/80 мм рт. ст.) і нічного (120/70 мм рт. ст.), було меншим і становило відповідно 31,3; 50,0 і 56,3%, що обумовлено більш жорсткими критеріями оцінки ефективності лікування при даному виді дослідження змін АТ. ЧСС за весь період дослідження достовірно не змінювалася, що свідчить про відсутність виражених змін вегетативної нервової системи під час тривалого лікування. Спостерігали тенденцію до зниження ІВ для САТ і ДАТ – відповідно на 5,5 і 8,2 мм рт. ст. Кількість хворих з нормальними значеннями ІВ САТ (15/15 мм рт. ст. – день/ніч) і ДАТ (14/12 мм рт. ст.) збільшилася наприкінці лікування для САТ відповідно на 6,3 і 31,3%, для ДАТ – на 6,3 і 37,5%. Це є позитивним, оскільки підвищена варіабельність АТ є незалежним фактором ризику ураження органів-мішеней [14]. Відзначимо тенденцію до підвищення добового індексу для САТ на 2,7%, для ДАТ – на 3,1%. Крім того, спостерігали зменшення середньодобового, денного і нічного ІЧ – відповідно для САТ на 45,2; 46,7 і 42,7% (усі $p < 0,001$), для ДАТ – на 39,0; 38,2 і 46,6% (усі $p < 0,001$). Про рівномірність антигіпертензивного ефекту та пролонгованість дії досліджуваної комбінації препаратів свідчила вели-

Таблиця 1
Динаміка показників добового профілю АТ у хворих старшого віку з АГ протягом 12-тижневої терапії комбінацією лізиноприлу та гідрохлоротіазиду

	Показник	До лікування	Після лікування
Доба	САТ, мм рт. ст.	164,03±3,49	132,71±4,43**
	ДАТ, мм рт. ст.	92,03±2,26	75,79±1,73**
	САТ макс., мм рт. ст.	224,69±6,32	192,88±5,77*
	ДАТ макс., мм рт. ст.	142,38±4,55	135,56±5,55
	ДІ САТ, %	7,51±1,75	10,23±2,01
	ДІ ДАТ, %	9,03±1,81	12,53±2,10
	ІЧ САТ, %	86,64±3,47	41,44±6,84**
	ІЧ ДАТ, %	62,16±5,39	23,19±4,18**
	ІВ САТ, мм рт. ст.	24,21±2,22	20,64±0,96
	ІВ ДАТ, мм рт. ст.	18,38±1,29	16,51±1,29
День	ЧСС, хв ⁻¹	74,51±2,23	73,14±2,26
	САТ, мм рт. ст.	167,31±3,41	135,81±4,32**
	ДАТ, мм рт. ст.	94,17±2,39	78,11±1,83**
	ІЧ САТ, %	85,32±3,32	38,65±6,24**
	ІЧ ДАТ, %	56,49±5,72	18,28±3,34**
	ІВ САТ, мм рт. ст.	24,85±2,05	20,96±1,03
	ІВ ДАТ, мм рт. ст.	19,53±1,19	17,06±1,41
Ніч	ЧСС, хв ⁻¹	77,47±2,52	76,21±2,48
	САТ, мм рт. ст.	154,86±4,55	122,26±5,34**
	ДАТ, мм рт. ст.	85,41±2,16	68,19±2,07**
	ІЧ САТ, %	89,89±4,35	47,24±9,88**
	ІЧ ДАТ, %	75,27±4,72	28,64±7,73**
	ІВ САТ, мм рт. ст.	19,15±2,53	13,64±1,02
	ІВ ДАТ, мм рт. ст.	18,69±5,33	10,48±1,14
	ЧСС, хв ⁻¹	65,09±1,73	63,18±1,80

Примітки: * – вірогідність зсуву порівняно зі значеннями показників до лікування, $p < 0,01$; ** – вірогідність зсуву порівняно зі значеннями показників до лікування, $p < 0,001$.

чина коефіцієнту Т/Р, який після терапії складав для САТ – 60,1%, для ДАТ – 54,3%, що свідчить про захисну дію препаратів на організм пацієнта в ранкові години. Слід зазначити, що коефіцієнт Т/Р менше 50% вказує на недостатній антигіпертензивний ефект наприкінці міждогового інтервалу чи на виражену гіпотонію на максимумі дії препаратів. Після лікування коефіцієнт Т/Р більше 50% був виявлений в 11 (68,8%) обстежених, що свідчить про можливість безпечного застосування обраної комбінації антигіпертензивних препаратів протягом доби. Зниження рівня АТ протягом лікування у більшості пацієнтів

супроводжувалося зменшенням вираженості клінічних симптомів, таких, як запаморочення, головний біль, задишка та біль у серці. У двох пацієнтів після лікування зникли набряки нижніх кінцівок. Застосування комбінації лізіноприлу та гідрохлоротіазиду супроводжувалося низкою змін структурно-функціонального стану серця. Через 12 тиж лікування у хворих відзначалося зменшення розмірів серця. Так, ІММ ЛШ зменшувався на 14,1 г/м² ($p<0,001$), що склало 8,3% за рахунок зменшення товщини стінок МШП і ЗС (табл. 2) відповідно на 5,4% ($p<0,001$) і 4,1% ($p<0,01$) при незначному зменшенні ІКДО на 2,8%, яке не досягало вірогідної різниці, та більш вираженому зменшенні ІКСО на 8,3% ($p<0,05$). Тобто ступінь зниження рівня середньодобового САТ (19,1%) значно

превалював над ступенем зменшення ММЛШ (8,5%). В інших дослідженнях були отримані як подібні результати (зниження ІММ ЛШ на 11 г/м² [18], так і більш значне зниження ступеня ГЛШ – на 25 г/м² [12, 15], але термін лікування був тривалішим – від 6 міс до 2 років.

Слід відзначити, що якщо до лікування комбінацією лізіноприлу та гідрохлоротіазиду в 15 (93,8%) хворих було виявлено ГЛШ: ЕГ – 8 (50,0%), КГ – 7 (43,8%), то після лікування відзначено тенденцію до зменшення загальної кількості ГЛШ – на 12,5% за рахунок чисельності ЕГ за відсутності змін у кількості хворих із КГ. Спостерігали зміни в геометрії ЛШ за рахунок зменшення товщини стінок ЛШ без динаміки розміру камери ЛШ. Про це свідчить зменшення величини індексу ремоделювання на 3,9% ($p<0,01$), збільшення КДО/ММ ЛШ на 6,3% ($p<0,05$) за відсутності вірогідних змін величин індексів сферичності ЛШ у кінці систоли й діастоли. Подібну модифікацію геометрії ЛШ ми отримали при монотерапії лізіноприлом і фозіноприлом [1, 2].

При аналізі скорочувальної функції ЛШ виявлено, що ФВ достовірно не змінювалася внаслідок її нормальних величини (більше 55%) до лікування. Разом із тим вірогідно збільшилася величина інтегрального систолічного індексу ремоделювання (на 10,4%), що говорить про покращання контрактильної властивості міокарда.

Зворотний розвиток ГЛШ асоціювався зі зменшенням ІЛП на 2,6% ($p<0,01$) та збільшенням швидкості розслаблення ЗС ЛШ на 6,2% ($p<0,05$), що можна розцінити як непрямі ознаки поліпшення функції розслаблення ЛШ. Зменшення об'єму камери ЛП було отримане у дослідженні, проведеному G. Wong при монотерапії лізіноприлом [20]. В свою чергу, покращання діастолічної функції ЛШ було обумовлене як зменшенням жорсткості його камери – зменшення величини ДТ/RR на 16,6% ($p<0,01$), так і покращанням розслаблення – збільшення IVRT/RR на 17,2% ($p<0,01$). Відзначалося збільшення величини співвідношення швидкості Е/А на 22,8% ($p<0,01$), що є прямою ознакою поліпшення ДФЛШ (див. табл. 2). Слід зазначити, що кількість пацієнтів з АГ з порушенням ДФЛШ за 1-м типом (анормальне розслаблення ЛШ) після тривалого лікування зменшилось з 14 (87,5%) до 9 (56,3%). Зменшення розмірів ЛП до нормальних значень було досягнуто в 5 (31,3%) хворих з 9 (56,3%), у яких його діастолічний розмір перевищував 4 см до початку терапії. Про поліпшення структурно-функціонального стану ЛП свідчило також зменшення індексів сферичності ЛП в кінці систоли і діастоли відповідно на 10,7% ($p<0,05$) і 4,8%. Таким чином, комбінована антигіпертензивна терапія лізіноприлом і гідрохлоротіазидом впродовж 12 тиж сприяла покращанню ДФЛШ, що значно випереджала відновлення морфометричних параметрів ЛШ і ЛП. Поліпшення діастолічної функції ЛШ при комбінованій антигіпертензивній терапії відзначено й в інших роботах [7, 17].

Таблиця 2

Динаміка показників інтракардіальної гемодинаміки та структурно-функціонального стану серця у хворих старшого віку з АГ протягом 12-тижневої терапії комбінацією лізіноприлу та гідрохлоротіазиду

Показник	Значення показника (М±m)	
	до лікування	після лікування
ІКДО, мл/ м ²	68,15±2,94	66,23±2,75
ІКСО, мл/м ²	27,15±1,77	24,89±1,25*
ІЛП, см/м ²	2,28±0,06	2,22±0,05**
ІСЛПд, ум. од.	0,74±0,03	0,70±0,03
ІСЛПс, ум. од.	0,76±0,03	0,68±0,03*
ІСЛШд, ум. од.	0,70±0,02	0,65±0,02
ІСЛШс, ум. од.	0,70±0,03	0,65±0,02
МШП, см	1,36±0,07	1,29±0,07***
ЗС, см	1,12±0,03	1,08±0,03**
ММ ЛШ, г	307,03±14,82	280,82±15,62***
ІММ ЛШ, г/м ²	169,04±8,91	154,96±8,89***
КДО/ММ ЛШ, ум. од.	0,42±0,02	0,44±0,02*
ІР, ум. од.	0,49±0,03	0,47±0,02**
ФВ, %	60,55±1,35	62,46±1,02
ІСІР, ум. од.	0,88±0,04	0,97±0,03*
Е/А, ум. од.	0,79±0,04	0,96±0,05**
ДТ/RR, ум. од.	222,40±9,02	185,51±8,34**
IVRT/RR, ум. од.	111,36±4,90	92,23±3,92**
V _p , м/с	0,049±0,001	0,052±0,001*
СМК, ум. од.	170,82±10,01	138,65±6,25**
МС, мм рт. ст./м ²	164,34±5,89	126,40±4,44***

Примітки: * – вірогідність зсуву порівняно зі значеннями показників до лікування, $p<0,05$; ** – вірогідність зсуву порівняно зі значеннями показників до лікування, $p<0,01$; *** – вірогідність зсуву порівняно зі значеннями показників до лікування, $p<0,001$.

Регрес ГЛШ асоціювався зі зменшенням величини міокардального стресу на 23,1% ($p < 0,001$), що було обумовлено зниженням АТ і зменшенням розмірів стінок і камери ЛШ в систолу. Це визначило зниження рівня енергетичної потреби міокарда і внаслідок цього – зменшення рівня споживання міокардом кисню на 18,8% ($p < 0,01$), що є закономірним наслідком зворотного розвитку ГЛШ.

Висновки

1. Комбінована антигіпертензивна терапія препаратом Лоприл Н («Босналек», Боснія і Герцеговина), що включає фіксовані дози лізиноприлу (10/20 мг) і гідрохлоротіазиду (12,5 мг), є ефективною та безпечною у лікуванні хворих середнього та літнього віку з м'якою й помірною АГ. Цільового рівня середнього добового, денного і нічного АТ досягнуто відповідно у 31,3; 50,0 і 56,3% хворих.

2. Лікування досліджуваними препаратами сприяло розвитку рівномірної та тривалої антигіпертензивної дії, про що свідчить коефіцієнт Т/Р для САТ – 60,0%, для ДАТ – 54,3%.

3. Під час лікування протягом 12 тиж відзначено зворотний розвиток ГЛШ (зниження ІММ ЛШ на 14,1 г/м²), який супроводжувався поліпшенням діастолічної та систолічної функції ЛШ.

Список літератури

1. Ена Л.М., Кондратюк В.Е., Приходько В.Ю. Влияние фозиноприла на гипертрофию миокарда левого желудочка и показатели системной, интракардиальной гемодинамики у больных с артериальной гипертензией среднего и пожилого возраста // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 1. – С. 61–63.
2. Ена Л.М., Кондратюк В.Е. Диротон (лизиноприл) в лечении больных среднего и пожилого возраста с артериальной гипертензией: влияние на системную, интракардиальную гемодинамику и морфофункциональное состояние сердца // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 5 (31). – С. 102–106.
3. Коваль С.Н. Современные подходы к медикаментозной терапии артериальной гипертензии // Ліки України. – 2006. – № 102. – С. 36–40.
4. Свищенко Е.П., Безродная Л.В. Оценка клинической эффективности липразиды – нового отечественного антигипертензивного препарата // Мистецтво лікування. – 2003. – № 4 (4). – С. 64–70.
5. 1999 WHO – ISH guidelines for the management of hypertension // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 11. – P. 905–916.
6. Andrejak M., Zannad F., Laville M. et al. Evaluation of different approaches to the treatment of arterial hypertension: combination treatment with low dose perindopril/indapamide versus sequential treatment of stepped-dose treatment // Therapie. – 2003. – Vol. 4. – P. 351–352.
7. Brilla C.G., Funck R.C. Lisinopril-Mediated Regression of Myocardial Fibrosis in patients With Hypertensive Heart Disease // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1388.
8. Bulpitt C.J., Beckett N.S., Cooke J., Dumitrascu D.L. et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21, № 12. – P. 2249–2250.
9. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man // Circulation. – 1977. – Vol. 55. – P. 613–618.
10. Fogari R., Mugellini A., Zoppi A., Destro M. et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients // J. Hum. Hypertens. – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 177–185.
11. Guidelines Committee/2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
12. Heesen W.F., Beltman F.W., Smit A.J., May J.F. Reversal of pathophysiologic changes with long-term lisinopril treatment in isolated systolic hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2001. – Vol. 37, № 5. – P. 512–521.
13. Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A. et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study // Clin Ther. – 2004. – Vol. 26, № 6. – P. 855–865.
14. Parati G., Ulian L., Santucci C. et al. Blood pressure variability, cardiovascular risk and antihypertensive treatment // J. Hypertension. – 1995. – Vol. 13, № 4. – P. 27–34.
15. Petretta M., Bonaduce D., Marciano F. et al. Effect of Year of Lisinopril Treatment on Cardiac Autonomic Control in Hypertensive Patients With Left Ventricular hypertrophy // Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P. 330–338.
16. Poole-Wilson P.A., Uretsky B.F., Thygesen K., Cleland J.G. et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial // Heart. – Vol. 89, № 1. – P. 42–48.
17. Shimamoto H., Shimamoto Y. Lisinopril Reverses Left Ventricular Hypertrophy Through Improved Aortic Compliance // Hypertension. – 1996. – Vol. 28. – P. 457–463.
18. Spoelstra-de Man A.M., van Ittersum F.J., Schram M.T. et al. Aggressive antihypertensive strategies based on hydrochlorothiazide, candesartan or lisinopril decrease left ventricular mass and improve arterial compliance in patients with type II diabetes mellitus and hypertension // J. Hum. Hypertens. – 2006. – Vol. 20, № 8. – P. 599–611.

19. Terpestra W.F., May J.F., Smit A.J. et al. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial) // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22, № 7. – P. 1309–1316.
20. Wong G.C., Marcotte F., Rudski L.G. Impact of chronic lisinopril therapy on left atrial volume versus dimension in chronic organic mitral regurgitation // Can. J. Cardiol. – 2006 – Vol. 22, № 2. – P. 125–129.

Применение комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида в фиксированных дозах у больных старшего возраста с артериальной гипертензией

В.Е. Кондратюк

РЕЗЮМЕ. Целью исследования является оценка клинической эффективности 12-недельной антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией лизиноприла и гидрохлоротиазида, ее влияние на центральную и интракардиальную гемодинамику, структурно-функциональное состояние сердца у больных старшего возраста с артериальной гипертензией (АГ). Обследовано 16 больных в возрасте 45–74 года с мягкой и умеренной АГ. Всем пациентам проведено офисное измерение артериального давления (АД), холтеровское мониторирование АД, доплер-эхокардиографию до и после курсового приема комбинации препаратов. В соответствии с полученными данными выявлено, что комбинированная антигипертензивная терапия на протяжении 12 нед лизиноприлом (10/20 мг) и гидрохлоротиазидом (12,5 мг) у больных старшего возраста с АГ наряду с достоверным снижением АД и обратным развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) привела к улучшению диастолической функции ЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, лизиноприл, гидрохлоротиазид.

Application of combined therapy with lisinopril and hydrochlorothiazide in fixed dosages in elderly hypertensives

V.E. Kondratyuk

SUMMARY. Study was aimed to assess the influence of 12 weeks therapy with lisinopril and hydrochlorothiazide on central, intracardial hemodynamics and structure-functional state of the heart in elderly patients with arterial hypertension (AH). 16 patients with mild-to-moderate AH aged 45–74 were included in study. All patients underwent measurement of office blood pressure (BP), ambulatory BP monitoring, doppler-echocardiography before and after combined therapy. So, 12-week therapy with lisinopril (10/20 mg) and hydrochlorothiazide (12.5 mg) in elderly hypertensives beside sufficient blood pressure decrease and regression of LVH led to improvement of diastolic function myocardium.

Key words: essential hypertension, left ventricular hypertrophy, lisinopril, hydrochlorothiazide.

Адреса для листування:

Кондратюк Віталій Євгенович
04114, м. Київ, вул. Вишгородська 67,
Інститут геронтології АМН України
Відділ клінічної та епідеміологічної кардіології

УДК 616.12-008.331.1

Особливості ремоделювання серця і судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

Л.В. Соломатіна, С.К. Кулішов, Є.О. Воробйов

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

РЕЗЮМЕ

Розглянуто типи ремоделювання серця та судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, їх значення для перебігу захворювання та прогнозування ускладнень. Обговорено роль гемодинамічних та негемодинамічних факторів у структурно-геометричній та функціональній перебудові серцево-судинної системи.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, типи ремоделювання серця і судин.

Останнім часом клініцисти приділяють особливу увагу структурно-геометричній та функціональній перебудові серця і судин при різній патології. Терміном «ремоделювання» визначають процеси гіпертрофії міокарда та дилатації порожнини серця [2], що призводять до зміни його геометрії, порушення систолічної та діастолічної функцій [21].

Гіпертонічна хвороба – патологічний стан, що супроводжується збільшенням серцевого викиду й/або підвищенням периферичного опору.

Структурні зміни судинної стінки відбуваються у відповідь на підвищення периферичного опору при гіпертонічній хворобі [19]. Дрібні артерії й артеріоли захищають капілярне гирло від підвищення гідростатичного тиску в артеріальній системі [25]. Тонус цих судин визначається станом гладких м'язів медіального шару, його геометрією, пружністю судинної стінки та величиною гідростатичного тиску. Авторегуляція судинного тону забезпечується стабільністю кровопостачання органів або тканин. Постійне підвищення периферичного опору у пацієнтів з гіпертонічною хворобою пов'язане з ремоделюванням судин. Цей процес включає дві стадії: функціональних змін судин – з вазоконстрикторними реакціями у відповідь на трансмуральний тиск і нейрогуморальну стимуляцію; морфологічних уражень – зі структурним зменшенням просвіту судин внаслідок потовщення медіального шару [22].

Внаслідок гіпертонічної хвороби порушуються природні механізми захисту ендотелію, що проявляється змі-

ною співвідношення вазодилаторних і вазоконстрикторних субстанцій, активацією тромбоцитарної ланки гемостазу та системи згортання крові, пригніченням фібринолізу, активації та адгезії лейкоцитів. Останній фактор забезпечує збільшення судинної проникності, продукцію хемо- і цитокінів, пептидних ростових і антиростових факторів, експресію лейкоцитарних і тромбоцитарних адгезивних молекул. Підвищення проникності ендотеліального бар'єру під впливом протеолітичних ферментів лейкоцитів, порушення процесів їх трансміграції призводить до запальних змін в інтимі й медіальному шарі судин, що є додатковим фактором апоптозу та/або проліферації гладком'язових клітин судин, розвитку міжклітинного фіброзу [5].

Розрізняють гіпотрофічне, еутрофічне та гіпертрофічне ремоделювання резистивних судин. При внутрішньому еутрофічному ремоделюванні зовнішній діаметр і просвіт судин зменшені, а товщина медіального шару не змінена. Цей варіант ремоделювання характеризується збільшенням відношення товщини медіального шару до просвіту судин без підвищення пружності судинної стінки резистивних артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою [27]. Внутрішнє гіпертрофічне ремоделювання характеризується збільшенням частки від поділу величини медії до просвіту судин за рахунок потовщення медіального шару [34].

До ураження органів-мішеней, зокрема серцево-судинної системи, призводять запальні механізми [10, 26,

32, 35] – збільшення продукції прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 β , -6, -8, туморнекротичний фактор α , С-реактивний протеїн), лейкоцитів, моноцитів, CD3 $^{+}$ -, CD4 $^{+}$ -, CD8 $^{+}$ -, CD22 $^{+}$ -клітин [3, 4].

Виділяють 4 типи геометрії лівого шлуночка: нормальна геометрія, концентричне ремоделювання, ексцентрична і концентрична гіпертрофія лівого шлуночка [15].

Найпоширенішим типом структурно-геометричної перебудови лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою є концентричне ремоделювання та концентрична гіпертрофія лівого шлуночка [11].

Концентричне ремоделювання лівого шлуночка з його нормальною масою відображає підвищений тиск після навантаження і асоціюється з гіршим прогнозом.

Концентрична гіпертрофія лівого шлуночка характеризується пропорційним збільшенням як м'язового, так і судинного та інтерстиціального компонентів міокарда, а надлишок інтерстиціального компонента призводить до розвитку ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка [1].

Виявлено тісний зв'язок між ремоделюванням лівого шлуночка і механізмами, що лежать в основі порушення його діастолічної функції. Порушення активної релаксації лівого шлуночка свідчить про перебудову кардіоміоцитів. Жорсткість міокарда підвищується внаслідок порушення співвідношення інтерстиціальних компонентів та кардіоміоцитів.

У пацієнтів з гіпертонічною хворобою з концентричною геометрією лівого шлуночка спостерігається недостатня, запізнена релаксація [13, 15].

Переглянуто положення про те, що концентрична геометрія лівого шлуночка є компенсаторним механізмом зменшення стресу стінки до систолічної роботи, оскільки така адаптація є неефективною [8, 14, 20].

Ексцентрична гіпертрофія характеризується підвищенням тиску в аорті та його гілках, об'ємним післянавантаженням. Такий тип ремоделювання лівого шлуночка вважають більш доброякісним за перебігом [24, 28, 29].

Є докази, що геометрія лівого шлуночка відображає зміни об'єму до тиску в системі аорти. Об'єм лівого шлуночка відіграє важливу роль у підтримці високого артеріального тиску (АТ) [13]. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою та вираженою ексцентричною геометрією лівого шлуночка існує більша вірогідність ускладнення захворювання ішемічною хворобою серця у порівнянні з таким у хворих з концентричною геометрією лівого шлуночка.

Ексцентричність лівого шлуночка характерна для пацієнтів з гіпертонічною хворобою та інфарктом міокарда в анамнезі [24].

За результатами ряду досліджень встановлено, що характер ремоделювання лівого шлуночка в осіб з нормальною та підвищеною варіабельністю АТ різний. У пацієнтів з нормальною варіабельністю АТ гіпертрофія лівого шлуночка має концентричний характер – потовщення стінок при нормальному або зменшеному

розмірі порожнини лівого шлуночка, а у хворих із підвищеною варіабельністю АТ характерним є ексцентричний тип гіпертрофії зі збільшенням порожнини лівого шлуночка і зменшенням відносної товщини стінок [6].

Вважають, що перехід геометрії лівого шлуночка від концентричної до ексцентричної є успішним зменшенням маси лівого шлуночка внаслідок медикаментозної терапії [24]. Концентрична гіпертрофія лівого шлуночка характеризується його більшою масою, ніж ексцентрична [12]. Нормалізація відношення між розміром порожнини лівого шлуночка та товщиною стінок має більш позитивне прогностичне значення [24].

Правильна оцінка типу ремоделювання серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою вимагає загальноприйнятих визнаних методологічних підходів. Урахування площі тіла в оцінці ремоделювання лівого шлуночка має суттєве значення, оскільки враховуються ефекти надлишку маси тіла (та динаміка при схудненні), що суттєво впливає на таку діагностику [33]. Нормалізація геометрії лівого шлуночка не завжди супроводжується зменшенням його маси [18].

На розвиток гіпертрофії лівого шлуночка впливають як гемодинамічні, так і негемодинамічні фактори, в тому числі генотип, стать, площа тіла, а також зовнішні фактори, що впливають на синтез білка, гормонів, цитокінів [9, 16, 23, 31].

З віком змінюється пружність артеріол, і такі зміни співпадають із збільшенням відносної товщини стінки лівого шлуночка та її концентричності.

Визначення типу ремоделювання серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою допомагає в прогнозуванні подальшого перебігу захворювання.

Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка та варіабельність АТ [17] у пацієнтів з гіпертонічною хворобою значно збільшують ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [7, 30]. У хворих з концентричною гіпертрофією відзначено найбільш високі рівні такого ускладненого перебігу та смертності, а з ексцентричною гіпертрофією чи концентричним ремоделюванням – середні значення.

Ремоделювання серця і судин виступає фактором детермінації перебігу гіпертонічної хвороби. Ексцентрична, концентрична гіпертрофія, концентричне ремоделювання лівого шлуночка, потовщення інтими периферичних артерій кінцівок, сонних артерій, зменшення співвідношення інтима/медіальний шар, просвіту судин до їх діаметра обумовлюють різні варіанти перебігу гіпертонічної хвороби. До останніх відносять безсимптомний з наявними змінами органів-мішеней; гіпертонічно-аритмічний; з проявами відносної і абсолютної коронарної недостатності (у разі приєднання атеросклерозу коронарних артерій); із симптоматикою гіпертонічної енцефалопатії; з клінічними ознаками міокардіальної недостатності.

Отже, діагностика особливостей ремоделювання серця і судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою дозволяє визначити індивідуальні механізми патогенезу, є передумовою вторинної та третинної профілактики і лікування.

Список літератури

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 4(14). – С. 190–195.
2. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 4(14). – С. 161–163.
3. Соломатина Л.В. Імунологічний статус та ремоделювання серця у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів // Вісн. проблем біології і медицини. – 2005. – № 4. – С. 98–104.
4. Соломатина Л.В. Особливості фагоцитарної реактивності нейтрофілів у хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з запальною патологією внутрішніх органів // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української медичної стоматологічної академії. – 2005. – Т. 5, № 4 (12). – С. 42–44.
5. Шляхто Е.В., Моисеева О.М. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 121.
6. Шустов С.Б., Барсуков А.Б., Аль-Язиди М.А. и др. Особенности ремоделирования у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от степени среднесуточной вариабельности артериального давления // Артериальная гипертензия. – 2002. – № 8(2). – С. 54–57.
7. Asmar R., Rudnichi A., Blacher J., London G.M., Safar M.E. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations // Am. J. Hypertens. – 2001. – Vol. 14. – P. 91–97.
8. Aurigemma G.P., Devereux R.B., De Simone G. et al. Myocardial function and geometry in hypertensive subjects with low levels of afterload // Am. Heart. J. – 2002. – Vol. 143. – P. 546–551.
9. Botchway A.N., Turner M.A., Sheridan D.J., Flores N.A., Fry C.H. Electrophysiological effects accompanying regression of left ventricular hypertrophy // Cardiovasc. Res. – 2003. – Vol. 60. – P. 510–517.
10. Chrysoshoou C., Pitsavos C., Panagiotakos D.B. et al. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17 (Suppl. 7). – P. 568–573.
11. Cunha D.M., Cunha A.B., Martins W.A., Pinheiro L.A. et al. Echocardiographic assessment of the different left ventricular geometric patterns in hypertensive patients // Arq. Bras. Cardiol. – 2001. – Vol. 76 (Suppl. 1). – P. 15–28.
12. De Simone G., Pasanisi F., Contaldo F. Link of nonhemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 13.
13. De Simone G., Devereux R.B. Rationale of echocardiographic assessment of left ventricular wall stress and midwall mechanics in hypertensive heart disease // Eur. J. Echocardiogr. – 2002. – Vol. 3. – P. 192–198.
14. De Simone G., Verdecchia P., Pede S., Gorini M., Maggioni A.P. Prognosis of inappropriate left ventricular mass in hypertension: the MAVI Study // Hypertension. – 2002. – Vol. 40. – P. 470–476.
15. De Simone G. Concentric or eccentric hypertrophy: how clinically relevant is the difference? // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 714.
16. De Simone G., Kitzman D.W., Chinali M. et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 26, № 10. – P. 1039–1045.
17. De Simone G., Daniels S.R., Kimball Th.R. et al. Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 64.
18. De Simone G., Roman M.J., Alderman M.H. et al. Is high pulse pressure a marker of preclinical cardiovascular disease? // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 575.
19. El-Gendi H., Violaris A.G., Foale R., Sharma H.S., Sheridan D.J. Endogenous, local, vascular endothelial growth factor production in patients with chronic total coronary artery occlusions: further evidence for its role in angiogenesis // Heart. – 2002. – Vol. 87. – P. 158–159.
20. Esposito G., Rapacciuolo A., Naga Prasad S.V. et al. Genetic alterations that inhibit in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 85–92.
21. Haider A.W., Larson M.G., Franklin S.S., Levy D. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 138. – P. 10–16.
22. Huang W., Kingsbury M.P., Turner M.A. et al. Capillary filtration is reduced in lungs adapted to chronic heart failure: morphological and haemodynamic correlates // Cardiovasc. Res. – 2001. – Vol. 49. – P. 207–217.
23. Kingsbury M., Mahnke A., Turner M., Sheridan D. Recovery of coronary function and morphology during regression of left ventricular hypertrophy // Cardiovasc. Res. – 2002. – Vol. 55. – P. 83–96.
24. Muijsan M.L., Salvetti M., Monteduro C. et al. Left ventricular concentric geometry during treatment

- adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 731–738.
25. Park J.B., Schiffrin E.L. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. – P. 921–30.
 26. Pedrinelli R., Dell'Omo G., Di Bello V. et al. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24 (Suppl. 12). – P. 2414–2419.
 27. Pini R., Cavallini M.Ch., Bencini F. et al. Cardiovascular remodeling is greater in isolated systolic hypertension than in diastolic hypertension in older adults: the Insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti (ICARE) a dicomano study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1283–1289.
 28. Ross R.S., Borg T.K. Integrins and the myocardium // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1112–1119.
 29. Schmitt J.P., Semsarian C., Arad M. et al. Consequences of pressure overload on sarcomere protein mutation-induced hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1133–1138.
 30. Selvetella G., Notte A., Maffei A. et al. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 1766.
 31. Slotwiner D.J., Devereux R.B., Schwartz J.E. et al. Relation of age to left ventricular function and systemic hemodynamics in uncomplicated mild hypertension // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37. – P. 1404.
 32. Tsioufis C., Stougiannos P., Kakkavas A. et al. Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 96 (Suppl. 2). – P. 252–256.
 33. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., Sardone M., Porcellati C. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in essential hypertension // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 412.
 34. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., Franklin S.S., Porcellati C. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2579–2584.
 35. Zhao S., Li Q., Liu L. et al. Simvastatin reduces interleukin-1 β secretion by peripheral blood mononuclear cells in patients with essential hypertension // *Clin. Chim. Acta*. – 2004. – Vol. 344 (Suppl. 1–2). – P. 195–200.

Особенности ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с гипертонической болезнью

Л.В. Соломатина, С.К. Кулишов, Е.А. Воробьев

РЕЗЮМЕ. Рассмотрены типы ремоделирования сердца и сосудов у пациентов с гипертонической болезнью, их значение для течения заболевания и прогноза осложнений. Оценена роль гемодинамических и негемодинамических факторов в структурно-геометрической и функциональной перестройке сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, типы ремоделирования сердца и сосудов.

Peculiarity of remodelling of heart and vessels in patients with essential hypertension

L.V. Solomatina, S.K. Kulishov, E.A. Vorobjov

SUMMARY. In this article the types of remodelling heart and vessels are examined for patients with essential hypertensive, their value for motion of disease, prognostication of complications. The role of haemodynamic and nonhaemodynamic factors is discussed in structural-geometrical and functional reorganization of heart-vessels system.

Key words: essential hypertension, type remodeling heart and vessels.

Адреса для листування:

Лариса Вікторівна Соломатіна
36024, Полтава, вул. Шевченка, 23
Українська медична стоматологічна академія

УДК: 616.12-008.331.1:616.12-005.4]-085.22:577.1

Стан згортальної, протизгортальної, фібринолітичної систем крові, показники системного протеолізу на тлі структурних змін сонних артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ішемічною хворобою серця

В.К. Ташук, Д.В. Шорікова, М.О. Гінгуляк, Є.І. Шоріков

Буковинський державний медичний університет

РЕЗЮМЕ

Наведено дані дослідження стану згортальної, протизгортальної активності плазми, потенційної активності плазміногену, стану протеолітичної системи у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС). Показники досліджували у хворих без структурних змін сонних артерій та на тлі структурних змін з формуванням атеросклеротичних бляшок.

Встановлено, що на тлі ГХ в поєднанні з ІХС мають місце зміни показників згортальної, протизгортальної систем крові, фібринолітичної активності крові, а також стану протеолітичної активності. Деякі показники достовірно змінювались на тлі структурних змін сонних артерій (протеїн С, сумарна та неферментативна фібринолітична активність, протеолітична активність за азоколом). Отримані результати зумовлюють необхідність урахування патогенетичної ролі цих факторів у розвитку ускладнень ГХ в поєднанні з ІХС, а також в комплексному лікуванні пацієнтів даної категорії.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, структурні зміни сонних артерій, фібринолітична активність, протеолітична активність.

Останнім часом з'явилося багато робіт, присвячених вивченню ролі функціонального стану ендотелію в розвитку серцево-судинної патології [5, 7, 8, 10]. Порушення функціонального стану ендотелію, співвідношення коагулянтної та антикоагулянтної активності, а також стан фібринолітичної системи крові відіграють важливу роль у розвитку

ускладнень гіпертонічної хвороби (ГХ). Не менш важливе значення в перебігу ГХ, особливо за поєднання з ішемічною хворобою серця (ІХС), відіграють морфологічні зміни ендотелію, які є проявом загального атеросклеротичного процесу. Актуальними питаннями також є величина та локалізація атеросклеротичних бляшок, ступінь стенозу судин [6].

Мета дослідження – визначити структурні зміни ендотелію в загальних, внутрішніх та зовнішніх сонних артеріях, показники функціонального стану ендотелію, а також згортальної, протизгортальної систем крові, фібринолітичну активність крові у пацієнтів з ГХ при поєднанні з ІХС.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 33 пацієнти з ГХ в поєднанні з ІХС віком від 40 до 56 років. При цьому для верифікації діагнозу використовували такі методи дослідження: клініко-інструментальні (опитування, об'єктивне обстеження, динаміка АТ, ЕКГ, велоергометрія, ехокардіографія, дослідження очного дна), клініко-лабораторні та загальні обстеження. Діагноз ГХ та ІХС об'єктивізували на підставі загальноприйнятих критеріїв ВООЗ і рішення пленуму кардіологів України (2000 р.). Структурні зміни загальних, внутрішніх та зовнішніх сонних артерій оцінювали під час кольорового дуплексного сканування екстракраніальних судин з використанням апаратного забезпечення «EnVisor HD» (Philips, USA) обласного медичного діагностичного центру м. Чернівці. Всі досліджувані були поділені на дві групи: 1-шу (18 хворих без атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях, коли коефіцієнт інтима/медіа складав до 0,1–0,12 мм) та 2-гу (15 хворих з атеросклеротичними бляшками, що візуалізувались під час кольорового дуплексного сканування, коефіцієнт інтима/медіа складав від 0,13 до 0,38 мм, що супроводжувалось стенозом однієї або кількох сонних артерій (рисунок). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, у яких на момент обстеження не було виявлено ніяких гострих та хронічних захворювань.

Визначення показників фібринолітичної активності – сумарної (СФА), неферментативної (НФА), ферментативної (ФФА), а також Хагеманзалежного фібринолізу проводили за методиками Г.В. Андреевко та співавторів [1]. Активність антитромбіну III визначали за методом Ю.В. Магеровського та В.А. Монастирського [11], рівень протеїну С – за методом З.С. Баркагана та А.П. Момота [3]. Рівень фактора XIII досліджували згідно з методикою В.В. Меньшикової [9]. Показники протеолітичної активності плазми (ПАП) крові визначали за методиками К.Н. Веремєєнко та співавторів [4]. Визначення потенційної активності плазміногену проводили за методом В.П. Балуди та співавторів [2].

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного пакета STATISTICA 6.0 (Stat Soft inc., США) з використанням однофакторного дисперсійного аналізу із застосуванням критерію Стюдента–Бонфероні для міжгрупових порівнянь.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з оцінкою згортальної та протизгортальної систем крові у пацієнтів з ГХ в поєднанні з ІХС були ви-

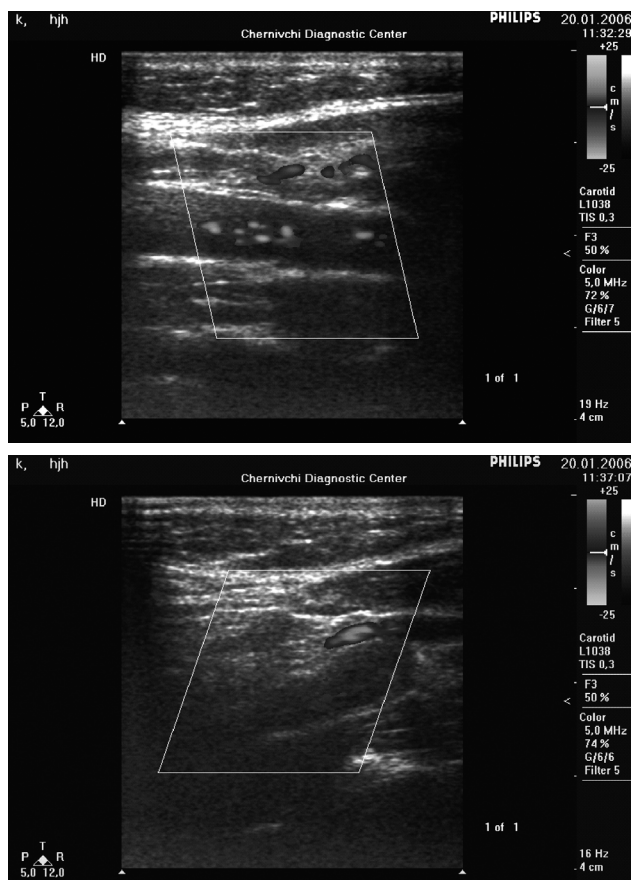


Рисунок. Структурні зміни лівої загальної сонної артерії у пацієнта з ГХ при поєднанні з ІХС

значені такі особливості. Так, рівень XIII фактора згортання крові (фібринстабілізуювального) в обох досліджуваних групах був суттєво нижчим, ніж у контрольній: відповідно $73,0 \pm 6,4\%$ у 1-й групі та $66,37 \pm 6,68\%$ у 2-й проти $100,0 \pm 5,0\%$ у контрольній ($p < 0,01$ для обох груп). У досліджуваних групах при зіставленні було встановлено, що в групі з об'єктивізованим атеросклерозом (див. рисунок) рівень фактора XIII був достовірно вищим ($p < 0,05$). Можливо, зниження рівня фактора XIII можна трактувати як наслідок його підвищеного споживання у цих хворих, цим же можна пояснити ще більше його зниження у хворих з атеросклеротичними бляшками.

За результатами дослідження протизгортальної системи (протеїну С та антитромбіну III) виявлено зворотні зміни. В обох групах спостерігалось підвищення рівня протеїну С порівняно з таким у контрольній ($0,8 \pm 0,1$ ум. од.), але воно не було значущим у 1-й групі ($0,92 \pm 0,17$ ум. од.; $p > 0,05$), натомість було достовірним у 2-й ($1,11 \pm 0,21$ ум. од.; $p < 0,01$).

Слід додати, що протеїн С – це білок протизгортальної системи крові, який виробляється на поверхні ендотелію та є показником його антикоагулянтної активності [8]. Показник антитромбіну III, який є плазмовим фактором протизгортання, був недостовірно вищим як у 1-й групі

(105,4±15,8%), так і в 2-й (100,0±16,64%) порівняно з таким у контрольній (95,0±6,0%; $p>0,05$). Різниця між показниками у 1-й та 2-й групах була також недостовірною ($p>0,05$).

Аналізуючи стан фібринолітичної системи крові у пацієнтів з ГХ в поєднанні з ІХС, ми відзначили наявність зрушень активності фібринолізу у хворих як 1-ї, так і 2-ї групи. Так, у хворих 1-ї групи СФА складала $1,39\pm0,3$ E₄₄₀/мл-год, а 2-ї – $1,55\pm0,31$ E₄₄₀/мл-год, що було вищим у зіставленні з показниками у практично здорових осіб ($1,31\pm0,48$ E₄₄₀/мл-год). Різниця між показниками у 2-й та контрольній групах була достовірною ($p<0,05$). При порівнянні СФА в досліджуваних групах помітною була тенденція до підвищення показника у хворих 2-ї групи ($p<0,05$).

Аналогічними були зміни і НФА: у хворих 1-ї групи цей показник був більшим ($0,63\pm0,18$ E₄₄₀/мл-год), ніж такий у практично здорових осіб ($0,48\pm0,04$ E₄₄₀/мл-год; $p>0,05$). Подібне збільшення зареєстровано у хворих 2-ї групи ($0,72\pm0,21$ E₄₄₀/мл-год), що достовірно вище, ніж у практично здорових осіб ($p<0,05$). Отримані дані також свідчать про незначну тенденцію до більш вираженого підвищення НФА у хворих з наявними атеросклеротичними бляшками в сонних артеріях ($p>0,05$).

При аналізі ФФА плазми було встановлено, що у хворих 1-ї групи цей показник був нижчим ($0,76\pm0,18$ E₄₄₀/мл-год, $p<0,05$), а у хворих 2-ї – вищим ($0,86\pm0,19$ E₄₄₀/мл-год) порівняно з таким у практично здорових осіб ($0,83\pm0,04$ E₄₄₀/мл-год). У 2-й групі ця різниця була недостовірною. При зіставленні двох дослідних груп ФФА була достовірно вищою в групі з виявленими структурними змінами сонних артерій, ніж в групі без змін ($p<0,05$).

Показник часу Хагеманзалежного фібринолізу у хворих 1-ї групи складав $33,2\pm3,64$ хв, що у 1,66 разу перевищувало відповідний показник у пацієнтів контрольної групи ($20,0\pm5,0$ хв; $p<0,01$). Аналогічний показник у хворих 2-ї групи становив $32,5\pm3,7$ хв, що також значно вище, ніж у практично здорових осіб ($p<0,01$). При порівнянні показника у 1-й та 2-й групі різниця виявилася недостовірною ($p>0,05$).

При оцінці ПАП було встановлено, що у хворих обох груп цей показник практично не відрізнявся і становив відповідно $15,84\pm0,85$ та $16,2\pm0,95\%$ ($p>0,05$). Але у порівнянні з аналогічним показником у практично здорових осіб було встановлено його суттєве зниження ($18,94\pm0,63\%$; $p<0,01$).

Таким чином, стан фібринолітичної активності плазми у пацієнтів з ГХ у поєднанні з ІХС в цілому характеризується підвищенням активності показників фібринолізу, що досліджувались, з тенденцією до їх переважання у хворих з атеросклеротичними бляшками у сонних артеріях та значним зниженням потенційної активності плазміногену без суттєвої залежності від структурних змін судин (таблиця).

Таблиця
Вміст протеїну С, антитромбіну III, фібринолітична та протеолітична активність плазми крові у пацієнтів з ГХ в поєднанні з ІХС на тлі структурних змін сонних артерій

Показник	Група обстежених		
	Контрольна (n=30)	1-ша (n=18)	2-га (n=15)
Фібринстабілізуювальний фактор, %	100,0±5,0	66,3±6,68; $p<0,01$	73,0±6,4; $p<0,01$, $p_1<0,05$
Протеїн С, ум. од.	0,8±0,1	0,92±0,17	1,11±0,21; $p<0,01$, $p_1<0,05$
Антитромбін III, %	95,0±6,0	100±16,64	105,4±15,8
ПАП, %	18,94±0,63	15,84±0,85; $p<0,01$	16,2±0,95; $p<0,01$
СФА, E ₄₄₀ /мл-год	1,31±0,48	1,39±0,3	1,55±0,31; $p<0,05$
НФА, E ₄₄₀ /мл-год	0,48±0,04	0,63±0,18; $p<0,01$	0,72±0,21; $p<0,01$
ФФА, E ₄₄₀ /мл-год	0,83±0,04	0,76±0,18	0,86±0,19
Хагеманзалежний фібриноліз, хв	20,0±5,0	33,2±3,64; $p<0,01$	32,5±3,7; $p<0,01$
ПАП за азоальбуміном, E ₄₄₀ /мл-год	2,91±0,29	3,94±0,62; $p<0,01$	4,03±0,71; $p<0,01$
ПАП за азоказеїном, E ₄₄₀ /мл-год	2,16±0,19	4,27±0,67; $p<0,01$	4,01±0,95; $p<0,01$
ПАП за азоколом, E ₄₄₀ /мл-год	0,44±0,07	1,01±0,29; $p<0,01$	1,24±0,54; $p<0,01$, $p_1<0,05$

Примітки: p – достовірність відмінностей в порівнянні з показниками контрольної групи; p_1 – достовірність відмінностей у порівнянні з показниками 1-ї і 2-ї груп.

Враховуючи, що фібриноліз – це лише одна із ланок системного протеолізу організму, ми вважали за доцільне дослідити стан ПАП у пацієнтів з ГХ при поєднанні з ІХС з оцінкою стану загальної деградації високо- і середньомолекулярних білків, до яких належать колаген, фібриноген, фібрин та інгібітори протеолітичних ферментів. З цією метою досліджували ПАП за азоальбуміном, що характеризує розпад низькомолекулярних білків, ПАП за азоказеїном, який характеризує розпад високомолекулярних білків, та ПАП за азоколом, який в свою чергу характеризує колагенолітичну активність.

У хворих обох груп спостерігалось суттєве підвищення ПАП за азоальбуміном – відповідно $3,94\pm0,62$ та $4,03\pm0,71$ E₄₄₀/мл-год, що достовірно вище за показник у

практично здорових осіб ($2,91 \pm 0,29$; $p < 0,01$). При порівнянні показників в основних групах встановлено незначне збільшення цього показника у 2-й групі, тобто при ускладненні захворювання атеросклеротичною бляшкою, що супроводжується стенозом ($p > 0,05$).

При аналізі ПАП за азоказеїном виявлено аналогічні зміни. У хворих 1-ї групи її активність становила $4,27 \pm 0,67 E_{440}/\text{мл-год}$, що суттєво більше, ніж у контрольній ($2,16 \pm 0,19 E_{440}/\text{мл-год}$; $p < 0,01$). У хворих 2-ї групи – $4,01 \pm 0,95 E_{440}/\text{мл-год}$ ($p < 0,01$). Різниця між 1-ю та 2-ю групами була недостовірною ($p > 0,05$), хоча спостерігалась тенденція до підвищення показника в 1-й групі.

Показник, який характеризує колагенолітичну активність (ПАП за азоколом), також був підвищений в обох групах хворих і становив відповідно $1,01 \pm 0,29$ та $1,24 \pm 0,54 E_{440}/\text{мл-год}$, що по відношенню до такого показника у практично здорових осіб було збільшеним відповідно у 2,29 ($p < 0,01$) та у 2,81 разу ($p < 0,01$). Цікавим є те, що у хворих з атеросклеротичними бляшками в сонних артеріях ПАП за азоколом була достовірно вищою, ніж у хворих без таких бляшок ($p < 0,05$).

Поряд з підвищенням фібринолітичної активності отримані дані свідчать про зростання ПАП за вмістом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу в досліджуваних групах хворих. Також у хворих зі структурними змінами в сонних артеріях колагенолітична активність за азоколом виявилась вищою, ніж при відсутності таких змін.

Висновки

Результати проведеного дослідження свідчать, що у пацієнтів з ГХ в поєднанні з ІХС за наявності та за відсутності структурних змін сонних артерій спостерігаються зміни з боку систем згортання-протизгортання, фібринолізу та протеолізу.

У хворих із структурними змінами сонних артерій ці зміни проявлялися більш значним підвищенням рівня протеїну С, фібринстабілізуючого фактора, ПАП за азоколом, що може свідчити про суттєвий внесок порушень коагуляційного гомеостазу у даних хворих. Підвищений рівень протеїну С також може свідчити про роль дисфункції ендотелію у прогресуванні артеріальної гіпертензії у пацієнтів даної групи.

Ми дійшли висновку, що дослідження слід продовжити у напрямку вивчення активності тромбоцитарних, плазматичних факторів згортання та факторів ендотеліального росту, зміни яких можуть мати місце при порушеннях структури артеріальної стінки у пацієнтів з ГХ в поєднанні з ІХС.

Список літератури

1. Андреев Г.В., Карабасова М.А., Лютова Л.В. и др. Методы исследования фибринолитической системы крови. – М.: Изд-во МГУ, 1981. – С. 77–79.
2. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. – Томск: Изд-во Томского мед. ин-та, 1980. – С. 238–239.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед-АО, 2001. – 295 с.
4. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизым А.И. Протеолиз в норме и при патологии. – К.: Здоров'я, 1986. – 199 с.
5. Затеищikov Д.А., Манушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 14–17.
6. Казанчан П.О., Казанцева И.О., Алуханян О.А., Попов В.А., Рудакова Т.В., Дебелый Ю.В. Клинико-морфологические аспекты каротидных бляшек и информативность цветного дуплексного сканирования // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 22–33.
7. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
8. Кудряшова О.Ю., Затеищikov Л.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений // Кардиология. – 2000. – № 8. – С. 10–17.
9. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 168–170.
10. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 1. Эндотелий – универсальный регулятор функции сердечно-сосудистой системы // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 4. – С. 79–83.
11. Магеровский Ю.В., Монастырский В.А. Метод определения активности антитромбина III. В кн.: III Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов (тезисы докл., октябрь 1991 г., г. Киров). – М., 1991. – С. 590.

Состояние свертывающей, противосвертывающей, фибринолитической систем крови, показатели системного протеолиза на фоне структурных изменений сонных артерий у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца

В.К. Ташук, Д.В. Шорикова, М.А. Гингуляк, Е.И. Шориков

РЕЗЮМЕ. Приведены результаты исследования состояния свертывающей (фибриностабилизирующего фактора), противосвертывающей (протеина С и антитромбина III), фибринолитической (суммарной, ферментативной, неферментативной, Хагеманзависимой) активностей плазмы, потенциальной активности плазминогена, состояния протеолитической системы (по азоказеину, азоальбумину, азоколу) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) при сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Изучение показателей проводилось у пациентов без структурных изменений сонных артерий (общих, внешних, внутренних) и у больных на фоне структурных изменений, которые проявлялись формированием атеросклеротических бляшек и диагностировались во время цветного дуплексного сканирования экстракраниальных артерий. Установлено, что на фоне ГБ при сочетании с ИБС имеют место изменения показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови, фибринолитической активности крови, а также протеолитической активности. Некоторые показатели достоверно изменялись на фоне структурных изменений сонных артерий (протеин С, суммарная и неферментативная фибринолитическая активность, протеолитическая активность по азоколу, что может быть одним из факторов риска тромбообразования). Полученные результаты предопределяют необходимость учета патогенетической роли этих факторов в развитии осложнений ГБ при сочетании с ИБС, а также в комплексном лечении данной категории пациентов.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, структурные изменения сонных артерий, фибринолитическая активность, протеолитическая активность.

Condition of the coagulant and anticoagulant, fibrinolytic activity of blood, activities of system proteolysis against to background structural changes of carotidies in a patients with essential hypertension and ischemic hart diseases

V.K. Taschuk, D.V. Shoricova, M.O. Gingulyak, E.I. Shoricov

SUMMARY. The article reports data of the coagulant and anticoagulant activity, of total, enzymatic, non-enzymatic fibrinolytic activity of blood, level of fibrinolytic activity depend on Khageman's factor, potential activity of plasminogen and changes of proteolytic activity at patients with hypertensive disease associated with coronary heart disease. These indexes were explored for patients with structural changes of carotids and for patients which have no its. It was used coloured full-duplex scanning for definition the presence of atherosclerotic plates in carotids.

It was established the changes of the coagulant and anticoagulant activity, of total, enzymatic, non-enzymatic fibrinolytic activity of blood, level of fibrinolytic activity depend on Khageman's factor, potential activity of plasminogen and changes of proteolytic activity at patients with hypertensive disease associated with coronary heart disease.

Also it was reseached that some indexes such as protein C, total and non-enzymatic fibrinolytic activity, proteolytic activity of azocolle depended of structural changes of carotids which can be one of factors of risk when thrombotic complications take place. The got results predetermine the necessity of account of pathogenetic role of these factors in development of complications of arterial hypertension associated with coronary heart disease, and also in complex treatment of these diseases.

Key words: essential hypertension, ischemic hart diseases, structural changes of carotidies, fibrinolytic activity of blood, proteolytic activity.

Адреса для листування:

Ташук Віктор Корнійович

58000, м. Чернівці, вул. Фучіка, 17/4

УДК 616-056.52-008.9-005.2

Особливості стану системи гемостазу у пацієнтів з метаболічним синдромом

О.Я. Томашевська, Є.І. Дзись, А.Л. Філіпюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

РЕЗЮМЕ

Обстежено 110 осіб із надмірною масою тіла або ожирінням абдомінального типу, в яких визначено рівень глюкози, ліпідів крові та гемостатичні показники. У всіх пацієнтів діагностовано неповний або повний метаболічний синдром (МС) і розподілено їх за фазами його розвитку. Виявлено, що частота й вираженість протромботичних і прозапальних порушень збільшуються із наростанням важкості МС. Підвищений рівень фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів та наявність продуктів деградації фібрину можуть розглядатися як маркери ураження судин при МС.

Ключові слова:

метаболічний синдром, ожиріння, серцево-судинні хвороби, гемостаз, зсідання крові, агрегація тромбоцитів.

Метаболічний синдром (МС), або синдром інсулінорезистентності, частими наслідками якого є розвиток цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та ішемічної хвороби серця (ІХС), поєднує надмірну масу тіла або ожиріння за черевним типом, артеріальну гіпертензію (АГ), дисліпідемію й порушення вуглеводного обміну. За новим визначенням Міжнародної федерації діабету, МС діагностують за наявності трьох і більше із п'яти критеріїв: 1) центральне (абдомінальне) ожиріння: окружність талії ≥ 94 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок європейського походження (з етнічно специфічними значеннями для інших груп населення) (обов'язкова ознака); 2) підвищення рівня тригліцеридів $\geq 1,70$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) або специфічне лікування з цього приводу; 3) зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності $< 1,03$ ммоль/л (< 40 мг/дл) у чоловіків і $< 1,29$ ммоль/л (50 мг/дл) у жінок або специфічне лікування з цього приводу; 4) підвищення артеріального тиску $\geq 130/85$ мм рт. ст. або лікування попередньо діагностованої артеріальної гіпертензії; 5) підвищення рівня глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) (у цих випадках рекомендовано проведення перорального глюкозо-толерантного тесту, який, однак, не є обов'язковим для встановлення діагнозу МС) або попередньо діагностований ЦД 2-го типу [7].

Частота серцево-судинних хвороб (ССХ) та смертність від них при МС є вищими щонайменше в 2 рази

порівняно з таким показником у загальній популяції, що зумовлено тим, що цей комплекс метаболічних порушень спричинює розвиток не тільки атеросклерозу, але й атеротромбозу [9]. Результати останніх досліджень переконливо довели, що в їхньому патогенезі при МС найбільше значення мають поєднання гіперкоагуляції, пригніченого фібринолізу і запалення [10, 13]. У пацієнтів з МС спостерігаються вищі значення фібриногену та факторів зсідання VII, VIII, фон Віллебранда [12]. Комплекс метаболічних порушень при ожирінні та інсулінорезистентності найбільше співвідноситься із зниженим фібринолізом, про що свідчить підвищення рівня інгібітора активатора фібриногену-1 (plasminogen activator inhibitor-1 [PAI-1]) [11, 12, 14], який розглядається як один із важливих компонентів МС. Результати дослідження, проведеного J.C. Chan та співавторами [5], підтверджує гіпотезу, що ожиріння призводить до ендотеліальної дисфункції, частково опосередкованої дисліпідемією і прозапальними цитокінами, передусім інтерлейкіном-6 та фактором некрозу пухлин-альфа. Останнім, в свою чергу, належить важлива роль у надекспресії PAI-1, особливо в жировій тканині, якою вони продукуються [11]. Цитокіни беруть участь у формуванні та дестабілізації атеросклеротичної бляшки і відповідно в прогресуванні атеросклерозу [2]. Зв'язок гіпертригліцеридемії й атеросклерозу висвітлено

в огляді А. Jagla та співавторів [8]: постпрандіальні тригліцериди мають прямий вплив на ендотеліальні функції і це індукує атеросклероз і артеріальну гіпертензію. Таким чином, не тільки поєднання вказаних змін, але й їхнє взаємопотенціювання мають значення в патогенезі МС і ССХ. Однак до цього часу ще не встановлено, взаємозв'язок між порушеннями метаболізму при МС (інсулінорезистентність, гіпертригліцеридемія тощо) і розладами різних ланок системи гемостазу є причинним чи опосередкованим [4].

Мета роботи – виявлення особливостей протромботичних розладів гемостазу та співставлення їх з клінічними даними в пацієнтів з МС.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 110 пацієнтів з надмірною масою тіла й ожирінням черевного типу, які перебували як на амбулаторному, так і стаціонарному лікуванні (терапевтичний відділ 1-ї міської клінічної лікарні м. Львова), серед них 61 жінка та 49 чоловіків віком 23–70 років (середній вік – $54,1 \pm 1,05$ року). Контрольну групу склали 18 практично здорових осіб такого самого віку. Поряд із загальноклінічним обстеженням у хворих спектрофотометрично з використанням ферментативного методу визначали натще рівень глюкози, тригліцеридів, загального холестерину й холестерину ліпопротеїнів високої щільності, оцінювали тромбоцитарну ланку гемостазу за кількістю тромбоцитів у периферичній крові та їхньою агрегаційною здатністю з АДФ на основі візуальної оцінки за А.С. Шитиковою (1984) [1]. Для оцінки стану коагуляційної ланки гемостазу визначали: концентрацію фібриногену гравіметричним методом за Р.А. Рутберг [1], протромбіновий час та індекс за методом Quick [1], розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК) за ортофенантроліновим тестом [3] з використанням реактивів фірми «Технология-Стандарт» (Росія) та наявність у плазмі крові комплексів фібрин-мономера з продуктами деградації фібриногену/фібрину (ПДФ) і фібриногеном – паракоагуляційним етаноловим тестом за Godal та співавторами (1971) [1].

Серед обстежених пацієнтів, відповідно до рекомендацій Національного інституту (хвороб) серця, легенів і крові США (1998), у 28 виявлено надмірну масу тіла (ІМТ $25\text{--}29,9$ кг/м²), у 46 – ожиріння I ступеня (ІМТ $30\text{--}34,9$ кг/м²), у 22 – ожиріння II ступеня (ІМТ $35\text{--}39,9$ кг/м²), у 14 – III ступеня (ІМТ ≥ 40 кг/м²). АГ I стадії діагностовано у 21, II – у 37 і III стадії – у 32 хворих, хронічну ІХС – у 34 пацієнтів (стабільна стенокардія – 30, післяінфарктний кардіосклероз – 8, миготлива аритмія – 4 хворих). 21 пацієнт хворів на ЦД 2-го типу.

Результати дослідження та їх обговорення

Підвищену концентрацію фібриногену >4 г/л ($\Phi\uparrow$) (в середньому $5,04 \pm 0,097$ г/л) виявлено в 43 (39%) хворих. У 30 (27%) пацієнтів мало місце підвищення вмісту РФМК

>4 мг/дл (РФМК $\uparrow$) (в середньому $9,85 \pm 0,990$ мг/дл), що є ознакою внутрішньосудинної активації зсідання крові (гіперкоагуляція або тромбінемія). У 44 (40%) хворих був позитивним етаноловий тест (ЕТ+), який можна розцінювати як ознаку гіперкоагуляції, так і активації фібринолізу, оскільки ПДФ з'являються при розчиненні плазміном фібрину, утвореного в результаті активації зсідання крові і/або атеротромбозу. При цьому етаноловий тест був слабо позитивним (+) у 28 (25%) пацієнтів, позитивним (++) – у 8 (7%) та значно позитивним (+++) – у 9 (8%). Поєднання підвищеного рівня РФМК і позитивного етанолового тесту (внутрішньосудинна активація зсідання крові й фібринолізу) виявлені в 22 (20%) хворих.

В інших 22 (20%) пацієнтів, у яких етаноловий тест був позитивним, концентрація РФМК залишалася в межах норми. Етаноловий тест може бути псевдопозитивним при концентрації фібриногену >6 г/л [1]. Але лише в одній пацієнтки (Д., 60 років, з ІХС, АГ та ЦД) відзначено високу гіперфібриногенемію – 6,58 г/л. Дванадцять із 22 хворих страждали на ІХС в поєднанні з АГ, 1 – на АГ III стадії (стан після тромбоембійного інсульту), 1 – на декомпенсований ЦД 2-го типу з АГ. Позитивний етаноловий тест у цих 14 пацієнтів можна пояснити ймовірним атеротромбозом, який перебігав субклінічно. Як відомо, дестабілізація атеросклеротичних бляшок із внутрішньосудинним тромбозом є частим, повторюваним і нерідко клінічно прихованим ускладненням атеросклерозу, який є важливим механізмом збільшення атеросклеротичних уражень. Це було підтверджено в двох хворих: пацієнта П. (69 років, з ІХС та атеросклерозом сонних артерій і аорти), в якого під час ультразвукового дослідження вдалося виявити пристінковий тромб в аневризматичному розширенні черевного відділу аорти, та в хворого Б. (55 років, із ІХС, післяінфарктним кардіосклерозом), у якого на ехокардіографії виявлено тромб у ділянці аневризми лівого шлуночка. Етаноловий тест переважно був слабо позитивним у 19 з 22 хворих, у двох – позитивним: хворої С. (56 років, після інсульту з АГ III стадії) та в хворого Р. (58 років, із стабільною стенокардією й миготливою аритмією), а в 1 – виражено позитивним (хворий О., 54 роки, із стенокардією IV функціонального класу). У 8 пацієнтів із слабо позитивним тестом не було клінічних проявів атеросклерозу та інших ССХ. У таких випадках потрібні подальші дослідження із визначенням інформативніших показників тромбозу, ніж етаноловий тест, а саме D-димерів, для з'ясування розбіжностей між показниками РФМК та цього тесту.

Об'єднавши хворих із підвищенням концентрації РФМК і/або позитивним етаноловим тестом (РФМК $\uparrow$ і/або ЕТ+), ми виявили всього 52 (47%) особи з активацією зсідання крові й/або фібринолізу. З них у більшості – 29 (60%) – виявлено гіперфібриногенемію ≥ 4 г/л. Лише у 14 (33%) з 43 пацієнтів із гіперфібриногенемією не було ознак активації зсідання крові й/або фібринолізу.

Це підтверджує, що підвищення рівня фібриногену може виступати не тільки як прозапальний, але й як протромботичний маркер, хоча, за даними літератури, його розцінюють у більшій мірі як відображення системної запальної відповіді внаслідок пошкодження судинної стінки [8].

Незначно вкорочений протромбіновий час (13,0–13,8 с) і збільшений протромбіновий індекс (112–115%) було виявлено в 14 (13%) осіб. При аналізі цих випадків із тенденцією до активації системи зсідання за зовнішнім шляхом частота в них описаних маркерів протромботичних розладів гемостазу суттєво не відрізнялась від такої в загальній групі пацієнтів.

У 27 (24,5%) осіб була підвищеною агрегаційна здатність тромбоцитів ($\text{Agr}\uparrow$) – <12 с. Поєднання ж розладів тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу мало місце в 12 (11%) осіб. Загалом протромботичні розлади первинної і/або вторинної ланок гемостазу виявлено в 61 (55,5%) пацієнта.

У 20 (18%) пацієнтів агрегаційна здатність була зниженою. З них 8 осіб отримували антитромбоцитарну терапію (аспірин), ще 3 – нестероїдні протизапальні препарати. В інших 9 хворих причини зниженої агрегаційної спроможності тромбоцитів виявити не вдалося.

Усього аспірин приймали 20 хворих. З них у вищезгаданих 8 констатовано знижену агрегацію тромбоцитів (як мета цієї терапії), у 6 – агрегація була нормальною, і в цих випадках, не знаючи вихідних значень, важко судити про ефективність лікування. У 6 (30 %) пацієнтів, незважаючи на антитромбоцитарну терапію, агрегаційна здатність була високою, що є свідченням аспіринорезистентності.

Як відомо, в механізмах резистентності до аспірину мають значення генетична схильність, гіперхолестеринемія, паління та деякі інші чинники [15]. Зокрема, взаємозв'язок поліморфізму алелі PLA2 глікопротеїну IIIa з підвищеним ризиком тромбозу і відповіддю організму на лікування аспірином є найхарактернішим для хворих із підвищеним рівнем фібриногену. Серед наших пацієнтів, які отримували аспірин, але мали підвищену агрегацію тромбоцитів ($n=6$), в 5 (83%) відзначено підвищення концентрації фібриногену, а в 3 (50%) – загального холестерину ($\geq 6,21$ ммоль/л). В інших 8 пацієнтів, які лікувалися аспірином і мали знижені показники агрегації тромбоцитів, лише в 4 (50 %) була гіперфібриногенемія та в 2 (25%) –

гіперхолестеринемія. Аналізуючи отримані результати, слід брати до уваги, що в даний час тромбоцити розглядають як джерело активного синтезу гуморальних чинників, що стимулюють як процеси тромбоутворення, так і запалення. Таким чином, можна припустити, що при надагрегації тромбоцитів (у результаті ендотеліальної дисфункції, гіперхолестеринемії, гіперінсулінемії) підвищується вивільнення прозапальних цитокінів, у тому числі й з тромбоцитів, що призводить до гіперфібриногенемії, яка в свою чергу може впливати на агрегаційну спроможність кров'яних пластинок, зменшуючи антитромбоцитарну дію аспірину.

Виходячи з того, що МС доцільно розглядати як процес динамічний з певними закономірностями розладів метаболізму та високим ризиком розвитку ССХ, для оптимізації діагностики, профілактики, лікування і реабілітації пацієнтів з МС нами було запропоновано поділ МС за фазами його перебігу (табл. 1) [6]. Відповідно до цього всіх обстежених пацієнтів було поділено на чотири групи: до 1-ї групи включено 6 пацієнтів у 1-й фазі МС, до 2-ї – 20 у 2-й фазі, до 3-ї – 35 у 3-й фазі та до 4-ї – 49 у 4-й фазі.

Клінічна характеристика пацієнтів різних груп наведена в табл. 2. Як видно з її показників, ступінь ожиріння й АГ в обстежених осіб наростає від 1-ї до 4-ї групи. Збільшувався і вік, становлячи в 1, 2, 3-й і 4-й групах відповідно $34,5 \pm 3,55$ року, $44,3 \pm 2,51$ року, $53,1 \pm 1,39$ року і $59,2 \pm 1,03$ року (різниця між групами вірогідна; $p < 0,001 - 0,05$).

Частоту відхилень показників системи гемостазу та середні їх значення в обстежених осіб різних груп наведено на рисунку та в табл. 3.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що частота і вираженість протромботичних розладів первинного і вторинного гемостазу залежить від фази МС і збільшується із наростанням його проявів. Ознаки внутрішньосудинної активації зсідання крові й фібринолізу з'являються у 2-й фазі МС і посилюються в 3-й та, особливо, в 4-й фазі. Виявити різницю в частоті й тяжкості порушень гемостазу в пацієнтів залежно від нозологічних форм ССХ (4-та фаза) не вдалося, оскільки ці показники суттєво не відрізнялися від таких у підгрупах пацієнтів з хронічною ІХС, ЦД 2-го типу чи їх поєднанням. Тому, на нашу думку, розлади як первинного, так і вторинного

Таблиця 1

Розподіл обстежених пацієнтів за фазами МС ($n=110$)

Фаза	Прояви	n
1. Початкова	Абдомінальне ожиріння в поєднанні із спадковими та/або набутими чинниками ризику розвитку МС	6
2. Формування	Наявні дві ознаки МС (неповний МС): абдомінальне ожиріння в поєднанні з артеріальною гіпертензією або дисліпідемією	20
3. Розгорнута	Повний МС (хвороб, що з нього випливають, не діагностовано)	35
4. Пізня	Повний МС у поєднанні з есенціальною артеріальною гіпертензією ($\text{AT} \geq 140/90$ мм рт. ст.), ЦД 2-го типу та/або ССХ атеросклеротичного походження (ІХС, атеросклероз інших судин)	49

Таблиця 2

Клінічна характеристика пацієнтів з МС (n=110)

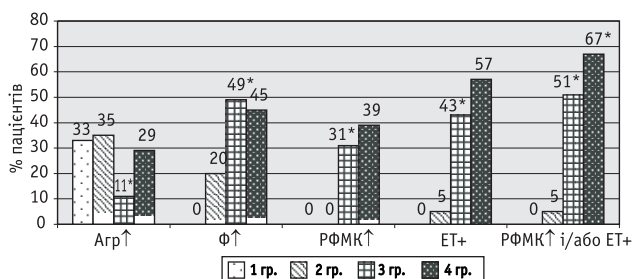
Група	Ожиріння (n)				АГ (ступінь) (n)			ІХС (n)	ЦД 2-го типу (n)
	Надмірна маса тіла	I ст.	II ст.	III ст.	I	II	III		
1-ша	4	2	–	–	–	–	–	–	–
2-га	6	4	8	2	4	4	–	–	–
3-тя	7	15	9	4	12	12	9	–	–
4-та	11	25	5	8	5	21	23	34	21
Всього	28	46	22	14	21	37	32	34	21

Таблиця 3

Показники системи гемостазу в обстежених осіб (M±m)

Показник	Контрольна група (n=18)	1-ша група (n=6)	2-га група (n=20)	3-тя група (n=35)	4-та група (n=49)	Загалом група з МС (n=110)
Фібриноген (г/л)	3,8±0,28	3,4±0,17	3,7±0,11	4,1±0,17 ¹	4,2±0,139 ¹	4,1±0,10
РФМК (мг/дл)	3,1±0,12	3,0	3,0	4,8±0,62 ^{К, 1,2}	6,0±0,730 ^{К, 1,2}	5,1±0,44 ^К
Етаноловий тест (ум. од.) *	0,001±0,000	0,001	0,060±0,059	0,658±0,153 ^{К, 1,2}	0,939±0,150 ^{К, 1,2}	0,740±0,098 ^К
Агрегація тромбоцитів (с) **	16,6±1,62	13,1±1,14	12,5±0,53 ^К	14,8±0,82 ²	14,8±0,96 ²	14,5±0,55

Примітки: К – різниця вірогідна ($p < 0,001-0,05$) порівняно з такою в контрольній групі; ¹ – з 1-ю групою, ² – з 2-ю групою; * – етаноловий тест негативний введено в таблицю як числове значення 0,001, позитивний: (+) – 1, (++) – 2, (+++) – 3; ** – виключено пацієнтів, лікованих аспірином, із зниженою агрегацією (n=8: 3-ї групи – n=2, 4-ї – n=6).



Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з попередньою групою, $p < 0,05$

Рисунок. Порушення системи гемостазу в різних групах пацієнтів з МС

гемостазу при повному МС (3-тя і 4-та фази) переважно пов'язані із системними та генералізованими розладами функцій ендотеліоцитів та тромбоцитів внаслідок прогресування ССХ атеросклеротичного походження, що розвиваються при МС.

Висновки

1. У більшості пацієнтів із МС виявлено протромботичні розлади в тромбоцитарній і/або коагуляційній ланках гемостазу. Їх частота та вираженість збільшуються із наростанням проявів МС.

2. Підвищена концентрація фібриногену, РФМК та позитивний етаноловий тест в цілому віддзеркалюють важкість перебігу МС і можуть служити маркерами ураження судин при МС.

3. Для оптимізації діагностики, лікування та контролю за його ефективністю всім хворим з МС для раннього виявлення протромботичних розладів гемостазу доцільно проводити скринінгові дослідження: рівень фібриногену, РФМК, етаноловий тест та агрегаційну спроможність тромбоцитів. Пацієнтам без клініки ССХ, але з відповідними відхиленнями в цих показниках показане поглиблене клінічне та коагулологічне (зокрема, D-димери) обстеження для діагностики можливих судинних уражень.

4. Близько третини пацієнтів із МС, які лікуються аспірином, мають підвищену агрегаційну активність тромбоцитів, що може свідчити про його низьку ефективність. Потрібні подальші дослідження, скеровані на з'ясування причин резистентності до аспірину при МС.

Список літератури

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / Изд. 2-е, дополненное. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
2. Глушко Л.В., Федоров С.В. Система цитокинов та атерогенез // Галицький лікарський вісн. – 2000. – Т. 7, № 3. – С. 161–162.
3. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинко-лабораторной диагностики. – СПб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.
4. Anand S.S., Yi Q., Gerstein H. et al. Study of Health Assessment and Risk in Ethnic Groups; Study of Health

- Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples Investigators. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108(4). – P. 420–425.
5. Chan J.C., Cheung J.C., Stehouwer C.D. et al. The central roles of obesity-associated dyslipidaemia, endothelial activation and cytokines in the Metabolic Syndrome-an analysis by structural equation modelling // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2002. – Vol. 26(7). – P. 994–1008.
 6. Dzis E., Tomaszewska A. Podejscie do rehabilitacji pacjentow z zespolem metabolicznym // *Zamojskie Studia i Materiały. Fizjoterapia*. – Rok wydania VII zeszyt 2(17). – Zamosc, 2005. – S. 47–58.
 7. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf – Accessed October 4, 2005.
 8. Jagla A., Schrezenmeir J. Postprandial triglycerides and endothelial function // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2001. – Vol. 109 (4). – S. 533–547.
 9. Kohler H.P. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis // *Swiss Med. Wkly*. – 2002. – Vol. 132 (19–20). – P. 241–252.
 10. Marques-Vidal P., Mazoyer E., Bongard V. et al. Prevalence of insulin resistance syndrome in southwestern France and its relationship with inflammatory and hemostatic markers // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25 (8). – P. 1371–1377.
 11. Mavri A., Alessi M.C., Juhan-Vague I. Hypofibrinolysis in the insulin resistance syndrome: implication in cardiovascular diseases // *J. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 255(4). – P. 448–456.
 12. Mertens I., Van Gaal L.F. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system // *Obes. Rev.* – 2002. – Vol. 3(2). – P. 85–101.
 13. Morris P.J., Packianathan C.I., Van Blerk C.J., Finer N. Moderate exercise and fibrinolytic potential in obese sedentary men with metabolic syndrome // *Obes. Res.* – 2003. – Vol. 11(11). – P. 1333–1338.
 14. Ratnikova L.A., Metel'skaia V.A., Mamedov M.N. et al. Relationship between parameters of hemostasis and manifestations of the metabolic syndrome in men with mild and moderate hypertension // *Ter. Arkh.* – 2000. – Vol. 72(9). – P. 13–16.
 15. Szczeklik A., Musial J., Undas A., Sanak M., Nizankowski R. Aspirin resistance // *Pharmacological reports*. – 2005. – Vol. 57, suppl. – P. 33–41.

Особенности состояния системы гемостаза у пациентов с метаболическим синдромом

А.Я. Томашевская, Е.И. Дзис, А.Л. Филиппук

РЕЗЮМЕ. Обследованы 110 лиц с избыточной массой тела или ожирением абдоминального типа, у которых определены уровень глюкозы, липидов крови и гемостатические показатели. У всех пациентов диагностирован неполный либо полный метаболический синдром (МС), и они распределены по фазам его развития. Выявлено, что частота и выраженность протромботических и провоспалительных нарушений повышается по мере нарастания тяжести МС. Повышенный уровень фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов и наличие продуктов деградации фибрина могут рассматриваться как маркеры поражения сосудов при МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, гемостаз, свертывание крови, агрегация тромбоцитов.

Peculiarities of hemostatic system parameters in patients with the metabolic syndrome

O.Y. Tomashevskaya, Y.I. Dzis, A.L. Filipyuk

SUMMARY. We examined 110 persons with abdominal type overweight and obesity. Levels of blood glucose, lipids, and hemostatic parameters were measured. The incomplete and complete metabolic syndrome (MS) was diagnosed in all patients, and they were distributed according phases of its development. It was revealed that occurrence and significance of prothrombotic and proinflammatory disorders rise with increase in MS severity. Elevated levels of fibrinogen, fibrin-monomers, and presence of fibrin degradation products may be considered as markers of development of vascular injury in MS.

Key words: metabolic syndrome, obesity, cardiovascular diseases, hemostasis, blood coagulation, platelets aggregation.

Адреса для листування:

Томашевська Олександра Яремівна
Львівський національний медичний університет
Кафедра факультетської терапії
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69

УДК 616.151.5-612.13

Гемодинамические изменения при болезни Виллебранда

В.П. Вознюк*Институт гематологии и трансфузиологии АМН Украины, Киев*

РЕЗЮМЕ

Исследованы особенности гемодинамики у пациентов с болезнью Виллебранда. Показано наличие нарушений некоторых количественных и качественных параметров кровотока у пациентов с болезнью Виллебранда.

Ключевые слова:

болезнь Виллебранда, кровоток, гемодинамика.

В основе болезни Виллебранда лежит снижение выработки или качественные аномалии фактора Виллебранда (фВ). фВ представляет собой крупномолекулярное соединение, синтез его происходит преимущественно в клетках эндотелия. В организме человека фВ выполняет ряд функций, основной из которых является поддержание гемостатического баланса [7]. Наряду с фВ, другими коагуляционными и тромбоцитарными составляющими системы гемостаза существенную роль в процессах свертывания крови играет влияние потока крови на сосудистую стенку. Воздействие потока крови на стенку сосуда, продолжительность этого воздействия во многом определяют синтез вазоактивных субстанций клетками эндотелия [1].

Одним из физиологических регуляторов синтеза этих субстанций является напряжение сдвига, под которым понимают скользящее прижимающее механическое воздействие потока крови на поверхность эндотелия. Напряжение сдвига рассматривают как тангенциальную силу потока крови на эндотелиальную поверхность сосудистой стенки [6]. Высокое напряжение сдвига (ламинарный ток крови) стимулирует секрецию субстанций, которые увеличивают вазодилатацию и синтез антикоагулянтов. В условиях низких значений напряжения сдвига (турбулентный ток крови) происходит усиление пролиферации эндотелия, повышение секреции веществ, стимулирующих вазоконстрикцию, коагуляцию, агрегацию тромбоцитов. Гидродинамические силы изменяют форму тромбоцитов, структуру фВ, что помимо других факторов является стимулом к началу процессов адгезии [4].

Гидродинамические силы можно оценить с помощью количественных и качественных параметров. К количественным относятся такие линейные и объемные парамет-

ры кровотока, как пиковая систолическая скорость (V_{ps}), максимальная конечная диастолическая скорость (V_{ed}), усредненная по времени максимальная скорость (TAMX), объемная скорость кровотока (V_{vol}).

Напряжение сдвига, с известной долей условности, можно отнести к качественному параметру кровотока, который зависит одновременно от нескольких факторов – вязкости крови, скорости кровотока, диаметра кровеносного сосуда.

До настоящего времени исследования, направленные на изучение гемодинамических характеристик при болезни Виллебранда, остаются единичными [2, 5]. В связи с этим целью исследования явилось изучение некоторых гемодинамических параметров, а также показателей, характеризующих эластические свойства сосудистой стенки при болезни Виллебранда.

Материалы и методы исследования

Обследованы 10 пациентов с I типом среднетяжелой формы болезни Виллебранда (6 женщин и 4 мужчин в возрасте от 19 до 28 лет). Заболевание носит наследственный характер, диагноз установлен на основании комплексного исследования системы гемостаза. Болезнь протекает с периодическими обострениями, которые сопровождаются преимущественно кожно-слизистыми геморрагиями (носовые, десневые, маточные кровотечения, подкожные гематомы, экхимозы). Исследования проводились в период ремиссии, лекарственные препараты были отменены за 10 дней до проведения тестов. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой.

Проводилось исследование плечевых артерий методом дуплексного сканирования на аппарате Technos «Esaote

S.p.a.» (Италия), оснащенном линейным датчиком 10,5–13,0 МГц. В спектральном доплеровском режиме определяли следующие параметры кровотока: Vps, Ved, TAMX, Vvol. Также определяли параметры периферического сопротивления (индекс периферического сопротивления – RI, индекс пульсации – PI) и показатели, отражающие эластические свойства сосудистой стенки – систолидиастолическое соотношение (отношение величины пиковой систолической скорости к конечной диастолической скорости – S/D) и время ускорения (АТ), вычисляемое от времени начала систолической фазы до времени максимального возрастания скорости кровотока в систолу.

Напряжение сдвига (τ) на эндотелии вычисляли по формуле:

$$\tau = 4\eta V_{ps}/D,$$

где η – вязкость крови, Vps – пиковая систолическая скорость кровотока, D – диаметр плечевой артерии.

Статистическую обработку данных осуществляли методом вариационной статистики с помощью пакета программ SPSS 9,0. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Vps у пациентов с болезнью Виллебранда (табл. 1) оказалась в 1,7 раза выше, чем аналогичный показатель у здоровых лиц ($0,92 \pm 0,14$ и $0,54 \pm 0,12$ соответственно).

Таблица 1

Гемодинамические характеристики у пациентов с болезнью Виллебранда и в контрольной группе

Показатель	Пациенты с болезнью Виллебранда (n=10)	Контрольная группа (n=10)
D, м	$0,00275 \pm 0,02$	$0,0033 \pm 0,04$
Vps, м/с	$0,92 \pm 0,14$	$0,54 \pm 0,12^*$
Ved, м/с	$0,065 \pm 0,04$	$0,12 \pm 0,02$
TAMX, м/с	$0,13 \pm 0,05$	$0,09 \pm 0,03$
Vvol, мл/мин	$54,96 \pm 4,3$	$24,4 \pm 2,6^*$
RI	$0,92 \pm 0,11$	$0,83 \pm 0,07$
PI	$3,47 \pm 1,85$	$6,07 \pm 1,13$
τ , дин/см ²	$66,9 \pm 5,8$	$32,72 \pm 5,3^*$

Примечание: * – различия между группами статистически достоверны.

В отличие от других линейных параметров кровотока (отсутствие достоверных различий по сравнению с контрольной группой) Vvol у обследованных больных более чем в 2 раза превышала контрольные показатели. Аналогичные изменения отмечены и для напряжения сдвига: у пациентов с болезнью Виллебранда показатель τ

оказался на 104% больше контрольных величин. Систолидиастолическое отношение у пациентов с болезнью Виллебранда в 2,6 раза превышало аналогичный показатель у здоровых лиц, тогда как статистически значимых отличий АТ между обследованными группами выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2

Показатели, отражающие эластические свойства сосудистой стенки у пациентов с болезнью Виллебранда и в контрольной группе

Показатель	Пациенты с болезнью Виллебранда (n=10)	Контрольная группа (n=10)
S/D	$14,15 \pm 1,63$	$5,32 \pm 1,44^*$
АТ	$79,52 \pm 6,74$	$71,3 \pm 5,62$

Примечание: * – различия между группами статистически достоверны.

Характерной особенностью гемодинамических характеристик у пациентов с болезнью Виллебранда оказалось увеличение количественных параметров кровотока. При этом Vvol превышает физиологические величины более чем в 2 раза. В таких условиях компоненты первичного гемостаза (фВ, тромбоциты) испытывают воздействие высокого гидродинамического напряжения, что вызывает изменение их функциональной активности. фВ, как высокомолекулярное соединение, меняет свою структуру, при этом нарушаются процессы взаимодействия между фВ и тромбоцитами [3]. Увеличение τ приводит к изменениям в сосудистой стенке, преимущественно в ее эндотелии. Таким образом, гидродинамический дисбаланс обуславливает и поддерживает дефект основных компонентов первичного гемостаза – клеток эндотелия, фВ, тромбоцитов.

Изменение систолидиастолического соотношения, тенденция к увеличению АТ могут являться одним из ранних признаков нарушения эластических свойств сосудистой стенки при болезни Виллебранда.

Обобщая полученные данные, можно констатировать, что в механизмах развития геморрагических осложнений болезни Виллебранда играет роль не только снижение синтеза или функциональная неполноценность фВ. Существенное влияние на первичный гемостаз оказывают гидродинамические силы. Усиление количественных и качественных гемодинамических составляющих при болезни Виллебранда увеличивает имеющийся при этом заболевании дефект первичного гемостаза и способствует развитию геморрагических осложнений. Гидродинамические нарушения могут являться пусковым фактором формирования дисфункции эндотелия при болезни Виллебранда, что может стать предметом дальнейших исследований.

Список литературы

1. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // Вестн. КPCY. – 2003. – № 7. – С. 1–6.
2. Blann A.D. Von Willebrand factor and forearm blood flow as indicator of endothelial dysfunction // Atherosclerosis. – 2004. – N 176 (2). – P. 423–424.
3. Kuwahara M., Sugimoto M., Tsuji S. et al. Platelet shape changes and adhesion under high shear flow // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2002. – N 22 (2). – P. 329–334.
4. Lopez J.A., Dong J.F. Shear stress and the role of high molecular weight von Willebrand factor multimers in thrombus formation // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2005. – N 16. – Suppl. 1. – S. 11–16.
5. Mody M.A., Lomakin O., Dogget T.A. et al. Mechanics of transient adhesion to von Willebrand factor under flow // Biophys. J. – 2005. – N 88(2). – P. 1432–1443.
6. Paszkowiak J.J., Dardik A. Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside // Vasc. Endovascular. Surg. – 2003. – N 37 (1). – P. 47–57.
7. Ruggeri Z.M. Von Willebrand factor // Curr. Opin. Hematol. – 2003. – N 10 (2). – P. 142–149.

Гемодинамічні зміни при хворобі Віллебранда

В.П. Вознюк

РЕЗЮМЕ. Досліджено особливості гемодинаміки у пацієнтів із хворобою Віллебранда. Показано наявність порушень деяких кількісних та якісних параметрів кровотока у пацієнтів із хворобою Віллебранда.

Ключові слова: хвороба Віллебранда, кровотік, гемодинаміка.

Hemodynamic changes at the patients with von Willebrand's disease

V.P. Voznyuk

SUMMARY. The article is dedicated to analysis of features of a hemodynamics at the patients with von Willebrand's disease. The availability of disorders some quantitative and qualitative parameters of bloodstream at the patients with von Willebrand's disease is presented.

Key words: von Willebrand's disease, bloodstream, hemodynamics.

Адрес для переписки:

Валерий Петрович Вознюк

04060, Киев, ул. Максима Берлинского, 12

Институт гематологии и трансфузиологии АМН Украины

НОВИНИ

У лиц с субклиническим атеросклерозом повышен риск развития фибрилляции предсердий в будущем.

Таковы результаты Rotterdam Study, охватившего 4407 человек, исходно не страдавших фибрилляцией предсердий (ФП) и не имевших других жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы. За 7,5 лет наблюдения ФП развилась у 269 участ-

ников. В целом, у лиц с максимальными исходными показателями «интима-медия» сонных артерий (4-ая квартиль) относительный риск ФП достигал 1,9, по сравнению с участниками из 1-ой квартили. Эта ассоциация не зависела от факторов сосудистого риска, включая индекс массы тела, гипертонию, систолическое артериальное давление, уровень холестерина, наличие диабета. Тя-

жесть атеросклеротического поражения сонных артерий, определяемая по числу бляшек в исследуемой области, также предсказывала развитие ФП (стандартизованный относительный риск 1,49). Таким образом, агрессивное лечение атеросклероза и контроль его факторов риска в общей популяции могут привести к снижению частоты ФП, полагают авторы.

Arch. Intern. Med. 2007;167:382-7.

УДК 616.12-008.64:615.22

Окислительный гомеостаз при экспериментальной сердечной недостаточности: эффективность липосомальной формы кверцетина в комбинации с ацелизином

Л.В. Савченкова, Т.В. Афонина, М.В. Оглоблина

Луганский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

Проведены комплексные исследования по изучению влияния курсового применения липофлавона в комбинации с ацелизином на состояние прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза у крыс с хронической сердечной недостаточностью, развивающейся при дилатационной кардиомиопатии. Доказано, что 7-дневная фармакотерапия с помощью комбинации названных средств снижает интенсивность процессов липоперекисной деструкции биомембран, а также способствует сохранению активности основных компонентов ферментативного звена антиоксидантной системы организма – супероксиддисмутазы и каталазы. Полученные данные убедительно свидетельствуют о выраженной фармакотерапевтической активности комбинации этих лекарственных средств.

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, липофлавон, ацелизин, окислительный гомеостаз.

Проблема поиска высокоэффективных средств фармакопрофилактики и фармакотерапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) в целях улучшения, в первую очередь, исхода заболевания является актуальным направлением современной фармакологии [7, 8].

Многочисленные данные литературы [1, 2, 6, 7] о чрезмерной активации свободно-радикальных процессов с последующим срывом регуляции перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах клеток, а также результаты собственных исследований биохемилюминесценции тканей животных с развернутой клинической картиной ХСН явились основанием для изучения влияния липосомальной формы кверцетина (липофлавона) в комбинации с ацелизином на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы защиты организма при дилатационной кардиомиопатии как экспериментальной модели ХСН, что и определило цель настоящей работы.

Материалы и методы исследования

Опыты выполнены на белых беспородных крысах обоего пола массой 160–180 г в соответствии с методическими рекомендациями ГФЦ МЗ Украины [3].

Экспериментальной моделью ХСН служил патологический процесс, развивающийся у животных при внутрибрюшинном введении доксорубина в дозе 5 мг/кг 1 раз в неделю в течение 5 нед [2].

Исследования проведены на трех группах животных. Первая – интактные крысы, вторая – контрольная (ХСН без лечения), третья – опытная (ХСН + курсовое введение липофлавона в комбинации с ацелизином). Иссле-

дуюмю комбінацію лікарських засобів вводили в дозу: ліпофлавіон – 100 мг/кг, ацелізин – 50 мг/кг в течение 7 днів внутрішньочеревно після закінчення моделювання вивчаємої патології.

Стан прооксидантно-антиоксидантного балансу оцінювали в динаміці: для контрольної групи – момент включення тварин в дослідження, 7-е і 14-е дні; для експериментальної – 7-е і 14-е дні спостереження.

Інтенсивність перебігу ПОЛ в сировотці крові і кардіоміоцитах визначали за рівнем первинних – дієнових кон'югати (ДК) [9] і кінцевих продуктів ліпідперекислення, реагуючих з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти) [10].

При вивченні стану антиоксидантної системи захисту організму (АОС) визначали активність основних компонентів її ферментативного ланцюга – каталази [4] і супероксиддисмутази (СОД) [5].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою критерію t Стюдента з використанням комп'ютерної програми «Statgraphics».

Результати дослідження і їх обговорення

Результати дослідження рівня ДК в сировотці крові і міокарді крыс на фоні комбінованого застосування ліпофлавіону і ацелізіну представлені в табл. 1, з якої видно, що в умовах моделюваної форми ХСН, як в сировотці крові, так і в міокарді, різко зростає утворення первинних продуктів ПОЛ, що містять в своїй структурі подвійні ненасичені зв'язи. Так, на момент включення тварин в дослідження вивчаємий показник в сировотці крові перевищує значення, реєструємі у інтактних крыс в 2,9 рази. В наступні терміни спостереження – через 7 і 14 днів після закінчення моделювання вивчаємого патологічного стану відзначається прогресуюче збільшення утворення і накопичення первинних продуктів ПОЛ в 3,0–3,2 рази перевищує показники в інтактній групі тварин. Схожа картина відзначається і в міокарді експериментальних тварин. З табл. 1 видно, що в міокарді при ХСН в вивчаємі терміни дослідження рівень подвійних сопряжених зв'язів зростає в 3,4–3,6 рази в порівнянні з інтактними тваринами, що свідчить про більш інтенсивне накопичення продуктів ПОЛ в кардіоміоцитах, ніж в сировотці крові і косвенно підтверджує уразливість міокарда в плані порушення окислювального гомеостазу останнього.

Курсове ж застосування з лікувальною метою ліпофлавіону в комбінації з ацелізином дозволяє вже з 7-х діб спостереження суттєво знизити інтенсивність вільнорадикального окислення з накопиченням ДК як в сировотці крові, так і в міокарді експериментальних крыс. Доведено, що застосування для фармакологічної корекції ліпофлавіону з ацелізином дозволяє попередити столь виражену активацію ПОЛ з

накопиченням високоагресивних продуктів – ДК в вивчаємих біосубстратах. Так, вже з 7-ми діб спостереження в сировотці крові рівень подвійних сопряжених зв'язів становить 38% від показників, реєструємі в відповідний термін у крыс, не отримували лікування ($p < 0,05$). З 14-ми діб дослідження ефект комбінації лікарських засобів декілька знижується, і цей показник становить 42,5% від такого у тварин другої групи, що свідчить про виражені антиоксидантні властивості ліпофлавіону в комбінації з ацелізином. Ці дані підтверджуються і при вивченні інтенсивності утворення і накопичення ДК в міокарді в вивчаємих умовах експерименту. З табл. 1 видно, що застосування ліпофлавіону з ацелізином в течение 7 днів дозволяє в 1,9–2,8 рази знизити накопичення в міокарді первинних продуктів ПОЛ, що містять в своїй структурі подвійні ненасичені зв'язи.

Таблиця 1
Вплив ліпофлавіону в комбінації з ацелізином на динаміку накопичення продуктів ліпідперекислення при моделюваної формі ХСН (n=6–8)

Субст- рат	Группа живот- ных	Срок исследования, день		
		0	7	14
Диеновые конъюгаты (нмоль/л, нмоль/г)				
Сыво- ротка крови	Интактная	0,066±0,005		
	Конт- рольная	0,190*± ±0,090	0,212*± ±0,038	0,200*± 0,010
	Опытная		0,080**± ±0,007	0,085**± ±0,007
Сердце	Интактная	0,048±0,003		
	Конт- рольная	0,156*± ±0,01 p<0,05	0,172*± ±0,012 p<0,05	0,165*± ±0,008 p<0,05
	Опытная		0,062*/**± ±0,004	0,086*/***± ±0,004
ТБК-активные продукты (ммоль/л, ммоль/г)				
Сыво- ротка крови	Интактная	104,26±5,49		
	Конт- рольная	197,0*± ±9,54	252,12*± ±16,43	301,27± ±23,69
	Опытная		134,58**± ±15,26	169,22*/**± ±14,27
Сердце	Интактная	41,67±2,74		
	Конт- рольная	111,00*± ±4,58 p<0,05	114,09*± ±13,19 p<0,05	112,17*± ±6,67 p<0,05
	Опытная		53,84*/***± ±4,34	58,97*/***± ±5,12

Примітка. Тут і в табл. 2: * – достовірно в порівнянні з інтактною групою; ** – достовірно в порівнянні з контрольною групою.

Таким образом, применение изучаемых лекарственных средств у животных с развернутой клинической картиной дилатационной кардиомиопатии приводит к существенному уменьшению образования и накопления первичных продуктов ПОЛ в исследуемых биосредах по сравнению с контрольной группой крыс.

В дальнейшем представлялось логически оправданным изучить влияние липофлавона в комбинации с ацелизином на динамику содержания продуктов липидперекисления, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой в анализируемых биосубстратах крыс при ХСН.

Полученные данные показали, что при дилатационной кардиомиопатии резко возрастает образование продуктов ПОЛ, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой как в сыворотке крови, так и в миокарде крыс. Так, к моменту завершения формирования патологического состояния содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке крови в 2,1 раза превышает значения, регистрируемые у интактных крыс. В дальнейшем, через 7 и 14 дней наблюдения, отмечается прогрессирующее увеличение образования и накопления ТБК-активных продуктов, когда уровень последних в 2,4–2,9 раза превышает показатели в интактной группе крыс. При этом в миокарде экспериментальных животных с ХСН в изучаемые сроки исследования (7 и 14 дней) уровень продуктов липидперекисления, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой в миокарде, возрастает в 2,4–2,7 раза в сравнении с интактными животными.

При использовании в течение 7 дней с лечебной целью липофлавона в комбинации с ацелизином уже с 7-х суток наблюдения отмечается существенное снижение интенсивности свободнорадикального окисления с накоплением в том числе и ТБК-продуктов как в сыворотке крови, так и в миокарде экспериментальных животных. Использование для фармакологической коррекции липосомальной формы кверцетина с ацелизином позволяет существенно снизить образование и накопление продуктов деградации фосфолипидов биомембран в изучаемых биосубстратах. Уже к 7-м суткам наблюдения содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ в сыворотке крови составляет 53% от показателей, регистрируемых в соответствующий срок у крыс, не получавших лечения ($p < 0,05$). В дальнейшем (к 14-м суткам исследования) эффект изучаемой комбинации лекарственных средств несколько возрастает и этот показатель составляет лишь 44% от такового, регистрируемого у животных с ХСН без лечения. Полученные данные коррелируют с результатами изучения уровня ТБК-продуктов в миокарде животных, получавших 7-дневный курс терапии липофлавоном в комбинации с ацелизином. Из табл. 1 видно, что использование указанных лекарственных средств позволяет в 1,9–2,1 раза снизить образование и накопление в миокарде продуктов ПОЛ, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой.

Таким образом, можно прийти к заключению, что в патогенезе ХСН, развивающейся при формировании ди-

латационной кардиомиопатии, первостепенное значение имеет свободнорадикальная активация ПОЛ, сопровождающаяся образованием избыточного количества продуктов деградации фосфолипидов биомембран – ДК и ТБК-активных продуктов. Это требует включения в комплексную лекарственную терапию средств, способных прежде всего обрывать цепи свободнорадикального липидперекисления на стадии генерации свободных радикалов и образования ДК. Иными словами, препараты должны обладать выраженным антиоксидантным эффектом, в основе реализации которого лежат и антирадикальные свойства. Таким требованиям, как показали результаты проведенных исследований, в полной мере отвечает липосомальная форма кверцетина в комбинации с ацелизином.

Учитывая, что сбалансированность метаболических процессов организма зависит в равной мере как от скорости образования свободных радикалов и последующих продуктов разветвления цепей ПОЛ (ДК, ТБК-активные продукты), так и от активности АОС клетки, представлялось вполне логичным изучить влияние липофлавона в комбинации с ацелизином на уровень компонентов ферментативного звена АОС защиты организма. Решению этой задачи и были посвящены дальнейшие исследования.

Как известно, в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия компоненты ферментативной части антиоксидантной системы организма – СОД и каталаза играют первостепенную роль. Их последовательное взаимодействие в реакциях ингибирования ПОЛ приводит к «гашению» образования свободных радикалов и, прежде всего, супероксидного радикала и пероксида водорода, что препятствует инициации процессов липидперекисления в биомембранах [10].

При изучении активности СОД, контролирующей ферментную дисмутацию супероксидного анион-радикала в менее реакционно-способные молекулы H_2O_2 , и триплетного кислорода в изучаемых условиях эксперимента было показано существенное снижение активности данного фермента во все сроки наблюдения. Так, исходя из результатов, приведенных в табл. 2, активность СОД при данном патологическом состоянии достоверно снижается уже с самых ранних сроков наблюдения, а именно на момент включения животных в исследование показатель активности данного фермента составляет практически 50% от такового, регистрируемого у интактных животных. В дальнейшем, через 7 и 14 дней наблюдения, этот показатель в среднем в 2,2–2,3 раза ниже такового по сравнению с группой интактных животных. Из табл. 2 видно, что более показательным, как и в предыдущих исследованиях, является 14-дневный срок наблюдения, когда активность СОД составляет лишь 43% от уровня, регистрируемого у интактных животных ($p < 0,05$). Наиболее выраженные изменения активности СОД, как и продуктов ПОЛ, отмечаются в миокарде экспериментальных животных, когда активность данного фермента

Таблиця 2

Влияние липофлавона в комбинации с ацелизином на динамику содержания основных компонентов антиоксидантной системы организма при моделируемой форме ХСН (n=6–8)

Субст- рат	Группа живот- ных	Срок исследования, день		
		0	7	14
СОД (% ингибирования)				
Сыво- ротка крови	Интактная	71,01±3,86		
	Конт- рольная	34,40*± ±4,0	33,32*± ±3,65	30,76*± ±3,51
	Опытная		46,62*± ±5,58	64,61**± ±7,43
Сердце	Интактная	53,30±2,44		
	Конт- рольная	27,0*± ±3,10	28,45*± ±2,21	19,99*± ±1,71
	Опытная		59,04**± ±2,70	29,30*± ±4,97
Каталаза (МКат/л, МКат/г)				
Сыво- ротка крови	Интактная	164,28±8,88		
	Конт- рольная	117,0*± ±12,0	106,56± ±7,69	75,48*± ±16,00
	Опытная		143,85*± ±12,91	133,20*± ±11,14
Сердце	Интактная	285,27±6,29		
	Конт- рольная	232,0*± ±14,50	215,78± ±7,46	164,28± ±29,11
	Опытная		265,06*/**± ±2,49	255,74*/**± ±9,78

составляет лишь 53,3–37,5%, соответственно через 7 и 14 дней наблюдения от таковых в группе интактных крыс.

При этом 7-дневный курс терапии липофлавоном в комбинации с ацелизином позволяет предупредить столь выраженное снижение активности одного из ключевых ферментов АОС организма – СОД в различные сроки формирования ХСН. Так, из табл. 2 видно, что уже к 7-м суткам наблюдения активность СОД в сыворотке крови в 2,1 раза превышает показатели в сравнении с группой животных, не получавших лечения ($p<0,05$). При этом показатели активности фермента достоверно не отличаются от таковых, зарегистрированных в группе интактных животных. К 14-му дню исследования эффективность препарата несколько снижается, однако активность СОД повышается в 1,4 раза в сравнении с животными, не получавшими лечение. Полученные данные подтверждают тезис о более высокой антиоксидантной эффективности липофлавона в комбинации с ацелизином в ранние сроки наблюдения (7-й день исследования).

Как известно, существенная роль в функционировании ферментативного звена АОС, кроме СОД, принадлежит

также и каталазе, осуществляющей разложение пероксида водорода и гидропероксидов липидов. Полученные и проанализированные данные показали, что при ХСН, обусловленной формированием дилатационной кардиомиопатии, отмечается достоверное снижение активности каталазы в сыворотке крови как на момент включения животных в исследование (0 ч), так и в различные сроки наблюдения (через 7 и 14 дней) на 32, 36 и 55% соответственно в сравнении с группой интактных крыс. При этом активность каталазы в миокарде при изучаемом патологическом состоянии снижается в 1,3–1,7 раза (см. табл. 2).

Применение с лечебной целью липофлавона в комбинации с ацелизином позволяет предупредить снижение активности каталазы как в сыворотке крови, так и в миокарде экспериментальных животных. Этот показатель в сыворотке крови во все изучаемые сроки не имеет достоверных отличий от такового в группе интактных крыс (см. табл. 2). В миокарде животных с ХСН активность каталазы на фоне применения изучаемой комбинации лекарственных средств возрастает в 1,3–1,5 раза, хотя различия с группой интактных крыс остаются достоверно значимыми.

Итак, результаты проведенных исследований показали, что динамика изменения активности СОД и каталазы при ХСН, развивающейся у животных при дилатационной кардиомиопатии, согласуются с данными по изучению содержания продуктов ПОЛ в тканях организма и весьма убедительно указывают на нарушения окислительно-антиоксидантного гомеостаза при данной патологии, а также подтверждают высокую фармакотерапевтическую активность липофлавона в комбинации с ацелизином, в основе которой лежат, по-видимому, антирадикальные и антиоксидантные свойства изучаемой комбинации лекарственных средств.

В результате комплексных исследований протекторного действия липофлавона в комбинации с ацелизином при дилатационной кардиомиопатии в отношении биосубстратов, обеспечивающих окислительно-антиоксидантный гомеостаз организма, были доказаны выраженные антирадикальные и антиоксидантные свойства изучаемой комбинации лекарственных средств. Об этом свидетельствует способность липофлавона в комбинации с ацелизином предупреждать образование и накопление продуктов ПОЛ на различных этапах инициации данного процесса с одновременной реализацией протекторной активности в отношении компонентов АОС организма, что в конечном итоге проявляется в мембраностабилизирующем действии данной комбинации лекарственных средств.

Список литературы

1. Воронков Л.Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунологический и дисметаболический синдром // Укр. терапевт. журн. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 17–19.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України А.В. Стефанова. – К., 2002. – 567 с.
3. Диагностическая концепция и клиническое значение метаболического синдрома Х при хронической сердечной недостаточности / П.Г. Кравчук, Л.А. Лапшина, Харприт Сингх Хира и др. // Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 3–4. – С. 104–109.
4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
5. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалев Ж.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
6. Методи визначення кардіопротекторної дії лікарських засобів у фармакологічному експерименті: Метод. рекомендації / Н.О. Горчакова, Ю.І. Губський, А.І. Соловйов та ін. – К.: ДФЦ МОЗ України, 2005. – 42 с.
7. Налётов С.В., Валитова И.А. Хроническая сердечная недостаточность и метаболический синдром: Руководство для врачей. – Донецк: Норд-Пресс, 2006. – 117 с.
8. Серкова В. Роль цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности: Новые аспекты патогенеза и лечения // Ліки України. – 2004. – № 3. – С. 30–33.
9. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.И. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 64–65.
10. Стальная И.Д., Гаршвили Г.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии: Под ред. В.И. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 57–59.

Окисний гомеостаз при експериментальній серцевій недостатності: ефективність ліпосомальної форми кверцетину в комбінації з ацелізином

Л.В. Савченкова, Т.В. Афоніна, М.В. Оглобліна

РЕЗЮМЕ. Проведено комплексні дослідження з вивчення впливу курсового застосування ліпофлавоу в комбінації з ацелізином на стан прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у щурів з хронічною серцевою недостатністю, що розвивається при дилатаційній кардіоміопатії. Доведено, що 7-денна фармакотерапія за допомогою комбінації цих лікарських засобів знижує інтенсивність процесів ліпоперекисної деструкції біомембран, а також сприяє збереженню активності основних компонентів ферментативної ланки антиоксидантної системи організму – супероксиддисмутази та каталази. Отримані дані переконливо свідчать про виражену фармакотерапевтичну активність комбінації цих лікарських засобів.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, ліпофлавоу, ацелізин, окисний гомеостаз.*

Oxidizing homeostasis by experimental heart failure: effectiveness of liposome form of Quercetin and Acelysinum

L.V. Savchenkova, N.V. Afonina, M.V. Ogloblina

SUMMARY. The complex investigations by study of influence of the course application of Lipoflavonum and Acelysinum combination on the prooxidizing-antiooxidizing homeostasis of rats, suffering from chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy were carried out et was proved, that pharmacotherapy by combination of these remedies during 7 days increases the intensity of lipoperoxidizing destruction of biomembranes. Also application of this combination furthers to the conservation of activity of the main antioxidant components – SOD and catalase. These findings testify to expressed parmacotherapeutical activity of studied remedies witch realized including by antioxidative properties of these preparation.

Key words: *Lipoflavonum, Acelysinum, chronic heart failure, oxidizing homeostasis.*

Адрес для переписки:

Савченкова Лариса Васильевна
Луганский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
91045, г. Луганск, кв. 50-лет Оборона Луганска, 1

УДК 616.72-02-036.111:616.983-073.178

Изменения реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция у больных с реактивным спондилоартритом

О.В. Синяченко, Е.Д. Егудина, В.В. Шаповалова, И.Н. Левада

Донецкий государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

У больных с реактивным хламидийиндуцированным спондилоартритом наблюдаются нарушения эритроцитарного, тромбоцитарного и плазменного звеньев реологических свойств крови, что сопровождается эндотелиальной дисфункцией. Перечисленные показатели связаны между собой и с тяжестью клинических признаков заболевания, определяются степенью активности патологического процесса.

Ключевые слова:

реактивный спондилоартрит, кровь, реология, эндотелий.

Повсеместно наблюдается увеличение численности больных с хламидийиндуцированным реактивным спондилоартритом (РСА) [7, 10], причем патогенез заболевания остается недостаточно изученным [5, 11]. Необходимо отметить, что при других воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата (ревматоидный и псориатический артриты, анкилозирующий спондилоартрит) особое внимание уделяется нарушениям реологических свойств крови (РСК) [14, 15]. Установлена связь концентрации интерстициального белка плазмы крови с текучестью синовиальной жидкости [12], а на фоне снижения вязкости суставного ликвора отмечается усиление вискозных свойств сыворотки, агрегации эритроцитов и тромбоцитов [8].

На IV конгрессе ревматологов Украины (2005 г.) обсуждался вопрос о наличии эндотелиальной дисфункции у больных ревматоидным артритом [1, 2], которая, как известно, может определять состояние РСК [13]. Подобные исследования при РСА не проводились, что и стало целью данной работы.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 107 больных с хламидийиндуцированным РСА в возрасте от 16 до 55 лет (в

среднем – $32,8 \pm 1,01$ года). Среди обследованных было 52,3% мужчин и 47,7% женщин. Длительность заболевания составляла от 1 мес до 28 лет (соответственно у мужчин – $3,2 \pm 0,64$ года, у женщин – $4,1 \pm 0,61$ года). I степень активности патологического процесса констатирована в 29,9% наблюдений, II – в 42,1%, III – в 28,0%. Хламидии в мазках из урогениталий обнаружены у 89,7% больных, а повышенный уровень противохламидийных антител в сыворотке крови – у 94,4%.Monoолигоартрит констатирован у 25,0% мужчин и 11,8% женщин, а средние значения суставного счета соответственно составили $9,9 \pm 1,53$ и $15,1 \pm 1,79$ ($p=0,030$). Сакроилеит отмечен у 29,0% от числа обследованных больных, тендовагиниты – у 39,3%, энтезопатии – у 22,4%, спондилопатии – у 31,8%, поражение урогениталий – у 93,5%, глаз – у 38,3%, кожи, ее придатков и слизистых оболочек – у 17,8%, сердца – у 57,9%, почек – у 42,1%.

Всем мужчинам проводили бактериоскопическое исследование мазков из уретры и секрета предстательной железы, а женщинам – из влагалища (цервикального канала). Кроме того, определяли уровень антител к хламидиям, ДНК хламидий иммуноферментным методом (тест-системы «Cleaview Chlamydia» Unipath Ltd, Великобритания и «Immuno-Comb Chlamydia trachomatis

IgG») и методом полимеразной цепной реакции (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция). Электрокардиографию осуществляли с помощью аппарата «Fukuda Denshi Cardimax-FX326» (Япония), эхокардиографию – «SSA-270A-Toshiba» (Япония).

Для оценки РСК определяли индексы агрегации (ИАЭ) и деформируемости эритроцитов (ИДЭ), индекс агрегации тромбоцитов (ИАТ), подсчитывали число дискоидных тромбоцитов (ЧДТ), изучали вязкость плазмы крови (ВП), модуль вязкоэластичности (ВЭ), время релаксации (ВР) и динамическое поверхностное натяжение сыворотки (ПН) крови, уровень фибриногена (ФГ) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). ИАЭ и ИДЭ исследовали с помощью реологического анализатора «АКР-2» (Россия) [4], ИАТ – путем измерения светопропускания в богатой тромбоцитами плазме крови [6]. Агрегацию тромбоцитов изучали в ответ на добавление 2 мкмоль/л аденозиндифосфата. Использовали агрегометр «Биола» (Россия). ВП определяли на ротационном вискозиметре «Low Shear-30» (Швейцария) в диапазоне скоростей сдвига 1,28–128 с⁻¹. Исследование динамического ПН сыворотки крови проведено с помощью метода максимального давления в пузырьке (компьютерный адсорбционный тензиометр «MPT2-Lauda», Германия). Результаты представляли в виде тензиограмм – кривых зависимости его от времени существования поверхности (t), на которых компьютер определял точки, соответствующие t=0,01 с (ПН1), t=1 с (ПН2) и t=100 с (ПН3). Для оценки статического (равновесного) ПН (ПН4 при t→∞), ВЭ и ВР использовали метод анализа формы осесимметричных капель (компьютерный тензиореометр «ADSA-Toronto», Канада) [9]. Кроме того, подсчитывали угол наклона (УН) и фазовый угол (ФУ) тензиореограмм. Концентрации ФГ и ЛПНП в сыворотке исследовали с помощью анализаторов «Vitalab Flexor» (Нидерланды) и «Helena Process» (Франция).

Состояние эндотелия оценивали по уровню в сыворотке крови нитритов (NO₂) – конечных стойких продуктов метаболизма оксида азота (NO), циклического гуанозинмонофосфата (сGMP) – вторичного мессенджера NO, полипептида эндотелина-1 (ЕТ-1) и интерлейкина-1β (IL-1β). Содержание нитритов (NO₂) определяли спектрофотометрически с помощью реактива Грейса при длине волны λ=540 нм [3], а концентрации сGMP, ЕТ-1 и IL-1β изучали иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция, наборы «Amersham pharmacia biotech», Великобритания и «ProCon», Россия). В качестве контроля обследован 31 практически здоровый человек (11 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 17 до 59 лет.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с помощью вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа (программы

«Microsoft Excel» и «Statistica»). Оценивали средние значения (М), их ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента (S), Уилкоксона – Рао, Хи-квадрат и достоверность статистических показателей (p).

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели, полученные при обследовании пациентов основной и контрольной групп, представлены в таблице. Нарушения эритроцитарного звена РСК установлены у 94,4% пациентов. ИАЭ>1,4 отн. ед. (>М+3m здоровых людей) отмечен в 67,3% случаев, а ИДЭ>1,5 отн. ед. – в 88,8% (корреляционная связь между этими показателями отсутствует). Если ИДЭ у мужчин и женщин не отличается между собой, то ИАЭ в мужской группе был на 10,4% выше. Следует подчеркнуть, что на ИАЭ оказывает воздействие и возраст пациентов.

Состояние эритроцитарного звена РСК не влияет на интегральную тяжесть клинических признаков хламидийиндуцированного РСА, хотя отмечается воздействие ИАЭ и зависимость от РСК выраженности офтальмопатий, что в определенной степени указывает на участие в патогенезе этой патологии нарушений агрегационных и механических свойств эритроцитов. Регрессионный анализ показал отсутствие связей с интегральной тяжестью клинических признаков РСА, параметров ИАЭ и ИДЭ.

По данным дисперсионного анализа изменения эритроцитарной составляющей РСК влияют на тяжесть кардиопатии, хотя зависимость изменений возбудимости миокарда и электрической проводимости сердца от параметров эритроцитарного звена РСК отсутствует. Обращает на себя внимание и обратное воздействие, а именно влияние степени поражения сердца на ИАЭ и ИДЭ, о чем свидетельствуют тесные прямые корреляционные связи. К тому же, высокие показатели агрегации эритроцитов влияют на возбудимость миокарда, электрическую проводимость, состояние клапанного аппарата и камер сердца. С высокой агрегацией эритроцитов в большей степени связана диастолическая функция левого желудочка сердца, а с деформируемостью этих клеток крови – систолическая. Выраженность патологии почек также воздействует на агрегационные свойства эритроцитов, причем состояние их деформируемости влияет на тяжесть нефропатии. Уровень артериального давления определяет ИДЭ.

ИАЭ прямо коррелирует с ИАТ, а ИДЭ – с ЧДТ. На число дискоцитов в крови влияет ИАЭ. Отметим, что показатели тромбоцитарного звена РСК на агрегационные свойства эритроцитов и их деформируемость существенного воздействия не оказывают. У больных РСА ИАТ и ЧДТ соответственно повышаются и уменьшаются в 1,3 раза (см. таблицу). В целом нарушения тромбоцитарного звена РСК обнаруживаются у 98,1% больных, причем частота показателя ИАТ>23,2% (>М+3m здо-

Таблиця

Показатели реологических свойств крови и эндотелиальной функции у больных с РСА и у здоровых людей ($M \pm m$)

Показатель	Группа обследованных		Статистические отличия	
	основная (n=107)	контрольная (n=31)	S	p
ИАЭ, отн. ед.	1,52±0,029	1,29±0,024	4,14	<0,001
ИДЭ, отн. ед.	2,11±0,036	1,48±0,022	9,12	<0,001
ИАТ, %	29,0±0,77	22,4±0,25	4,34	<0,001
ЧДТ, %	66,0±1,26	85,0±0,53	8,03	<0,001
ВП, мПа·с	2,1±0,06	1,6±0,02	3,95	<0,001
ВЭ, мН/м	26,9±0,50	33,7±1,13	6,19	<0,001
ВР, с	106,2±2,39	127,8±3,52	4,48	<0,001
ПН1, мН/м	72,3±0,39	71,9±0,10	0,61	0,547
ПН2, мН/м	68,3±0,41	68,3±0,12	0,08	0,934
ПН3, мН/м	59,8±0,60	58,2±0,25	1,71	0,090
ПН4, мН/м	46,3±0,87	45,4±0,85	0,61	0,547
УН, мНм ⁻¹ ·с ^{1/2}	15,6±1,49	17,9±0,65	1,01	0,315
ФУ, мНм ⁻¹ ·с ^{1/2}	173,2±10,44	188,9±13,73	0,86	0,392
ФГ, г/л	6,5±0,15	4,1±0,23	7,80	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	0,8±0,01	0,7±0,02	2,56	0,012
NO ₂ , мкмоль/л	4,89±0,108	5,06±0,064	0,95	0,346
cGMP, пмоль/мл	13,2±0,29	10,6±0,34	5,06	<0,001
ЕТ-1, пг/мл	5,5±0,19	4,1±0,24	3,98	<0,001
IL-1β, пг/мл	10,5±0,56	6,1±0,24	4,88	<0,001

ровых) выявляется в 76,6% случаев, а ЧДТ<83,4% (<M-3m) – в 92,5%.

Отмечается также влияние пола больных на тромбоцитарное звено РСК. Если ЧДТ у мужчин и женщин практически одинакова, то ИАТ выше у женщин. На число дискоцитов в крови воздействуют степень активности патологического процесса, с которой обнаруживается обратная корреляционная связь, и уровень противохламидийных антител. На ЧДТ влияет тяжесть кардиопатии, а ИАТ прямо соотносится с выраженностью офтальмопатий.

Состояние тромбоцитарного звена РСК не воздействует на интегральную тяжесть клинических признаков РСА. Как показал регрессионный анализ, от агрегационных свойств тромбоцитов зависит выраженность сакроилеита, тендовагинитов, энтезопатий и офтальмопатий. В отношении последних имеется противоположная связь и числа дискоцитов в крови.

Повышенная агрегация тромбоцитов влияет на развитие у больных экстрасистолической аритмии, гипертрофии левого желудочка сердца и блокады левой ножки предсердно-желудочкового пучка (пучка Гиса). Наличие

последней, в свою очередь, оказывает влияние на ИАТ и ЧДР, которая зависит и от развития гипертрофии правого желудочка сердца. На агрегационные свойства тромбоцитов и число дискоцитов в крови влияют размеры и объемы камер сердца, степень сокращения переднезаднего размера левого желудочка и показатели фракции выброса. Усиление агрегации тромбоцитов воздействует на параметры конечного систолического размера и объема левого желудочка сердца, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, размеры левого предсердия и аорты, показатели фракции выброса. На основании полученных данных можно сделать следующее заключение, имеющее практическое значение: показатели ИАТ>31% (>M+3m больных) и ЧДТ<62% (<M-3m) относятся к прогностически негативным в отношении систолической функции левого желудочка сердца.

У больных с РСА (см. таблицу) наблюдается увеличение на 31,3% ВП, на 58,5% – концентрации ФГ, на 14,3% – ЛПНП при уменьшении на 20,2% ВЭ и на 16,9% – ВР. В целом, увеличение (>M+3m здоровых) ВП выявлено у 63,6% больных РСА, равновесного ПН – у

40,2%, уровня ФГ – у 82,2% и ЛПНП – у 52,3%, уменьшение ($<M-3m$) ВЭ – у 72,9%, ВР – у 61,7%. Отмечены достоверные соотношения ВП с ВЭ, ВР, УН и ФГ, ВЭ – с ВР и ФГ, ВР – с ПНЗ и УН, равновесной межфазной активности сыворотки крови – с УН и ФУ тензиореограмм. Существует обратная корреляционная связь ПН1 сыворотки крови с ИАТ, а концентрации ФГ – с ЧДТ.

На состояние плазменного звена РСК оказывают воздействие возраст больных и степень активности патологического процесса. Существуют корреляционные связи возраста пациентов с показателями ПН1, ФГ и ЛПНП. От активности РСА зависят показатели ВЭ, ВР, ПН1 и ПН4. Выраженность офтальмопатий оказывает воздействие на параметры ВП, тендовагинитов и вегетативных расстройств – на ВЭ, поражение уrogenиталий – на ВР, крестцово-подвздошных сочленений – на ПН2, кожи – на ЛПНП.

Можно предположить, что плазменное звено РСК в определенной степени участвует в патогенезе отдельных клинических признаков хламидийиндуцированного РСА, о чем свидетельствует влияние вязкоэластичных свойств на периферический артрит и патологию уrogenиталий, релаксационных – на патологию уrogenиталий и кардиопатию, межфазной активности сыворотки в зоне $t=100$ с – на энтезопатии. Тяжесть поражения уrogenиталий прямо коррелирует с показателями фибриногенемии, а выраженность офтальмопатии обратно соотносилась с уровнями ВЭ, ВР и ПНЗ. На состояние плазменного звена РСК влияют поражение аортального клапана и гипертрофия левого желудочка сердца. В свою очередь, в развитии патологии аортального клапана имеет значение состояние равновесного ПН сыворотки крови, а в появлении гипертрофии миокарда левого желудочка – параметры ЛПНП.

Среди всех факторов, синтезированных эндотелием, большое значение отводится NO, ингибирующему агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофильных гранулоцитов к сосудам, а разнонаправленное с NO действие оказывает ET-1. Нужно отметить, что при взаимодействии с эндотелиоцитами IL-1 β стимулирует их пролиферацию, оказывает активное влияние на процессы клеточной адгезии и повышает экспрессию на поверхности эндотелия адгезивных молекул.

Повышение уровня NO $_2$ в крови обнаружено у 24,3% обследованных, а снижение – у 36,5%. Выявлено взаимовлияние концентрации нитритов и содержания в крови сGMP и ET-1. Кроме того, на уровень NO $_2$ оказывают воздействие параметры IL-1 β . Регрессионный анализ показал зависимость от ET-1 содержания нитритов в крови, а от IL-1 β – нитритов и сGMP. На параметры метаболизма NO влияет степень активности патологического процесса, а на нее воздействуют показатели NO $_2$ и IL-1 β , причем с последним имеется прямая

корреляционная связь. Мы считаем, что уровень IL-1 β >12 пг/мл ($>M+3m$ больных) в крови указывает на высокую степень активности заболевания.

Концентрация нитритов в крови зависит от выраженности энтезопатий, офтальмопатий, кожного и почечного синдромов, а также от вегетативных расстройств. Отмечается воздействие тяжести нефропатии на содержание в крови сGMP, вегетососудистой дистонии – на ET-1, а между выраженностью уrogenитальной патологии и сGMP наблюдается прямая корреляционная связь. Отмечается взаимовлияние уровня среднего артериального давления и параметров NO $_2$, а также сGMP. Периферическое сосудистое сопротивление не связано с уровнями в крови таких показателей, как NO $_2$, сGMP, ET-1, IL-1 β .

Выводы

1. У большинства больных РСА наблюдаются нарушения РСК, которые проявляются усилением агрегации эритроцитов и тромбоцитов, изменением деформируемости эритроцитов, уменьшением числа дискоцитов, повышением вязкости плазмы, снижением вязкоэластичности и релаксации сыворотки, а перечисленные показатели коррелируют между собой.

2. Нарушения РСК зависят от пола больных и степени активности РСА, связаны с отдельными клиническими признаками заболевания (тяжестью поражения крестцово-подвздошных сочленений, периартикулярных тканей, уrogenиталий, глаз, кожи, вегетативной нервной системы, сердца и почек).

3. При РСА возникает эндотелиальная дисфункция в виде повышения содержания в крови сGMP, ET-1 и IL-1 β , увеличения или уменьшения концентрации NO $_2$, которые способны влиять на плазменное звено РСК, активировать патологический процесс, определять уровень артериального давления.

4. Полученные результаты исследования диктуют необходимость использования в комплексе лечебных мероприятий при РСА антиагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, полиферментных смесей системной энзимотерапии и других средств, позволяющих восстанавливать РСК.

Список литературы

1. Благодаренко А.Б., Мещерякова Т.В., Покрышка И.И. и др. Выраженность нарушения функции эндотелия в зависимости от длительности заболевания и иммунологического варианта ревматоидного артрита // Матеріали IV Національного конгресу ревматологів України. – Полтава, 2005. – С. 76–77.
2. Галютіна О.Ю., Станіславчук М.А. Зв'язок фактору Віллебранда з маркерами запалення та ендотеліальною дисфункцією у хворих на ревматоїдний артрит // Матеріали IV Національного конгресу ревматологів України. – Полтава, 2005. – С. 118.

3. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Пат. физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 6–9.
4. Парфенов А.С. Оценка реологических свойств крови с использованием ротационного вискозиметра // Клин. лаб. диагностика. – 1992. – № 3. – С. 43–45.
5. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. Болезнь Рейтера. – Донецк: Донеччина, 2002. – 246 с.
6. 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.
7. Colmegna I., Espinoza L.R. Recent advances in reactive arthritis // Curr. Rheumatol. Rep. – 2005. – Vol. 7, N 3. – P. 201–207.
8. Gudmundsson M., Oden A., Bjelle A. On whole blood viscosity measurements in healthy individuals and in rheumatoid arthritis patients // Biorheology. – 2004. – Vol. 31, N 4. – P. 407–416.
9. Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B. et al. Dynamic surface tensiometry in medicine. – Amsterdam: Elsevier, 2000. – 373 p.
10. Kuipers J.G., Andresen J., Kohler L. et al. Evaluation of amplicor chlamydia PCR and LCX chlamydia LCR to detect Chlamydia trachomatis in synovial fluid // Clin. Exp. Rheumatol. – 2002. – Vol. 20, N 2. – P. 185–192.
11. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis // Scand. J. Rheumatol. – 2005. – Vol. 34, N 4. – P. 251–259.
12. Levick J.R. An analysis of the interaction between interstitial plasma protein, interstitial flow, and fenestral filtration and its application to synovium // Microvasc. Res. – 2004. – Vol. 47, N 1. – P. 90–125.
13. Levy Y., Shenkman B., Tamarin I. et al. Increased platelet deposition on extracellular matrix under flow conditions in patients with antiphospholipid syndrome who experience thrombotic events // Arthr. Rheum. – 2005. – Vol. 52, N 12. – P. 4011–4017.
14. Paulus H.E., Ramos B., Wong W.K. et al. Equivalence of the acute phase reactants C-reactive protein, plasma viscosity, and Western erythrocyte sedimentation rate when used to calculate American College of Rheumatology 20% improvement criteria or the Disease Activity Score in patients with early rheumatoid arthritis. Western Consortium of Practicing Rheumatologists // J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 26, N 11. – P. 2324–2331.
15. Sun Z. A study of relation between rheumatoid arthritis (RA) and blood stasis – the effect of acupuncture promoting blood circulation to remove blood stasis // Zhen Ci Yan Ji. – 2005. – Vol. 20, N 2. – P. 71–75.

Зміни реологічних властивостей крові та ендотеліальна дисфункція у хворих на реактивний спондилоартрит

О.В. Синяченко, Є.Д. Єгудіна, В.В. Шаповалова, І.М. Левада

РЕЗЮМЕ. У хворих на хламідійіндукований реактивний спондилоартрит спостерігаються порушення еритроцитарної, тромбоцитарної і плазмової ланок реологічних властивостей крові, що супроводжується ендотеліальною дисфункцією. Перелічені показники пов'язані між собою та з тяжкістю клінічних ознак захворювання, визначаються ступенем активності патологічного процесу.

Ключові слова: реактивний спондилоартрит, кров, реологія, ендотелій.

The changes of blood rheological properties and endothelial dysfunction in patients with reactive spondyloarthritis

O.V. Sinyachenko, E.D. Egudina, V.V. Shapovalova, I.N. Levada

SUMMARY. The disorders of erythrocytic, thrombocytic and plasmic links of blood rheological properties are observed in patients with reactive spondyloarthritis caused by Chlamydia trachomatis that is accompanied to endothelial dysfunction. Its indexes intercorrelate between each other, with the severity of clinic signs of disease and are determined by activity level of pathological process.

Key words: reactive spondyloarthritis, blood, rheology, endothelium.

Адрес для переписки:

Олег Владимирович Синяченко

83003, Донецк-3, просп. Ильича, 83, кв. 47

УДК 616.153:616.147.3

Інтегральні гематологічні індекси як критерії оцінки ендогенної інтоксикації у хворих з хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок

Д.І. Дзевицький*Український державний НДІ медико-соціальних проблем інвалідності, Дніпропетровськ*

РЕЗЮМЕ

На підставі аналізу інтегральних індексів, обчислених за гематологічними показниками периферичної крові 86 хворих з хронічною венозною недостатністю (ХВН) визначено прогресування ендогенної інтоксикації по мірі зростання клінічної тяжкості захворювання, в оцінці якої найбільш інформативними та специфічними є лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс, індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів та лейкоцитарний індекс інтоксикації за Кальф-Каліфом. Використання інтегральних гематологічних індексів дозволяє диференціювати підходи до адекватного призначення заходів терапії хворим на ХВН.

Ключові слова:

хронічна венозна недостатність нижніх кінцівок, інтегральні гематологічні індекси.

Причиною розвитку хронічної венозної недостатності (ХВН) нижніх кінцівок є венозна гіпертензія, яка розвивається внаслідок ураження клапанів глибоких, поверхневих та перфорантних вен або непрохідності магістральних вен [6]. Вона призводить до затримки лейкоцитів у мікроциркуляторному руслі нижніх кінцівок, їх активації [11] та підвищенню синтезу у нейтрофілах вільних радикалів кисню [10]. Окислювачі та ферменти, які виділяють активовані лейкоцити, ушкоджують білки, ферменти, рецептори, мембранні ліпіди, глікозаміноглікани та нуклеїнові кислоти [12]. При підвищенні інтенсивності вільнорадикальних процесів перш за все змінюється активність імунокомпетентних клітин, у т. ч. лейкоцитів. Порушення системного окисдантно-антиоксидантного балансу у хворих з ХВН [8] є одним з основних чинників розвитку ендогенної інтоксикації (ЕІ) [2, 7]. Отже, літературні дані дозволяють дійти висновку, що при ХВН існують всі передумови для розвитку ЕІ.

Для оцінки ступеня впливу на лейкограму нейрогуморальних, імунних та метаболічних процесів розроблені

розрахункові показники – інтегральні гематологічні індекси (ІГІ), використання яких дозволяє орієнтовно оцінити рівень ЕІ та стан ефекторних механізмів імунної системи, ступінь їх компенсації, що розширює можливість отримання інформації про стан імунореактивності та відповідного призначення заходів терапії [5]. Ряд авторів вказують на доцільність використання ІГІ для контролю ефективності лікування та прогнозування можливих наслідків [1, 4]. Існує думка, що використання ІГІ є доцільним для визначення динаміки лікування не окремого хворого, а групи хворих, що зумовлено «центральною граничною теоремою» математичної статистики. Згідно останньої, незалежно від характеру розподілення випадкових величин їх середня арифметична розподілена по закону Гаусса й, таким чином, середнє значення розрахункових показників групи хворих може адекватно відображати результати лікування [7].

Таким чином, визначення тяжкості ЕІ із використанням ІГІ є доступним та перспективним способом оптимізації лікувальної тактики й оцінки ефективності лікування.

Метою дослідження була оцінка рівня ЕІ при ХВН в залежності від тяжкості трофічних розладів із застосуванням інтегральних гематологічних індексів.

Матеріали і методи дослідження

Проведено аналіз гематологічних показників периферичної крові 86 хворих на ХВН (42 (48,8%) жінки та 44 (51,2%) чоловіка), віком від 25 до 75 років (у середньому 49,9 років). Патологією, яка призводила до розвитку ХВН, у 37 (43,0%) хворих була варикозна хвороба та у 49 (57,0%) – післятромбофлебітичний синдром. Критерієм виключення хворих з дослідження була наявність у хворих гострих та хронічних захворювань, які можуть супроводжуватись розвитком ЕІ та імунopatологічних процесів. Тяжкість ХВН оцінювали за класифікацією Є.Г. Яблукова (1999). Хворі були поділені на 3 групи: 1-у склали 17 хворих з I ступенем ХВН, 2-у – 45 з II та 3-ю – 24 з III ступенем ХВН.

На підставі показників лейкограми визначали ІГІ: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за Кальф-Каліфом, який дозволяє оцінити ступінь тяжкості ЕІ; лейкоцитарний індекс (ЛІ), який відображає співвідношення гуморальної та клітинної ланок імунітету; індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), який свідчить про активність запального процесу та порушення імунореактивності; лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ЛІГ), який дозволяє диференціювати ауто- та інфекційну інтоксикацію; індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ), який відображає співвідношення клітин неспецифічного та специфічного захисту; індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ), зімни якого вказують на співвідношення компонентів мікрофагально-макрофагальної системи; індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів (ІСЛМ), який відображає взаємодію афекторної та ефекторної ланок імунних процесів; індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ), що орієнтовно відображає взаємодію процесів гіперчутливості негайного й уповільненого типів [9].

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням програмних пакетів Excel 2000, Statistica 6.0. Рівень значимості відмінностей між показниками в групах оцінювався із застосуванням критерію Уїлкоксона. Достовірними вважались відмінності при критичному рівні значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження тенденцій змін ІГІ показали, що по мірі посилення клінічної тяжкості ХВН визначались певні зміни означених показників. Результати обчислень інтегральних гематологічних індексів для хворих кожної групи наведені у таблиці.

Значне підвищення ЛІІ при посиленні клінічної тяжкості ХВН ($p < 0,01$) свідчить про зростання рівня ЕІ при прогресуванні трофічних розладів. Максимальні значен-

Таблиця
Інтегральні гематологічні індекси у хворих в залежності від тяжкості ХВН

Показник	Ступінь ХВН		
	I (n=17)	II (n=45)	III (n=24)
ЛІІ	0,28 (0,26;0,41)	0,53 (0,44;0,76)	0,88 (0,52;1,21)
ЛІ	0,69 (0,56;0,84)	0,51 (0,41;0,66)	0,35 (0,27;0,42)
ІЗЛ	1,38 (1,17;1,63)	1,70 (1,38;2,22)	2,64 (2,08;3,34)
ЛІГ	6,03 (5,00;6,96)	4,70 (3,77;6,27)	2,79 (2,51;3,85)
ІСНЛ	1,44 (1,21;1,87)	2,00 (1,57;2,46)	2,89 (2,51;3,82)
ІСНМ	6,88 (5,60;8,17)	11,00 (7,71;16,25)	12,4 (8,15;21,42)
ІСЛМ	4,67 (3,63;5,42)	5,67 (4,38;7,40)	4,17 (3,10;5,77)
ІСЛЕ	8,75 (8,25;12,00)	15,50 (8,67;26,00)	9,50 (6,91;20,50)

ня цього показника визначені у 12 (50%) хворих з III ступенем ХВН при трофічних виразках у фазі ексудації та прогресуючим целюлітом гомілок, що дає підстави для проведення цим хворим детоксикаційної терапії.

Зниження показника ЛІ виявилось статистично значимим ($p < 0,0001$) при порівнянні його значень у хворих з II та III ступенем ХВН, що дозволяє вважати однією з причин розвитку тяжких трофічних порушень є виникнення аутоімунної агресії та пригнічення функціональної активності лімфоцитів [3].

Підвищення ІЗЛ було статистично значимим ($p < 0,001$) у хворих з III ступенем ХВН, що може свідчити про наявність активного запалення у хворих з целюлітом та венозними трофічними виразками. Відзначене достовірне зменшення ЛІГ ($p < 0,001$) та підвищення ІСНЛ ($p < 0,001$) у хворих з III ступенем ХВН свідчать, що інфекційний фактор є одним з чинників розвитку целюліту та венозних трофічних виразок та про зростання ролі неспецифічного захисту при розвитку тяжких трофічних порушень. Ці зміни доводять необхідність проведення хворим з тяжкими трофічними порушеннями протизапальної терапії.

Тенденція до підвищення ІСНМ по мірі зростання тяжкості ХВН була статистично не достовірною, а зміни ІСЛМ були різноспрямованими, що підтверджує літературні дані про провідну роль активації нейтрофільних гранулоцитів та їх затримку у мікроциркуляторному руслі нижніх кінцівок [11] поряд з інфільтрацією моноцитами венозної стінки при ХВН [13]. Також це може бути пояснено зниженням активності моноцитів при ХВН [14].

Значення показників ІСЛЕ достовірно не відрізнялись при I та III ступенях ХВН, але їх відмінності були достовірними при II ступені ($p < 0,05$), можливо, внаслідок сенсibilізації організму при розвитку трофічних порушень у хворих з II ступенем ХВН, вплив яких зменшується при завершенні розвитку целюліту та венозних трофічних виразок, що дає підстави для визнання необхідним призначення десенсibilізуючої терапії вже при наявності мінімальних трофічних розладів.

Таким чином, отримані дані свідчать про підвищення рівня ЕІ при зростанні тяжкості ХВН. Це дає підстави розглядати ХВН як самостійний патологічний стан, розвиток якого супроводжується каскадом змін не тільки на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях, а й має характерні системні прояви у клітинній ланці імунітету. Тому використання ІП дозволяє диференціювати лікувальну тактику не тільки в залежності від клінічної тяжкості трофічних порушень, а й у залежності від стану імунореактивності хворого.

Аналіз показників ІП при ХВН дозволив визначити, що їх відмінності були статистично значимими при зростанні клінічної тяжкості для ІЛГ, ІСНЛ та ЛПІ, це дає можливість використовувати ці показники для оцінки ефективності лікування хворих з означеною патологією, що особливо актуально, оскільки клінічний регрес трофічних розладів є досить повільним.

Висновки

1. При ХВН зміни популяційного складу крові є ознаками прогресування ЕІ по мірі зростання клінічної тяжкості захворювання.

2. Визначення та моніторинг ЕІ за ІП дозволяє визначати потребу у лікувальних заходах, прогнозувати та контролювати ефективність лікування хворих на ХВН.

3. Найбільш інформативними та специфічними при ХВН є зміни показників ІЛГ, ІСНЛ та ЛПІ, що дає підстави для їх використання в оцінці результатів лікувальних заходів.

4. Подальші дослідження ЕІ дозволять оптимізувати лікувальну тактику та розробити способи попередження розвитку ендотоксикозу внаслідок ХВН.

Список літератури

1. Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В., Ничик А.З., Ничик Н.А. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму. Метод. рекомендації. – Київ, 1988. – 31 с.
2. Білозерська-Сміян С.І. Синдром інтоксикації і його вплив на стан імунної реактивності, процеси перекисного окислення ліпідів, дегенерацію хряща і ультраструктуру лімфоцитів крові // Вісн. наук. досліджень. – 1995. – № 5. – С. 64–66.
3. Василюк М.Д. Хирургическое лечение посттромбофлебитического синдрома нижних конечностей при изъязвлении и индурации тканей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Киев, 1984. – 40 с.
4. Верник С.Д. Применение лейкоцитарного индекса интоксикации для оценки эффективности лечения инфильтратов // Хирургия. – 1979. – № 9. – С. 84–87.
5. Мустафина Ж.Г., Краморенко Ю.С., Кобцева В.Ю. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 5. – С. 47–49.
6. Основы клинической флебологии / Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко, проф. Ю.М. Стойко, проф. М.И. Лыткина. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 312 с.
7. Петросян Э.А., Горбов Л.В., Петросян Н.Э. Методика определения степени погрешности индексов лейкоформулы в клинической практике // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – № 1. – С. 47–50.
8. Трянкина С.А., Колобова О.И., Варшавский Б.Я. Роль перекисного окисления в патогенезе варикозного расширения вен // Клин. лаб. диагностика. – 2003. – № 6. – С. 19–20.
9. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И. Использование интегральных гематологических индексов для оценки степени аутоинтоксикации организма при осложненной гестозом беременности // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – № 12. – С. 35–37.
10. Coleridge Smith P. Neutrophil activation and mediators of inflammation in chronic venous insufficiency // J. Vasc. Res. – 1999. – Vol. 36 (suppl 1). – P. 24–36.
11. Guimaraes P., Puech-Leao P., Netto B. et al. Variations in the white blood count, tromboxane B2 levels and hematocrit in chronic venous hypertension // Rev. Paul Med. – 1998. – Vol. 116. – P. 1721–1726.
12. Korthius R., Carden D., Granger D. Cellular dysfunction induced ischemia/reperfusion: role of reactiveoxygen metabolites and granulocytes // Biological consequences of oxydative stress: implications for cardiovascular disease and carcinogenesis. – New York: Oxford university press, 1992. – P. 50–77.
13. Ono T., Bergan J., Schmid-Schunbein G., Takase S. Monocyte infiltration into venous valves // J. Vasc. Surg. – 1998. – Vol. 28. – P. 158–166.
14. Pappas P., Teehan E., Fallek S. Diminished mononuclear cell function is associated with chronic venous insufficiency // Vasc. Surg. – 1995. – Vol. 22. – P. 580–586.

Интегральные гематологические индексы как критерий оценки эндогенной интоксикации у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей

Д.И. Дзевицкий

РЕЗЮМЕ. На основании анализа интегральных индексов, вычисленных по гематологическим показателям периферической крови 86 больных с ХВН определено прогрессирование эндогенной интоксикации по мере нарастания клинической тяжести заболевания, в оценке которой наиболее информативными и специфическими являются лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс, индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу. Использование интегральных гематологических индексов позволяет дифференцировать подходы к адекватному назначению мероприятий консервативной терапии больным с ХВН.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, интегральные гематологические индексы.

Integral hematological indexes as criteria of an estimation endogen intoxications for patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs

D.I. Dzevitsky

SUMMARY. On the basis of the analysis integral indexes calculated on hematological parameters of peripheral blood of 86 patients with CVI progressing endogen intoxications in process of increase of clinical degree of disease severity in which estimation the most informative and specific are lymphocytal-granulocytal index, an index of a ratio neutrophiles and lymphocytes, an intoxication leukocyte index of an Kalf-Kaliph is certain. Use integrated hematological indexes allows to differentiate approaches to adequate assignment of actions of conservative therapy of patients with CVI.

Key words: chronic venous insufficiency of the lower limbs Integral hematological indexes.

Адреса для листування:

Дзевицкий Денис Ігоревич

Український державний НДІ

медико-соціальних проблем інвалідності

49027, м. Дніпропетровськ, пров. Радянський, 1-А

НОВИНИ

Новое исследование подтверждает связь между метаболическим синдромом и повышением сердечно-сосудистого риска.

Д-р Ароог Gami и коллеги (Колледж Медицины Клиники Mayo, Рочестер, Миннесота) выполнили мета-анализ всех исследований по метаболическому синдрому (МС), опубликованных на сегодняшний день. В электронных базах данных, тезисах конгрессов и конференций за 2003–2004 гг., путем личного контакта с экспертами авторы выявили 37 про-

спективных исследований, в которых изучалась ассоциация между МС и сердечно-сосудистой заболеваемостью/смертностью. В эти 37 исследований вошли 43 когорты и 172 573 участника. Оказалось, что относительный риск (ОР) сердечно-сосудистых событий и смерти у лиц с МС достигал 1,78. Эта связь была сильнее у женщин (ОР 2,63 против 1,98, $p=0,09$), а также при определении МС по критериям ВОЗ, а не NCEP.

В комментарии к статье д-р Michela Diamant (Медицинский Центр Университета VU, Нидерланды), тем

не менее, отмечает, что ряд вопросов остается открытым. В частности, неясно, отвечает ли МС полным критериям синдрома как такового; предсказывает ли МС риск точнее, чем его отдельные компоненты; каково обоснование для отрезных точек отдельных компонентов МС и т.д. Основное внимание следует уделять контролю отдельных компонентов МС, до сих пор контролируемых неадекватно, подчеркивает д-р Diamant.

J. Am. Coll. Cardiol. 2007; advance online publication.

УДК 616.136-073.43:612.161-053.8/.9

Возможности эхографии брюшной аорты в оценке возрастных изменений артерий эластического типа в сравнении со сфигмографией

О.В. Коркушко, В.М. Юрлов, П.М. Писковацкий, С.В. Шпак

Институт геронтологии АМН Украины, Киев

Одесский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

Изучена возрастная динамика толщины и эластичности стенки брюшной аорты по данным эхографии у 126 лиц без кардиологической патологии. Показано, что доля систолического прироста диаметра просвета брюшной аорты ($СИ_{БА}$) по чувствительности к влиянию возрастного фактора не уступает скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Чувствительность модуля упругости артерий эластического типа выше, поскольку этот показатель пропорционален квадрату СРПВ. Разработан способ оценки соответствия упругоэластичных свойств стенки аорты должным по возрасту значениям путем определения индивидуального компонента $СИ_{БА}$ с учетом частоты сердечных сокращений.

Ключевые слова:

толщина и эластичность стенки брюшной аорты, эхография, скорость распространения пульсовой волны, модуль упругости, сфигмография.

Возрастные изменения сосудистой стенки характеризуются увеличением количества соединительнотканых элементов, продуктивными и дистрофическими изменениями. Подобные процессы в литературе связывают с понятиями «артериосклероз», «возрастной фиброз», «физиосклероз» [1, 8]. Увеличение толщины и развитие ригидности сосудистой стенки с возрастом сопровождается ростом артериального давления, преимущественно систолического, повышением риска развития ишемических поражений различных органов и систем вследствие ограничения регуляторных возможностей обеспечения регионального кровообращения [1, 3].

В этой связи индивидуальная количественная оценка возрастных изменений стенки артерии существенным образом поможет врачу в определении степени тяжести сосудистого поражения, биологического возраста и жизненного потенциала в целом каждого конкретного пациента.

Имеющиеся в настоящее время сфигмографические методы оценки «сосудистого возраста» с определением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и модуля упругости (МУ) сосудистой стенки обладают достаточной точностью и информативностью, однако имеют и ряд ограничений [7]. Невозможность жестко «связать» ткани или орган с регистрирующим прибором создает ряд технических затруднений, снижающих точность исследования и предъявляющих к конструкции регистрирующих приборов особые требования. Кроме того, для расчета СРПВ, помимо максимально точного определения времени запаздывания пульсовых волн между двумя участками сосудистого русла, необходимо также учитывать и расстояние между ними. Это расстояние у человека не может быть точно определено и рассчитывается косвенным путем. Для расчета МУ по формулам Резаля или Франка, помимо СРПВ, необходимо также

учитывать коэффициент Пуассона и соотношение между внутренним и наружным диаметром участка сосудистого русла. При этом на практике пользуются рядом допущений в отношении указанных величин.

Таким образом, вышеперечисленные ограничения существенно снижают точность сфигмографического определения СРПВ и МУ.

Перспективным и доступным методом прижизненного изучения сосудистой стенки является ультразвуковое ангиосканирование [2, 6]. При этом исследователь может получить в режиме реального времени высокоточное изображение любого сосуда крупного и среднего калибра, выявить различные изменения сосудистой стенки, в том числе возрастное утолщение и снижение растяжимости – ригидность [5–7].

Поскольку в настоящее время не определены возрастные нормы данных показателей и не проведена их сравнительная оценка с СРПВ и МУ, ультразвуковое ангиосканирование не нашло должного применения в качестве способа количественной оценки процессов старения в сосудистой стенке.

Целью данной работы явилось изучение возрастной динамики толщины и растяжимости (эластичности) стенки брюшной аорты по данным эхографии, а также оценка чувствительности данных показателей к влиянию возрастного фактора в сравнении с СРПВ и МУ артерий эластического типа, определенных с помощью сфигмографических методов.

Материалы и методы исследования

Обследованы 126 лиц в возрасте от 20 до 75 лет: 41 мужчина в возрасте $35,0 \pm 11,0$ года и 85 женщин в возрасте $41,0 \pm 13,7$ года. Все исследуемые не предъявляли никаких жалоб, связанных с сердечно-сосудистой системой, артериальное давление не превышало 140/90 мм рт. ст., отсутствовали электрокардиографические и эхокардиоскопические признаки патологии сердца.

Программа исследования включала эхографию брюшной аорты (аппарат SONOACE-600, Medison Co, Ltd.) с получением М-изображения 6–9 поперечных срезов сосуда через каждые 1,5–2,0 см его длины [6]. На уровне всех 6–9 ультразвуковых срезов измеряли толщину паравертебрального фрагмента (задней) стенки брюшной аорты и ее растяжимость, показатель упругоэластичных свойств – систолический индекс [5–7, 10]:

$$СИ_{БА} = \frac{СРП_{БА}}{КДД_{БА}} \times 100\% = \frac{МСД_{БА} - КДД_{БА}}{КДД_{БА}} \times 100\%,$$

где $СИ_{БА}$ – систолический индекс на уровне брюшной аорты; $СРП_{БА}$ – систолическое расширение просвета брюшной аорты; $КДД_{БА}$ – конечно-диастолический диаметр; $МСД_{БА}$ – максимальный систолический диаметр.

В ходе работы учитывали средние значения толщины стенки аорты и $СИ_{БА}$, рассчитанные по значениям этих

показателей на уровне всех 6–9 поперечных срезов брюшной аорты. При этом их усреднение нивелирует ошибки измерения, связанные с пределом разрешающей способности сканнера.

$СИ_{БА}$ также можно определить как процент растяжения в систолу условного циркулярного волокна сосудистой стенки. Методика его определения разработана нами на основе данных В.А. Петухова [5]. Автор использовал этот показатель для оценки степени выраженности атеросклероза и определял его для бедренной артерии в «стандартной» точке – на уровне соединения глубокой вены бедра с бедренной веной. Кроме того, имеются сведения о различиях в доле систолического расширения просвета брюшной аорты у лиц с артериальной гипертензией и у лиц с нормотензией [10].

Уменьшение с возрастом значений данного показателя происходит за счет увеличения конечно-диастолического размера брюшной аорты [1, 3, 10], а также за счет уменьшения систолического расширения. При этом уменьшение последнего показателя происходит за счет возрастного снижения растяжимости (эластичности) сосудистой стенки, а также за счет уменьшения с возрастом ударного объема [3].

Для уточнения возможной взаимосвязи параметров гемодинамики с $СИ_{БА}$ 42 исследуемым различных возрастов, отобранных случайным отбором, была проведена эхокардиография с расчетом ударного объема по Teichholz и определением частоты сердечных сокращений (ЧСС) [9].

Чувствительность $СИ_{БА}$ к влиянию возрастного фактора сравнивали с таковой для скорости распространения пульсовой волны и модуля упругости артерий эластического типа. При этом данные о возрастной динамике последних двух показателей были получены нами ранее [3].

При изучении взаимосвязи показателей эхографии брюшной аорты и возраста использован непараметрический корреляционный анализ Спирмена, поскольку выборочное распределение этих показателей не соответствовало нормальному закону Гаусса. Значимость коэффициентов корреляции оценивали с помощью статистики Стьюдента. В работе использован также графический тренд-анализ [4].

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведения корреляционного анализа Спирмена оказалось, что с возрастом в большей степени коррелирует $СИ_{БА}$ ($\rho = -0,769$, $p \rightarrow 0$) – по сравнению с толщиной сосудистой стенки ($\rho = +0,533$, $p \rightarrow 0$). Таким образом, для оценки возрастных изменений стенки аорты в большей степени подходит именно показатель ее растяжимости – $СИ_{БА}$.

Прежде чем изучить возрастную динамику $СИ_{БА}$, мы задались следующим вопросом: взаимосвязан ли данный показатель с толщиной стенки брюшной аорты? Иными словами, при расчете возрастных норм эластичности по

СИ_{БА} следует ли учитывать толщину? Ведь отсутствие клинически выраженной патологии сердечно-сосудистой системы еще не означает отсутствие доклинических изменений в сосудистой стенке, в том числе и ее утолщения и снижения эластичности.

По данным А.Р. Зубарева [2], толщина стенки брюшной аорты не должна превышать 3 мм. Данный норматив, однако, не учитывает влияние естественных процессов старения сосудистой стенки, когда развитие возрастного фиброфиброза приводит к ее утолщению [1, 3]. Для определения возрастных норм толщины стенки аорты нами проведен регрессионный анализ ее взаимосвязи с возрастом (рис. 1).

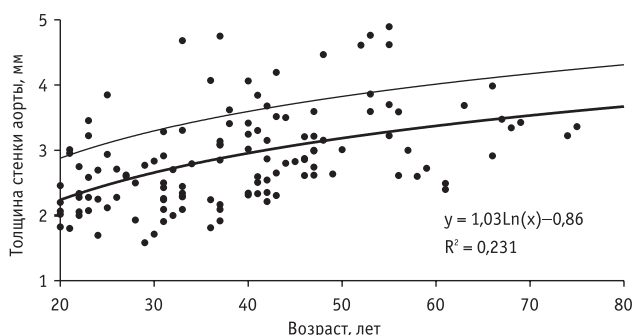


Рис. 1. Взаимосвязь толщины стенки брюшной аорты с возрастом у обследованных лиц. (Стандартная ошибка предсказания составила 0,64 мм и отображена верхней кривой)

Как следует из рис. 1, у обследованных нами лиц довольно часто выявлялось утолщение сосудистой стенки, не сопровождающееся развитием манифестной кардиологической патологии.

Исходя из теории статистики, вариантами нормативных кривых толщины стенки аорты могут быть кривые возрастных средних данного показателя или их параллели, смещенные выше или ниже на 1 или 2 стандартной ошибки предсказания (σ). В большей степени с данными А.Р. Зубарева согласуется кривая возрастных средних и ее параллель, смещенная на 1 σ выше (см. рис. 1). В связи с этим изучение взаимосвязи СИ_{БА} с возрастом нами проведено на фоне следующих градаций толщины стенки аорты (рис. 2):

- 1) ниже возрастного среднего ($n=73$);
- 2) выше возрастного среднего, но не более чем на 1 стандартную ошибку предсказания ($n=35$);
- 3) выше возрастного среднего на ≥ 1 стандартную ошибку предсказания (0,64 мм), $n=18$.

Как видим из рис. 2, толщина стенки аорты существенным образом определяет ее растяжимость и должна учитываться при расчете оптимальных значений эластичности. Утолщение сосудистой стенки (как менее, так и более 1 стандартной ошибки предсказания) сопровождалось одинаковым снижением ее растяжимости. При этом указанная закономерность постепенно усиливалась с возрастом. Поэтому кривой возрастных норм толщины стенки брюшной аорты следует считать кривую именно

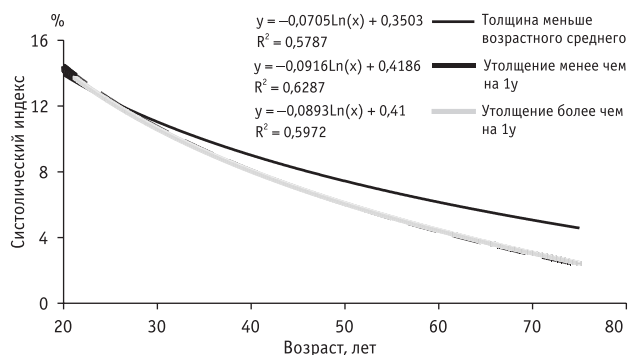


Рис. 2. Взаимосвязь систолического индекса с возрастом при разной толщине стенки брюшной аорты

возрастных средних, описываемую уравнением на рис. 1. Таким образом, в 20 лет верхний предел оптимальной толщины стенки аорты равен 2,24 мм, в 30 – 2,66 мм, в 40 – 2,95 мм, к 50 годам – 3,18 мм, к 60 – 3,37 мм, к 70 – 3,53 мм и к 80 годам – 3,67 мм.

В табл. 1 представлены значения СИ_{БА} у лиц с оптимальной толщиной стенки аорты, а также СРПВ и МУ артерий эластического типа в различные возрастные периоды.

Как видим из табл. 1, все показатели эластичности сосудистой стенки в достаточной степени чувствительны к действию возрастного фактора. Сравнительная характеристика их чувствительности представлена на рис. 3.

Таблица 1
Показатели эластичности артерий эластического типа в различные возрастные периоды ($M \pm m$)

Возраст, лет	СИ _{БА} , %	Сэ, м/с	Еэ, дин/см ²
20–29	12,9±0,6	6,32±0,34	5397±620,2
30–39	10,3±0,6	7,05±0,25	6716±650,4
40–49	8,3±0,4	7,70±0,19	8012±720,2
50–59	7,1±0,7	8,40±0,22	9535±750,0
60–69	5,6±0,4	9,00±0,20	10940±980,0
70–79	4,6±1,6	10,50±0,25	11489±1040,2

Как видно на рис. 3, чувствительность СИ_{БА} выше СРПВ в возрасте 30–70 лет, а к 70–79 годам выраженность изменений этих двух показателей примерно одинакова. Поскольку МУ артерий эластического типа является расчетной величиной и пропорционален квадрату СРПВ [7], его динамика с возрастом выражена в наибольшей степени.

Индивидуальную оценку интенсивности процессов старения сосудистой стенки мы предлагаем производить по следующему алгоритму:

1. Рассчитывают должные по возрасту значения СИ_{БА} по формуле на рис. 1: СИ_{БА(должн)}(%) = $-7,05 \cdot \text{Ln}(\text{возраст}) + 35,03$, где Ln (возраст) – натуральный логарифм из возраста.

2. Определяют разницу между фактическим и должным по возрасту значением СИ_{БА}.

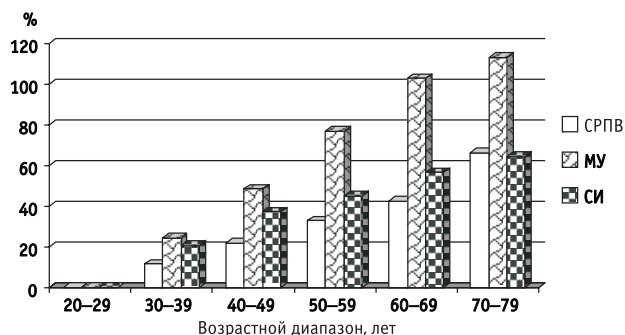


Рис. 3. Сравнительная оценка чувствительности различных показателей эластичности сосудистой стенки к влиянию возрастного фактора. (По оси ординат – доля изменений показателей от их значений в группе обследованных лиц в возрасте 20–29 лет)

3. Соотносят полученную разницу со стандартной ошибкой предсказания ($\sigma=2,15\%$), т.е. определяют нормализованное отклонение фактических значений $СИ_{БА}$ от должных: $dСИ_{БА} = (СИ_{БА(факт)} - СИ_{БА(долж)}) / 2,15\%$.

Таким образом, $dСИ_{БА}$ представляет собой индивидуальный компонент общей растяжимости сосудистой стенки. Если $dСИ_{БА} \geq 1$, констатируют замедленное развитие ригидности стенки аорты с возрастом (замедленное старение). При значениях $dСИ_{БА}$ от -1 до 1 – соответствие эластичности стенки аорты должному возрастному диапазону, а при $dСИ_{БА} \leq -1$ – ригидность стенки аорты, превышающую возрастную норму (ускоренное старение).

Снижение эластичности крупных артериальных стволов, в частности аорты, в результате развития склеротических изменений и уменьшения количества гладкомышечных элементов в сосудистой стенке является основной причиной возрастного повышения артериального давления (АД), в первую очередь систолического. Вместе с тем, как показывают исследования, несмотря на постепенное уменьшение эластичности крупных артериальных сосудов с возрастом и повышение общего периферического сосудистого сопротивления, не происходит резкого роста АД (табл. 2). Этому способствует включение ряда приспособительных механизмов [3].

Во-первых, имеет значение увеличение вместимости аортального эластического резервуара [1, 3, 7, 10], что

компенсирует потерю его прессорных эластичных свойств. Однако такой механизм по своей сути является пассивным и связан с изменениями сосудистой стенки с возрастом и длительным воздействием на нее сердечного выброса. Отсутствие активной роли этого механизма отчетливо видно при рассмотрении динамики АД под влиянием физической нагрузки. У лиц пожилого и старческого возраста, несмотря на меньший прирост сердечного выброса, наблюдается более высокий подъем систолического АД. Так, при выполнении максимальной нагрузки, которая для молодых людей в среднем составила $187,8 \pm 6,47$ Вт, уровень систолического АД возрос с $122 \pm 3,87$ мм рт. ст. до $202 \pm 7,7$ мм рт. ст., в то же время у лиц пожилого возраста величина максимальной нагрузки была в 2 раза меньше ($99,2 \pm 3,52$ Вт), а систолическое АД повысилось с $129 \pm 3,41$ мм рт. ст. до $197 \pm 3,07$ мм рт. ст. При этом у молодых сердечный выброс увеличился в сравнении с исходной величиной более чем в 3 раза, а у пожилых – в 1,5 раза.

Кроме того, наблюдаемое с возрастом снижение сердечного выброса в определенной степени препятствует резкому повышению АД при значительной потере эластичности крупных артериальных сосудов. Можно полагать, что наблюдаемое снижение сердечного выброса у пожилых и старых людей представляет собой активную реакцию приспособления системы кровообращения к изменившимся условиям, характеризующимся повышением общего периферического сосудистого сопротивления. Все это в конечном итоге уменьшает нагрузку на сердце. Однако рассматривать только с этих позиций уменьшение сердечного выброса нельзя. Несомненно, основной причиной является снижение общего метаболизма, так как в настоящее время является общепризнанным, что уровень сердечного выброса в основном и определяется этим фактором.

Заключительным этапом данного исследования явилось изучение взаимосвязи $СИ_{БА}$ и $dСИ_{БА}$ с параметрами гемодинамики, поскольку «идеальный» показатель эластичности сосудистой стенки не должен коррелировать с последними (табл. 3).

Таблица 2

Возрастная характеристика АД по данным тахоосциллографического исследования ($M \pm m$)

Возрастная группа, лет	АД, мм рт. ст.					
	конечное	боковое	среднее	минимальное	пульсовое	ударное
20–29	121,0 $\pm$ 1,92	110,2 $\pm$ 1,66	85,6 $\pm$ 1,35	69,4 $\pm$ 0,60	40,8 $\pm$ 1,45	10,9 $\pm$ 0,89
30–39	122,4 $\pm$ 1,82	110,8 $\pm$ 1,80	89,2 $\pm$ 1,04	74,0 $\pm$ 1,09	36,8 $\pm$ 1,58	11,6 $\pm$ 0,62
40–49	127,8 $\pm$ 2,24	115,3 $\pm$ 2,41	96,2 $\pm$ 1,84	75,6 $\pm$ 1,48	39,7 $\pm$ 1,70	12,4 $\pm$ 0,76
50–59	131,4 $\pm$ 1,92	119,3 $\pm$ 1,78	99,8 $\pm$ 1,36	78,0 $\pm$ 0,71	41,4 $\pm$ 1,63	11,6 $\pm$ 1,17
60–69	133,6 $\pm$ 2,60	120,2 $\pm$ 2,41	97,0 $\pm$ 1,76	76,0 $\pm$ 1,11	45,2 $\pm$ 2,51	13,4 $\pm$ 0,89
70–79	145,2 $\pm$ 2,16	128,2 $\pm$ 2,72	101,4 $\pm$ 1,34	76,2 $\pm$ 1,32	51,7 $\pm$ 2,90	17,0 $\pm$ 1,04
80–89	147,7 $\pm$ 3,00	129,5 $\pm$ 3,27	103,8 $\pm$ 2,06	74,0 $\pm$ 1,60	55,4 $\pm$ 3,05	17,7 $\pm$ 1,50

Таблица 3
Корреляция эхографических показателей растяжимости
стенки брюшной аорты с ударным объемом сердца и ЧСС

Показатель эластичности стенки брюшной аорты	Параметр гемодинамики	
	ЧСС	Ударный объем по Teichholz
СИ _{БА}	-0,200, $p < 0,20$	-0,147, $p < 0,35$
dСИ _{БА}	-0,437, $p < 0,004$	-0,068, $p < 0,67$

Исходя из табл. 3, ударный объем сердца, определенный методом Teichholz, недостоверно коррелировал с показателями эластичности стенки брюшной аорты. Учитывая недостатки методики Teichholz [9], для полного исключения данной взаимосвязи необходимо использовать более совершенные способы определения ударного объема сердца.

ЧСС, напротив, показала заметную обратную корреляционную взаимосвязь с dСИ_{БА}, проигнорировать которую уже нельзя. Характерно, что значение ЧСС 71 в 1 мин оказалось граничным, поскольку разделяло выборку обследованных лиц на две подвыборки, которые наиболее достоверно отличались значениями dСИ_{БА} ($p < 0,002$): при ЧСС ≤ 70 dСИ_{БА} = $0,347 \pm 1,17$, а при ЧСС ≥ 71 – $-0,734 \pm 0,843$.

Таким образом, ЧСС нужно также учитывать при анализе результатов определения dСИ_{БА}. Данную взаимосвязь, вероятно, можно объяснить наличием определенных конституциональных особенностей вегетативной регуляции ЧСС, связанных также с интенсивностью возрастного развития ригидности сосудистой стенки.

В заключение приведем результаты факторного анализа структуры связей СИ_{БА} (рис. 4):

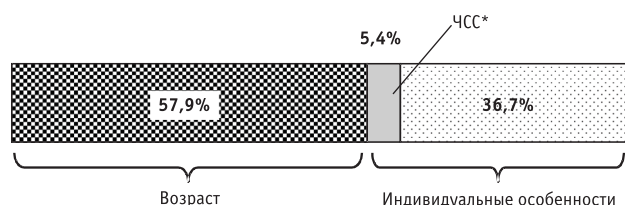


Рис. 4. Вклад различных факторов в общую дисперсию систолического индекса (100%). (* вклад ЧСС в дисперсию dСИ_{БА} возрастает до 12,9% и становится достоверным)

Из рис. 4 видно, что в наибольшей степени дисперсия общей растяжимости стенки брюшной аорты (СИ_{БА}) определяется взаимосвязью с возрастом, характеризующейся СИ_{БА} (должн.). Индивидуальный компонент общей растяжимости (dСИ_{БА}) по силе взаимосвязи существенно уступает возрасту.

Выводы

1. Эхография брюшной аорты является информативным и практически легко осуществимым методом оценки возрастных изменений сосудистой стенки – утолщения и снижения упругоэластичных свойств.

2. Развитие возрастных изменений стенки аорты достаточно информативно характеризует показатель ее растяжимости – доля систолического прироста диаметра просвета брюшной аорты (СИ_{БА}). Нами определены должные величины СИ_{БА} для каждого возраста с учетом толщины сосудистой стенки.

3. Показатель растяжимости стенки брюшной аорты по чувствительности к влиянию возрастного фактора не уступает скорости распространения пульсовой волны. Чувствительность модуля упругости артерий эластического типа выше, поскольку он пропорционален квадрату скорости распространения пульсовой волны.

4. Нами разработан способ оценки соответствия упругоэластичных свойств сосудистой стенки должным по возрасту значениям путём определения индивидуального компонента общей растяжимости стенки брюшной аорты – dСИ_{БА}. Значение данного показателя в диапазоне ≤ 1 свидетельствует об ускоренном развитии ригидности стенки аорты, а при dСИ_{БА} ≥ 1 констатируют замедленное (оптимальное) прогрессирование с возрастом ригидности сосудистой стенки.

5. При анализе результатов определения dСИ_{БА} нужно также учитывать ЧСС, поскольку между этими показателями выявлена значимая корреляция.

Список литературы

- Бисярина В.П., Яковлев В.М., Куksa П.Я. Артериальные сосуды и возраст. – М.: Медицина, 1986. – 224 с.
- Зубарев А.Р., Григорян Р.А. Ультразвуковое ангиосканирование. – М.: Медицина, 1990. – 176 с.
- Коркушко О.В. Сердечно-сосудистая система и возраст (клинико-физиологические аспекты). – М.: Медицина, 1983. – 176 с.
- Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2001. – 408 с.
- Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром (диагностика и принципы лечения): Пособие для врачей / Под ред. В.С. Савельева. – М.: ВЕДИ, 2003. – 88 с.
- Писковацкий П.М., Шпак С.В. Спосіб ультразвукової діагностики уражень черевної аорти. – Патент України № 63154 А (11).
- Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. – М.: Медицина, 1974. – 311 с.
- Сердечно-сосудистые заболевания у пожилых / Под ред. Т. Стассера. – Женева: ВОЗ, 1988. – 217 с.
- Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М., 1993. – 347 с.
- Safar M.E. Arteries in clinical hypertension. – Department of Internal Medicine and INSERM (U 337). – Broussels Hospital, 1994. – 97 p.

Можливості ехографії черевної аорти в оцінці вікових змін артерій еластичного типу у порівнянні зі сфігмографією

О.В. Коркушко, В.М. Юрлов, П.М. Писковацький, С.В. Шпак

РЕЗЮМЕ. Вивчено вікову динаміку товщини й еластичності стінки черевної аорти за даними ехографії у 126 осіб без кардіологічної патології. Встановлено, що частка систолічного приросту діаметра просвіту черевної аорти (CI_{BA}) за чутливістю до впливу вікового фактора не поступається швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ). Чутливість модуля пружності артерій еластичного типу вища, оскільки цей показник пропорційний квадрату ШППХ. Розроблено спосіб оцінки відповідності пружноеластичних властивостей стінки аорти належним за віком значенням шляхом визначення індивідуального компонента CI_{BA} з урахуванням частоти серцевих скорочень.

Ключові слова: товщина та еластичність стінки черевної аорти, ехографія, швидкість поширення пульсової хвилі, модуль пружності, сфігмографія.

Opportunities of echography of the abdominal aorta in the estimation of age changes of elastic arteries in comparison with sphygmography

O.V. Korkushko, V.M. Yurlov, P.M. Piskovatsky, S.V. Shpack

SUMMARY. Age dynamics of thickness and elasticity of the abdominal aorta's wall on the data echography at 126 persons without cardiological pathologies is investigated. It is shown, that the share of systolic gain of diameter of the abdominal aorta's gleam (SI_{AA}) on sensitivity influence of the age factor does not concede speed of running of pulse wave (SRPW). Sensitivity of the elasticity module of elastic arteries is higher, as it is proportional to square SRPW. The way of an estimation of conformity elastic properties of the abdominal aorta's wall to due values on age is developed by definition of individual component SI_{AA} in view of heart rate.

Key words: thickness and an elasticity of the abdominal aorta's wall, echography, speed of running of pulse wave, elasticity module, sphygmography.

Адрес для переписки:

Сергей Васильевич Шпак
68000, Одесская обл., г. Ильичевск,
ул. Гайдара, 12, кв. 10

НОВИНИ

У женщин с фибрилляцией предсердий риск инсульта выше, чем у пациентов-мужчин.

Д-р Nikolaos Dardas и коллеги (Афинский Университет, Греция) проанализировали данные 5333 участников исследования Euro Heart Survey. Из них 42% составляли женщины. Как правило, женщины были старше, чем мужчины (средний возраст 70 лет против 64 лет, соответственно), и чаще имели сопутствующую патологию. У женщин чаще встречались такие факторы риска

инсульта, как гипертония (69% против 60%, сахарный диабет (21% против 16%), инсульт в анамнезе (7% против 5%). Кроме того, у женщин чаще встречалась сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией.

За первый год наблюдения инсульт развился у 2,2% женщин и 1,2% мужчин, несмотря на то, что антикоагулянты назначались 65% как мужчин, так и женщин. После поправки на факторы сердечно-сосудистого риска, вероятность развития инсульта у женщин оставалась достоверно

выше, чем у мужчин: отношение шансов 1,83. Это различие было в основном обусловлено избыточным числом инсультов у женщин, не получавших антикоагулянты, с как минимум одним фактором риска инсульта, с контролем сердечного ритма, по сравнению с мужчинами с аналогичным профилем факторов риска и лечением: 5,0% против 1,2%. В этой подгруппе женщин основным фактором риска инсульта была гипертония.

J. Am. Coll. Cardiol. 2007; advance online publication.

УДК 616.005.5-542.69-02

Вплив форсованого лаважу артерій нижньої кінцівки на колатеральний кровообіг (експериментальне дослідження)

В.О. Шапринський, С.В. Сандер, Г.І. Степанюк, С.В. Сергєєв*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова*

РЕЗЮМЕ

Досліджено дію форсованого лаважу на судинну систему в умовах блокади магістральної артерії кінцівки. Дослідження проведено на моделі гострої ішемії за принципом Пирогова з подальшим введенням 5 мл фізіологічного розчину натрію хлориду з гепарином (1–2 мл/с). При цьому об'ємна швидкість плин крові в глибокій артерії стегна збільшувалась у 1,5 разу, периферичний опір зменшувався у 2 рази. Тиск у стегновій артерії зростає в середньому на 45%, у стегновій вені – на 24%. При гістологічному дослідженні просвіт дрібних судин був майже вільним від клітинних агрегатів і згортків крові.

Отже, під впливом форсованого лаважу зростає градієнт тиску, що сприяє розкриттю колатералей і підвищенню тиску на артеріальному кінці капіляра.

Ключові слова:

ішемія нижніх кінцівок, колатеральний кровотік, внутрішньоартеріальна інфузія.

Згідно із сучасними уявленнями до основних напрямків лікування хронічних оклюзивних захворювань нижніх кінцівок (ХОЗАНК) відносять покращання мікроциркуляції та стимуляцію розвитку колатералей [1–3].

Останніми роками в різних галузях хірургії широко впроваджують мініінвазивні втручання. Серед методів, що починають успішно конкурувати із шунтувальними операціями, тромбінтимектомією, хірургічною симпатектомією, чільне місце займають внутрішньоартеріальна інфузійна фармакотерапія та регіонарний тромболізис [4–6, 9, 10].

Проте практично всі автори наголошують лише на ефекті створення високої концентрації лікарських засобів у зоні патологічного вогнища і при рівномірному повільному введенні зі швидкістю менше 0,1 мл/с досягають лише фармакологічного ефекту (ефект першого проходження). При цьому введені ліки розповсюджуються переважно в ділянці стегна і деблокада артеріального і мікроциркуляторного русла нижче рівня оклюзії відбувається неефективно. Крім того, за відносно нетривалий

пріміжок часу об'єм циркулюючої крові збільшується приблизно на 10%, що може мати негативне значення для пацієнтів із серцевою недостатністю, яку часто діагностують у хворих з хронічною ішемією нижніх кінцівок.

Мета роботи – дослідити дію форсованого лаважу на судинну систему і можливості його для покращання кровообігу кінцівки в умовах блокади магістральної артерії.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження були проведені на 12 статевозрілих безпородних котах, у яких створювали модель гострої ішемії за принципом М.І. Пирогова [8]. Під наркозом (кетамін у дозі 30 мг/кг внутрішньочеревенно) виділяли стегнові артерії з обох боків. Справа на стегнову артерію нижче рівня відходження глибокої артерії стегна накладали лігатуру. Рани на обох стегнах ушивали. На внутрішній поверхні обох гомілок вирізували шкірно-фасціальні клапти розмірами 2×2 см. Через «вікно», що утворилось, в динаміці візуально оцінювали стан тканин. За 2 год після

перев'язування стегнових артерій проводили забір матеріалу для гістологічного дослідження. В стegovу артерію справа і зліва вводили по 5 мл барвника (зелена туш, розчинена фізіологічним розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:1).

У стegovу артерію справа вводили два катетери: перший – вище рівня блоку в ретроградному напрямку, другий – нижче рівня блоку в антеградному напрямку. Через перший катетер проводили форсоване (зі швидкістю 1–2 мл/с) введення 5 мл фізіологічного розчину натрію хлориду з гепарином (50 ОД/мл). Другий катетер застосовували для визначення периферичного опору. Також катетеризували стegovу вену і визначали у ній венозний тиск.

Швидкість плинку крові визначали за допомогою флоуметра Transonic® Animal Research Flowmeters T-106 Series з периваскулярним датчиком Transonic® Flowprobe # I RB1854, який фіксували на глибокій артерії стегна.

Гістологічні дослідження проводили за загальноприйнятою методикою. Фіксацію здійснювали у 10% розчині нейтрального формаліну, забарвлення – гематоксиліном та еозином. Гістологічне дослідження та фотографування проводили на мікроскопі Laborlux S (Leitz) при збільшеннях: 10/0,25×10 та 40/0,65×10.

Результати дослідження та їх обговорення

Через 2 год після накладання лігатури на стegovу артерію (справа) у шкірно-фасціальному «вікні» м'язи виглядали тьманими і «сухими», вени – тоненькими, контактна кровоточивість не виникала. Зліва спостерігали блискучі м'язи, добре наповнені кров'ю судини і добру контактну кровоточивість. Під час гістологічного дослідження (рис. 1) встановлено, що в умовах блоку магістрального кровотоку і гострої ішемії в дрібних судинах і мікроциркуляторному руслі виникав стаз крові, розвивався сладж-синдром, створювались умови для появи тромбоцитарно-фібринозних згортків.

Зліва вже під час введення барвника спостерігали добре забарвлення тканин у ділянці рани стегна і (мен-

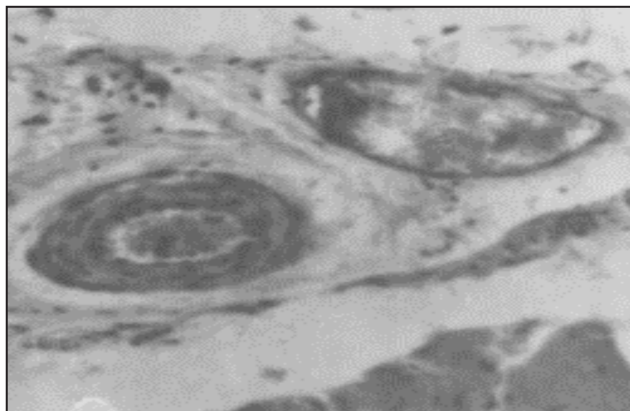


Рис. 1. Фрагмент м'язів гомілки в умовах гострої ішемії. Просвіт дрібних артерій практично повністю перекритий клітинами крові. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400

шою мірою) – у ділянці рани гомілки. Справа на стегні забарвлення тканин було незначним, на гомілці – відсутнім.

Під час проведення флоуметрії в ділянці глибокої артерії стегна спостерігали значне збільшення кровотоку під впливом форсованого лаважу. До початку форсованого введення інфузату об'ємна швидкість плинку крові знаходилась на рівні 20 мл/хв (рис. 2).

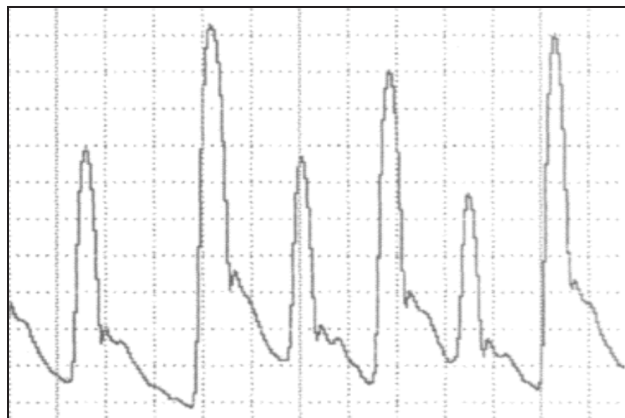


Рис. 2. Графік ультразвукової флоуметрії глибокої артерії стегна кішки до початку проведення форсованого лаважу судинної системи задньої кінцівки

Під впливом форсованого введення інфузату об'ємна швидкість плинку крові збільшувалась у 1,5 разу (рис. 3). Під впливом форсованого введення рідини відбувалось

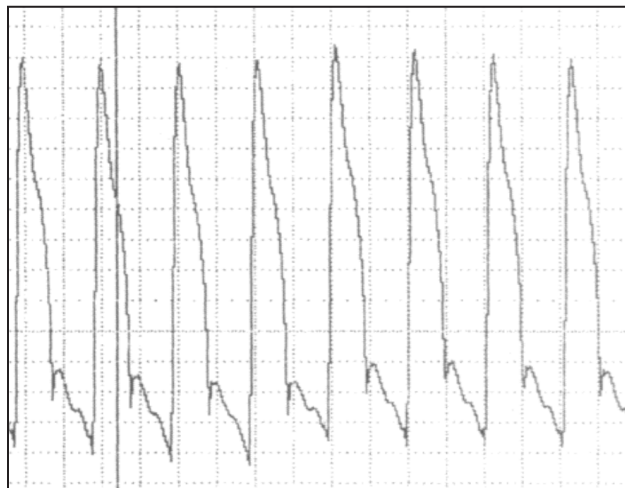


Рис. 3. Графік ультразвукової флоуметрії глибокої артерії стегна кішки під час форсованого введення інфузату в судинні системи задньої кінцівки

значне зменшення периферичного судинного опору. Через 2 год після початку дослідження (перед початком проведення лаважу) периферичний опір становив $(3,5-4,9) \cdot 10^4$ кПа·С/л. Після 3–5-разового форсованого лаважу судинної системи через перший катетер периферичний опір зменшувався майже у два рази і становив $(1,7-2,6) \cdot 10^4$ кПа·С/л.

Під час введення фізіологічного розчину натрію хлориду відзначали також підвищення тиску в дистальній (нижче блоку) частині стегнової артерії і стегновій вені. В артерії тиск підвищувався з 17–22 мм рт. ст. до 23–31 мм рт. ст., у вені – з 23–35 см вод. ст. до 30–42 см вод. ст.

Покращання макрогемодинаміки сприяло посиленню кровообігу в дрібних судинах і мікроциркуляторному руслі. Під час гістологічного дослідження м'язів через 2 год після початку форсованого лаважу судинної системи задньої кінцівки (рис. 4) виявлено, що більша частина просвіту дрібних судин вільна від клітинних агрегатів і згортків крові.

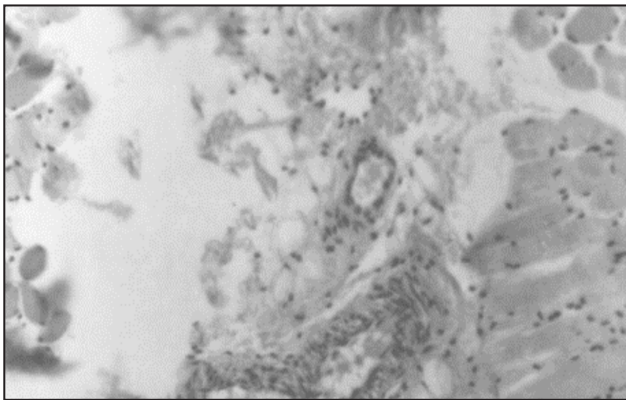


Рис. 4. Фрагмент м'язів гомілки в умовах проведення форсованого лаважу. Просвіт дрібних артерій практично вільний від згортків і агрегатів клітин крові. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$

В умовах гострої ішемії значно значно погіршується як магістральний, так і колатеральний кровообіг, зростає периферичний опір. Плин крові через магістральні артерії погіршується безпосередньо внаслідок їх блокади. Погіршення колатерального кровообігу виникає на ґрунті одночасного рефлекторного спазму бічних артерій [7] і спричинює стаз крові і сладж-синдром.

В умовах блоку магістрального кровотоку фізіологічний розчин натрію хлориду, який вводили через перший (орієнтований у висхідному напрямку, проти плин крові) катетер, потрапляв у систему глибокої артерії стегна, внаслідок чого значно збільшувалася локальна швидкість плин крові та помітно покращувався кровообіг у задній кінцівці в умовах гострої ішемії. Стаз крові, сладж-синдром, тромбоцитарно-фібринозні згортки зникали, були «розмиті» збільшеним потоком крові. Це в свою чергу сприяло деблокаді мікроциркуляторного русла.

При сегментарному блоці і добре розвинених колатералях можливий перетік крові з проксимальної (відносно блоку) частини артерії у дистальну. Але під впливом форсованого лаважу ймовірність і вираженість цього явища значно збільшуються, тому що зростає градієнт тиску. Останній, в свою чергу, сприяє розкриттю колатералей і

підвищенню тиску на артеріальному кінці капіляра, що є рушійною силою плин крові через мікроциркуляторне русло.

Висновок

Форсована інфузія артерій нижніх кінцівок в умовах ішемії забезпечує значне покращання периферичної гемодинаміки і кровопостачання тканин нижче рівня артеріального блоку шляхом деблокади мікроциркуляторного русла і розкриття колатералей.

Список літератури

1. Анджская Ю.С. Гирина М.Б., Гирин И.И. Возможности гемодилюции и фотокоррекции крови в лечении больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей // Вестн. хирургии. – 2004. – Т. 163, № 6. – С. 43–46.
2. Венгер І.К., Гоцинський П.В., Крицький І.О. Непрямі ревааскуляризуючі операції в лікуванні критичної ішемії нижніх кінцівок // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 2. – С. 32–36.
3. Кошкин В.М. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей: недостатки и перспективы лечения // Клин. фармакология и терапия. – 2005. – № 4. – С. 72–75.
4. Криса В.М. Малоінвазивні методи лікування облітеруючих захворювань артерій кінцівок. – Івано-Франківськ: Лілея-НВ, 1998. – 255 с.
5. Савельев Ю.С. Внутриаартериальная инфузионная терапия больных с ишемическим синдромом при тромбоблитерирующих заболеваниях нижних конечностей в амбулаторных условиях // Вестн. хирургии. – 1990. – № 9. – С. 131–134.
6. Чудных С.М., Полежаев В.В. Применение постоянных полностью имплантируемых устройств при лечении критической ишемии нижних конечностей // Эндоскопическая хирургия. – 2005. – № 5. – С. 3–6.
7. Шалимов А.А., Дрюк Н.Ф. Хирургия аорты и ее магистральных ветвей. – К.: Здоров'я, 1979. – 384 с.
8. Шалимов С.А., Радзиховський А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
9. Comparison of intracoronary vs intravenous administration of abuximab in coronary stenting / A.K. Kakkar, A. Moustapha, H.Y. Hanley et al. // Catheter Cardiovasc. Interv. – 2004. – Vol. 61, № 1. – P. 31–34.
10. Intraarterial thrombolysis of lower extremity occlusions: a prospective, randomized comparison of forced periodic infusion and conventional slow continuous infusion / K. Kandapra, P.S. Chopra, J. Aruny et al. // Radiology. – 1993. – Vol. 188. – P. 861–867.

Влияние форсированного лаважа артерий нижней конечности на коллатеральное кровообращение (экспериментальное исследование)

В.А. Шапринский, С.В. Сандер, Г.И. Степанюк, С.В. Сергеев

РЕЗЮМЕ. Изучено влияние форсированного лаважа на сосудистую систему в условиях блокады магистральной артерии конечности. Исследование проведено на модели острой ишемии по принципу Пирогова с последующим введением 5 мл физиологического раствора натрия хлорида с гепарином (1–2 мл/с). При этом объемная скорость тока крови в глубокой артерии бедра возрастала в 1,5 раза, периферическое сопротивление снижалось в 2 раза. Давление в бедренной артерии возрастало в среднем на 45%, в бедренной вене – на 24%. При гистологическом исследовании просвет мелких сосудов был практически свободным от клеточных агрегатов и сгустков крови.

Таким образом, под влиянием форсированного лаважа увеличивается градиент давления, что способствует раскрытию коллатералей и повышению давления на артериальном конце капилляра.

Ключевые слова: ишемия нижних конечностей, коллатеральный кровоток, внутриартериальная инфузия.

The influence of enhanced lavage on collateral circulation in lower extremity

V.A. Shapirinskiy, S.V. Sander, G.I. Stepanyuk, S.V. Sergeev

SUMMARY. Purpose of the study is to determine influence of enhanced lavage on the vascular system in the case of blockage of main artery of extremity. Research was conducted on the model of acute ischemia with subsequent infusion (1–2 ml/s) of 5 ml normal saline with heparin. Blood flow in the deep artery of thigh increased in 1.5 times. Peripheral resistance decrease in 2 times. Pressure in a femoral artery increased on 45%, in a femoral vein – on 24%. Histological research showed that lumen of small vessels was free from cellular aggregates and blood clots.

Thus, enhanced lavage increased pressure gradient, opened collateral vessels and increased pressure in the arterial part of capillary.

Key words: ischemia of lower extremities, kollateral bloodstream, intra-arterial injection

Адреса для листування:

Сергій Володимирович Сандер

21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56

Вінницький національний медичний університет

ім. М.І. Пирогова

НОВИНИ

Уровни холестерина липопротеинов низкой плотности выше рекомендуемых у каждого четвертого пациента с инсультом или транзиторной ишемической атакой.

Среди 1040 пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) у 281 (27%) уровень ХС ЛПНП при поступлении был выше рекомендуемого NCEP-ATP III (Na-

tional Cholesterol Education Program Adult treatment Panel), в том числе у 159 (30%) из 527 больных с ранее диагностированной дислипидемией и у 71 (19%) из 370 лиц, принимающих липидснижающие препараты. Если бы гиперхолестеринемия была диагностирована вовремя, то до 93% этих больных получали бы липидснижающие препараты, комментируют д-р Eric Smith и коллеги (Massachusetts

General Hospital, Бостон). При этом у ряда пациентов удалось бы избежать инсульта и ТИА. По сравнению с пациентами с целевым уровнем ХС ЛПНП <160 мг/дл, у больных с целевыми уровнями <130 и <100 мг/дл была, соответственно, в 6,4 и 26,2 раза выше вероятность того, что фактическая концентрация ХС ЛПНП превышает рекомендуемую.

Neurology 2007;68:660-5.

УДК 618.5-06:616-005.755]-084

Профілактика тромбоемболічних ускладнень при масивних акушерських кровотечах

Г.І. Резніченко, Ю.Ф. Петраєв, С.О. Паталов, В.В. Прийменко, Н.Ю. Резніченко*Запорізька медична академія післядипломної освіти*

РЕЗЮМЕ

Оцінено ефективність застосування клексану для профілактики тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) при масивних кровотечах у породіль. Встановлено, що застосування клексану при масивних акушерських кровотечах дозволяє швидше, ніж при застосуванні інших антикоагулянтів, нормалізувати показники гемокоагуляції. Це дає підстави рекомендувати даний препарат до широкого застосування в жінок групи високого ризику щодо розвитку ТЕУ та з масивними кровотечами.

Ключові слова:

акушерські кровотечі, тромбоемболічні ускладнення, клексан.

Тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ) є серйозною медичною проблемою сучасного акушерства, оскільки дані літератури свідчать про зростання протягом останніх років їх частоти в структурі материнської смертності (від 8 до 26,3%) через відсутність ефективних засобів профілактики [4, 7, 8]. Близько половини венозних ТЕУ виникають у жінок віком до 40 років і, як правило, пов'язані з вагітністю. У післяпологовий період тромбози виникають у 3–5 разів частіше, ніж у період вагітності.

Змінам мікроциркуляції в період фізіологічної вагітності в організмі жінки сприяє розвиток гіперкоагуляції, що спричинена збільшенням удвічі I, II, VIII, IX, X факторів згортання крові в поєднанні зі зниженням фібринолітичної та антикоагулянтної (антитромбін III – АТ III) активності. Враховуючи, що на сьогодні майже кожна вагітність супроводжується ускладненнями, оперативними втручаннями, підвищенням тромбогенного потенціалу крові ятрогенної природи під час великих за обсягом внутрішньовенних інфузій концентрованих розчинів, масивних гемотрансфузій алогенної крові, додатково створюються передумови для виникнення тромбоемболічних ускладнень [7].

У зв'язку з цим доцільним є прогнозування, своєчасні профілактика та лікування ТЕУ у вагітних і породіль та в післяопераційний період при масивних кровотечах і об'ємних хірургічних втручаннях. Для специфічної про-

філактики тромбозів рекомендується застосовування антикоагулянтів, дезагрегантів та препаратів, що відновлюють антитромбогенну активність стінки судин.

На сьогодні все більшого поширення в профілактиці ТЕУ набуває застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ), механізм дії яких суттєво відрізняється від такого гепарину. Гепарин виявляє гальмівну дію на згортання крові, блокуючи активність факторів згортання в комплексі з АТ III, тоді як НМГ характеризуються анти-X-активністю, що забезпечує високу антитромботичну активність при меншій антикоагуляційній [2, 5].

Ряд дослідників [1, 3, 6] для профілактики і зниження частоти ТЕУ в період вагітності та в пологах застосовували НМГ – клексан. При цьому ми не знайшли повідомлень про його застосування при масивних акушерських кровотечах.

Мета роботи – оцінка ефективності застосування НМГ клексану (еноксапарину) для профілактики ТЕУ при масивних кровотечах у породіль. Вибір даного препарату був обумовлений його найбільш високою серед інших НМГ біодоступністю, найбільш тривалим періодом напіврозпаду та найнижчими середніми профілактичними дозами.

Матеріали і методи дослідження

За період з 1999 по 2005 рік під нашим спостереженням перебували 78 жінок, вагітність і пологи в яких

ускладнилися масивною кровотечею. Пацієнтки були розділені на 2 групи: до 1-ї включено 40 жінок, яким проводили антикоагулянтну терапію клексаном, до 2-ї (38) – гепарином.

Для профілактики ТЕУ та терапії проявів ДВЗ-синдрому клексан призначали за 0,5–1 год до оперативного втручання, при високому ризику розвитку ТЕУ – у дозі 0,4 мл; друге введення – через 12 год у такій самій дозі з подальшим застосуванням 1 раз на добу впродовж не менше 7 діб.

Вік жінок коливався від 21 до 40 років, у середньому становив $27,4 \pm 2,5$ року, маса тіла в середньому складала 73 кг. У 6 пацієнток виявлено ерозії шийки матки, у 2 – лейоміому матки, у 15,6% – спостерігалась патологія органів дихання, у 10,4% – патологія травного тракту, у 20,8% – ожиріння. Перебіг вагітності у всіх жінок супроводжувався різноманітними ускладненнями: у третини з них протягом вагітності була фетоплацентарна недостатність, анемія вагітних, прееклампсія, гострі респіраторні захворювання; у половини – загроза переривання вагітності, тяжкі форми прееклампсії, патологія з боку сечовидільної системи.

Перші пологи були у 36 жінок, повторні – у 40, переривання вагітності за медичними показаннями шляхом малого кесарева розтину – у 1 та кримінальне втручання – у 1. Перебіг пологів ускладнився гіпо- та атонічною кровотечею у 46 жінок, відшаруванням нормально розташованої плаценти – у 14, емболією навколоплідними водами – у 1, у 17 пологи ускладнилися об'ємними розривами м'яких тканин пологових шляхів та промежини. Розродження шляхом кесарева розтину здійснено у 45 жінок.

Крововтрата до проведення оперативного втручання коливалась від $1020,0 \pm 21,1$ до $2500 \pm 30,2$ мл. Загальний обсяг кровотрати підраховували після повного хірургічного гемостазу, він склав у середньому $2328,6 \pm 17,6$ мл. Під час оперативного втручання з приводу кровотечі у 77 жінок було проведено екстирпацію матки, в 1 – операцію Рейн–Поро. Всі оперативні втручання супроводжувались двостороннім перев'язуванням внутрішньої

здухвинної артерії внаслідок гіпо- і атонічної кровотечі, кровотечі з клітковини тазу та синдрому ДВЗ. Тривалість оперативного втручання склала в середньому $112,9 \pm 5,0$ хв, середній обсяг гемотрансфузії становив $1315,7,9 \pm 21,2$ мл.

Для знеболення під час оперативного втручання у жінок з масивними акушерськими кровотечами застосовували в основному інтубаційний наркоз у поєднанні з внутрішньовенним і регіонарну анестезію.

Усім пацієнткам було проведено загальноклінічне та акушерське обстеження. Стан системи гемокоагуляції оцінювали за показниками вмісту фібриногену (Ф), протромбінового індексу (ПТІ), активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), АТ ІІІ, тромбоцитарної ланки та часу згортання крові.

Результати дослідження та їх обговорення

Як показали результати проведеного нами дослідження (таблиця), початкова гіперкоагуляція та гіперактивність тромбоцитарної ланки системи гемостазу мали місце у більшості обстежених пацієнток у вигляді патологічної активації згортання крові (зниження активності АЧТЧ; підвищення ПТІ; виснаження АТ ІІІ). Фібринолітична активність крові до деякої міри компенсувала порушення рівноваги між про- та антикоагулянтним ланцюгом системи гемостазу. Разом з тим у хворих проявлявся виражений тромбофілічний стан.

При проведенні лікування та застосуванні антикоагулянтів зміни у жінок обох груп мали односпрямований характер. Разом з тим у пацієнток, яким призначали клексан, спостерігалось більш швидке відновлення показників коагулограми та гемокоагуляції – на 3-тю – 4-ту добу після операції. Одночасно пацієнткам проводили комплексну інтенсивну терапію відповідно до тяжкості захворювання. Всі жінки, у яких були масивні акушерські кровотечі в пологах, виписані зі стаціонару в задовільному стані з рекомендаціями щодо подальшого спостереження і реабілітації. Середня тривалість післяопераційного ліжко-дня в групі, яка отримувала клексан, склала $11,4 \pm 1,2$ доби, а яка отримувала гепарин – $13,8 \pm 1,4$.

Таблиця

Стан системи гемостазу до й після профілактики клексаном

Показники гемостазу	До початку лікування	Після терапії гепарином	Після терапії клексаном
ПТІ, %	$108,6 \pm 2,2$	$102,7 \pm 2,3$	$92,7 \pm 2,5^*$
Ф, г/л	$4,93 \pm 0,2$	$4,68 \pm 0,3$	$4,36 \pm 0,5$
АЧТЧ, с	$33,6 \pm 0,9$	$35,1 \pm 0,8$	$36,5 \pm 0,5^*$
АТ ІІІ, %	$67,4 \pm 3,9$	$88,4 \pm 4,6$	$85,9 \pm 4,1$
Тромбоцити, тис/л	$123 \pm 9,1$	$138 \pm 6,1$	$165 \pm 5,9^*$
Час згортання, хв	$11,4 \pm 0,7$	$9,4 \pm 0,8$	$8,8 \pm 0,9^*$

Примітки: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) у порівнянні з відповідними показниками до лікування; • – достовірна різниця ($p < 0,05$) при порівнянні груп після лікування.

Висновки

Отже, на основі викладеного вище можна зробити висновок, що проведення лікувально-профілактичних заходів ТЕУ у пацієнток при масивних акушерських кровотечах із застосуванням сучасного НМГ клексану дозволяє швидше, ніж при застосуванні гепарину, нормалізувати показники гемокоагуляції при відсутності побічних ефектів та розвитку ускладнень.

Це дає підстави рекомендувати більш широке застосування клексану в акушерську практику в жінок групи високого ризику щодо розвитку ТЕУ та з масивними кровотечами.

Список літератури

1. Вдовиченко Ю.П., Щербинская Е.С. Применение клексана (эноксапарина натрия) для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений в оперативной гинекологии // Здоровье женщины. – 2001. – № 2. – С. 5–8.
2. Голота В.Я., Гамісонія М.Ш., Платонова Т.М., Макогоненко Є.М. Рання діагностика і профілактика тромботичних ускладнень після операції кесарева розтину // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 3. – С. 104–107.
3. Кованева Л.К., Крикота М.М. Применение клексана для профилактики тромбоэмболических осложнений при оперативном родоразрешении // Біль, знеболення, інтенсивна терапія. – 2003. – № 4. – С. 44–47.
4. Профилактика тромбоэмболических осложнений в акушерской практике / О.В. Макаров, Л.А. Озолина, Т.В. Пархоменко, С.Б. Керчелая // Рос. мед. журн. – 1998. – № 3. – С. 28–32.
5. Профілактика та лікування тромбоемболічних ускладнень в акушерстві та гінекології / Б.М. Венцківський, Г.І. Резніченко, А.Я. Сенчук, І.Л. Антонюк та ін.: Метод. рекомендації. – К., 2003. – 40 с.
6. Резниченко Г.И., Антонюк И.Л. Профилактика тромбоэмболических осложнений у беременных группы риска // Тромбозы в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування: Матеріали 1-ї Української конф. – К., 2004. – С. 150–152.
7. Сенчук А.Я., Венцковский Б.М. Тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии. – К., 2003. – 360 с.
8. Яковцова А.В., Васюта В.С., Гоголь Н.И. Тромбоэмболия легочной артерии // Клін. хірургія. – 2000. – № 9. – С. 44–46.

Профилактика тромбоэмболических осложнений при массивных акушерских кровотечениях

Г.И. Резниченко, Ю.Ф. Петряев, С.О. Паталов, В.В. Прийменко, Н.Ю. Резниченко

РЕЗЮМЕ. Оценена эффективность применения клексана для профилактики тромбоэмболических осложнений при массивных кровотечениях у родильниц. Установлено, что применение клексана при массивных акушерских кровотечениях позволяет быстрее, чем при применении других антикоагулянтов, нормализовать показатели гемокоагуляции. Это дает основание рекомендовать данный препарат к более широкому применению у женщин группы высокого риска в отношении развития тромбоэмболических осложнений и с массивными кровотечениями.

Ключевые слова: акушерские кровотечения, тромбоэмболические осложнения, клексан.

The prophylaxis of thromboembolic complications during the massive obstetrical bleeding

G.I. Reznichenko, Yu.F. Petryaev, S.O. Patalov, V.V. Priyenko, N.Yu. Reznichenko

SUMMARY. The assessment of the effectiveness of the use of clexane in prophylaxis of thromboembolic complications during massive bleeding in women in childbed has been performed. It has been fixed, that the use of clexane in patients during the massive obstetrical bleeding permits to normalize the indexes of hemocoagulation faster, than using other anticoagulants, so that it can be recommended for wider use in women from high risk group, concerning the development of thromboembolic complications and massive bleeding.

Key words: obstetrical bleeding, thromboembolic complications, clexane.

Адреса для листування:

Галина Іванівна Резніченко
69015, Запоріжжя, вул. Дудикіна, 9
Клінічний пологовий будинок № 4

УДК 616.146./146.4-007.272-092-0.7

Окклюзія печінкових та нижньої порожнистої вен

М.В. Панчишин, Ю.М. Панчишин, О.О. Сорокопуд

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

РЕЗЮМЕ

Розглянуто причини розвитку та патогенетичні механізми тромбозу печінкових (ПВ), нижньої порожнистої вени (НПВ), венооклюзійної хвороби (ВОХ) та клінічні прояви вказаної патології. Проаналізовано можливості різних діагностичних методів обстеження та основні підходи до лікування при окклюзії ПВ та НПВ на основі власного спостереження 19-річного пацієнта з тромбозом НПВ та ПВ.

Ключові слова:

тромбоз печінкових і нижньої порожнистої вени, венооклюзійна хвороба, синдром Бадда–Кіарі.

Окклюзія печінкових вен (ПВ) і нижньої порожнистої вени (НПВ) за етіологією і клінікою об'єднує різні хвороби [34].

В основі окклюзії ПВ при синдромі Бадда–Кіарі (СБК) лежить первинний чи вторинний тромбоз ПВ. Цю патологію не можна вважати екзотичною. У літературі протягом останніх п'яти років з'явилося більше 1000 статей, які вміщують дані про понад 3000 прооперованих пацієнтів з тромбозом ПВ [5, 19, 30, 33, 36, 43, 49, 53, 67, 70]. Другою причиною окклюзії ПВ і НПВ є їхня обструкція внаслідок зміни судинної стінки. Мембранозну обструкцію судин вважають наслідком природженої чи набуті судинної аномалії, її не відносять до класичного СБК, а тромбоз НПВ на її фоні розглядають як ускладнення, а не як причину патології [48]. Мембранозна обструкція ПВ і НПВ є ендемічною для Ямайки, Непалу, Південної Африки, Китаю та Індії [47]. Її також виявляють в Єгипті, Південній Америці, Канаді, Середній Азії [52, 56].

Однак мембранозна обструкція НПВ і ПВ не завжди є наслідком природженої аномалії судин. Синдром окклюзії НПВ і ПВ, дуже подібний до мембранозної, розвивається при вживанні деяких медикаментів, зовнішній компресії НПВ пухлиною, хвостатою часткою печінки, посттравматичною гематомою черевної порожнини, патології товстої кишки (хвороба Крона, виразковий коліт), що впливають на структуру стінок НПВ і ПВ, сприяючи ушкодженню їхньої інтими [26]. Окклюзія ПВ може бути наслідком первинного пілефлебиту з тромбозом підпечінкового сегмента НПВ.

Етіологія розвитку тромбозу ПВ і НПВ

Причини тромбозу ПВ, ворітної та НПВ можна визначити в 75% випадків. У розвитку тромбозів мають значення природжені та набуті тромбофілії. Серед спадкових – дефіцит антитромбіну III, генна мутація Лейдена фактора V (FV) [15, 16, 57].

Мутація Лейдена FV зустрічається у популяції з частотою 0,45–7%, в Європі – 5%. Цей дефект виявляють у 25% пацієнтів з тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок і ПВ [35]. Як пускові механізми тромбозу ПВ і НПВ при мутації Лейдена FV описують травму [64], вісцеральний лейшманіоз [22]. Тромбоз ПВ, який виник у осіб з мутацією Лейдена FV, частіше поєднується з тромбозом термінальної ділянки НПВ [64].

У випадку природжених тромбофілій, зумовлених нестачею протеїнів С чи S, кількість останніх не перевищує 20% від нормальної.

Природжену етіологію недостатності протеїнів С чи S мо-

Причини окклюзії ПВ

Спадкові тромбофілії:

- дефіцит антитромбіну III;
- дефіцит протеїну С чи S;
- генна мутація Лейдена FV

Набуті тромбофілії:

- мієлопроліферативні хвороби;
- пароксизмальна нічна гемоглобінурія;
- вагітність і ранній післяпологовий період;
- прийом пероральних контрацептивів; гепато- і холангіокарцинома;
- ниркова та надниркова карцинома;
- тромбоз підпечінкового сегмента НПВ

Порушення кровоплину:

- компресія вен аденомою;
- компресія НПВ метастазами пухлин, гематомою;
- міксом правого передсердя, пеліоз

Тригери тромбозу вен:

- тупа травма живота і грудної клітки;
- хірургічна травма в осіб з тромбофіліями;
- запалення стінок вен.

жуть підтверджувати незмінений вміст факторів II (протромбіну) та VII (проконвертину). Слід зазначити, що низький рівень протеїнів С чи S й антитромбіну III виявляють при гострому тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок і у пацієнтів з несудинною патологією печінки.

Мієлопроліферативні хвороби є достатньо частою причиною виникнення тромбозу ППВ. Відомі дані про СБК на тлі не діагностованих мієлопроліферативних процесів. У певній частини пацієнтів з мієлопроліферативними хворобами діагностують дефіцит протеїну С та частіше, ніж у загальній популяції, виявляють мутацію Лейдена FV [16]. Поліциємія в 10–40% випадків ускладнюється СБК [63].

Описують тромбоз ППВ у хворих з пароксизмальною нічною гемоглобінурією, який розвивається під впливом різних провокуючих факторів, наприклад, при застосуванні медикаментів.

Відносний ризик розвитку тромбозу ППВ серед жінок, які приймають пероральні контрацептиви, складає 2,37 і є подібним до відносного ризику розвитку інсульту, інфаркту міокарда і венозної тромбоемболії [63]. Печінкова доброякісна гіперваскуляризована аденома, яка теж може розвиватися під впливом контрацептивів, анаболічних стероїдів та вагітності, стискаючи ППВ, сприяє тромбозу. Важливо зазначити, що вчасно проведена резекція пухлини попереджує виникнення грізних ускладнень [41, 58, 65].

Як тригери венозного тромбозу заслуговують на увагу злоякісні новоутворення печінки, нирково-клітинна карцинома та карцинома надниркових залоз, що супроводжуються тромбофілією. СБК може бути першим проявом гепатоцелюлярної карциноми [25] та холангіокарциноми [4].

Передумовою тромбозу ППВ можуть бути антифосфоліпідний синдром [68], хвороби товстої кишки, міксома правого передсердя [2].

Закрита травма живота чи грудної клітки заслуговує особливої уваги як причина розвитку СБК. Найчастіше тромбоз ППВ спричиняють гематоми, які зумовлюють компресійний блок зовнішньопечінкових судин або компресію НППВ. Травматичне ушкодження НППВ та її локальна компресія (в підпечінковому сегменті) теж ускладнюється розвитком СБК [13]. Травма може спричинити СБК у здорових осіб, пацієнтів з хворобами печінки, а також може слугувати провокуючим фактором в осіб з тромбофіліями.

Описано розвиток СБК після оперативного втручання з приводу перфоративної виразки дванадцятипалої кишки [28].

Усі причини венооклюзійної хвороби (ВОХ) можна згрупувати таким чином: переродження інтими з формуванням мембранозної оклюзії, патологія вен, що розвивається під впливом застосування медикаментів, пухлини вен, травматичне ушкодження судинної стінки з розвит-

ком пілефлебиту. Про частоту ВОХ на тлі мембранозної оклюзії НППВ можна судити з повідомлення С. Zhang та співавторів [70], які проаналізували причини тромбозу НППВ у 83 пацієнтів. З них у 30 осіб виявлено мембранозний стеноз, у 19 – мембранозну оклюзію, у 21 – сегментарний стеноз, у 13 – сегментарну оклюзію НППВ.

Серед причин ВОХ печінки називають трансплантацію кісткового мозку чи гемопоетичних стовбурових клітин пацієнтам з онкогематологічними захворюваннями (у 10–50%) [27, 54], що пов'язують із дією цитостатиків.

Протипухлинні препарати – азатіоприн, 6-меркаптопурин, вінкристин, адриаміцин можуть зумовлювати венооклюзію внаслідок ураження інтими ППВ [10, 60].

Слід пам'ятати, що пероральні контрацептиви, вінкристин, цитарабін, дакарбазин, алкалоїди піролізидину, які є в рослинах, що належать до *Heliotropium*, *Cotolaria*, *Senecio*, спричинюють не тільки ушкодження ендотелію вен печінки, але й ДНК гепатоцитів [39], що підтверджено експериментально. Під впливом препарату на основі піролізидину та цитостатика отримано модель ВОХ у щурів [9, 14].

Відомі зміни кровоплину в НППВ, обумовлені первинною судинною саркомою [32], зовнішньою компресією її збільшеною хвостатою часткою печінки [24] чи сегментарним звуженням НППВ після травми [13].

Окремої уваги потребують дані про розвиток СБК чи ВОХ печінки на тлі пеліозу (наявність лакун крові в паренхімі печінки) [62].

Патогенетичні механізми обструкції ППВ і НППВ

Особливістю венозного кровоплину в печінці є закінчення розгалужень ворітної вени на рівні синусоїдів. Із синусоїдів формується центральна вена часточки і наступні протоки ППВ. Тиск у ППВ не перевищує 6 мм рт. ст.

Порушення у венозному кровоплині печінки як системи ворітної, так і ППВ асоціюється з підвищенням тиску в синусоїдах. У випадку оклюзії ППВ, особливо центральних, у синусоїдах розвивається венозний стаз. Навіть якщо цей стаз розвивається у здоровій печінці, він призводить до пошкодження синусоїдального ендотелію, вивільнення вільних радикалів кисню і пошкодження перивенулярних гепатоцитів, що належать до зони 3 печінкової часточки [37]. Саме в центрі часточки синусоїди переповнюються кров'ю, дилатуються. Гепатоцити, що оточують центральну вену, некротизуються [45]. Звідси прогресує фіброз, розвивається регенераторна гіперплазія, що призводить до цирозу печінки, якщо мова йде про підгостру чи хронічну венозну оклюзію [38].

Причини розвитку ВОХ:

- «мембранозна» оклюзія ППВ і НППВ;
- трансплантація кісткового мозку та гемопоетичних стовбурових клітин;
- вживання антинеопластичних препаратів, настоянки або чаю з трав, що містять алкалоїд;
- післятравматичний пілефлебіт;
- компресія НППВ (каудальна частка, гематома, пухлина);
- природжені венозні аномалії, пеліоз печінки

Ушкодження печінки при оклюзії ПВ подібні до тих, які спостерігаються і при первинній портальній гіпертензії. Якщо оклюзія центральних вен розвивається поступово, спостерігається зниження венозного кровоплину в системі ворітної вени, що може призвести і до її тромбозу [11].

Важливо, що стаз на рівні синусоїд супроводжується підвищенням венозного тиску в системі ворітної вени аж до розвитку позапечінкових колатералей, як при портальному цирозі. До портосистемних (чи портокавальних) анастомозів належать анастомози між лівою, задньою і короткою венами шлунка (зона ворітної вени) та міжреберними, діафрагмально-стравохідними і напівнепарними венами, що належать до системи НПВ. Перерозподіл крові, що відпливає в названі вени системи НПВ, призводить до варикозного розширення вен підслизового шару нижньої частини стравоходу та дна шлунка. У ділянці прямої кишки стають функціонуючими анастомози між верхньою гемороїдальною веною (система ворітної вени) і середньою та нижньою гемороїдальними венами (система НПВ).

Другою особливістю оклюзії ПВ є внутрішньопечінкові колатералі, виявлення яких має діагностичне значення. Внутрішньопечінкові анастомози можна побачити під час венографії у вигляді павутиноподібного мережива у паренхімі печінки. Особливо добре їх видно між розгалуженнями вен печінки та її капсулою.

Венооклюзійна патологія печінки, на відміну від тромбозу ПВ, характеризується хронічним перебігом, поступовим збільшенням розмірів печінки внаслідок венозного стазу, більшою схильністю до розвитку фіброзних змін, внутрішньопечінкових і портокавальних анастомозів і менш вираженим синдромом цитолізу.

Якщо вени із зміненою інтимною тромбуються, то відрізнити ВОХ від первинного тромбозу ПВ можна лише гістологічно. Часто обтуруються основні ПВ (їх три). При цьому компенсаторно зростає венозний кровоплин через каудальну частку, яка збільшується в розмірах.

Первинна патологія НПВ, особливо її підпечінкового сегмента (мембранозна оклюзія, тромбоз) теж призводить до венозного стазу в печінці з усіма його наслідками через блокування гирла ПВ у НПВ. Збільшена частка оточує її механічно стискує підпечінковий сегмент НПВ, погіршуючи у ній порушений внаслідок тромбозу кровоплин, заважаючи реканалізації тромба, сприяючи рецидивам тромбування. Гепатомегалія в такому випадку завжди поєднується із значним збільшенням каудальної частки. Тромби з підпечінкової ділянки НПВ можуть поширюватися у ПВ і поглиблювати венозну блокаду печінки [6].

Другою важливою ознакою оклюзії НПВ є швидкий розвиток кавокавальних анастомозів на передній стінці живота з напрямком плину крові знизу вверх. Формуються також інші колатералі між венами печінки, діафрагми та венами, що перерозподіляють кров у ліву ниркову вену.

Спленомегалія при оклюзії ПВ і НПВ виникає внаслідок портальної гіпертензії, яка розвивається за такої ситуації. Основною ознакою пілефлебиту, найчастіше посттравматичного, є ураження трьох шарів стінки НПВ.

Основні клінічні прояви оклюзії ПВ і НПВ

Ознаки **тромбозу ПВ** залежать від масивності та одночасності оклюзії ПВ, швидкості розвитку венозних колатералей, фону, на якому розвинувся тромбоз.

Важка печінкова недостатність з печінковою енцефалопатією характерна для фульмінантної чи гострої форми СБК. Для пацієнтів з гострою формою СБК типовими є розвиток асцити, біль у животі, гепатомегалія та помірне підвищення активності аланінамінотрансферази (АЛТ).

Початок підгострої форми СБК, при якій рідко зустрічається одночасне тромбування усіх ПВ, не має характерних симптомів. Якщо у пацієнта розвинулися внутрішньопечінкові анастомози, то тривалий час домінують ознаки, типові для гепатиту (гепатомегалія, незначно підвищена активність амінотрансфераз).

Якщо у лікаря відразу не виникне підозра щодо СБК, то пацієнтів протягом 3–4 міс лікують з приводу хронічного активного гепатиту. Хвороба прогресує, з'являються симптоми ворітної гіпертензії. Асцит у таких хворих резистентний до сечогінних засобів.

Тромбоз ПВ на тлі мутації Лейдена FV часто асоціюється із тромбозом НПВ (у 70% випадків) [15], при цьому до названих вище клінічних ознак приєднуються претибіальні набряки, а на бічних поверхнях живота і грудної клітки швидко формуються кавокавальні анастомози.

Нудота, блювання, незначно виражена жовтяниця частіше спостерігаються при фульмінантних і гострих формах СБК. Спленомегалія і розширення вен стравоходу з'являються через 4–6 тиж від початку хвороби і є типовими для підгострого і хронічного перебігу цього синдрому.

Під час пальпації живота визначають хвостату частку печінки, яку можна сприйняти як новоутворення. Наростання асцити в пацієнта, часті парацентези призводять до втрати білка крові та зменшення маси тіла. Іноді розвивається ексудативна ентеропатія, яка теж сприяє втраті альбуміну. Причиною діареї може бути тромбоз мезентеріальних вен, тоді до діареї приєднуються симптоми подразнення очеревини.

Якщо пацієнтам проводять трансюгулярне шунтування, накладають портосистемні анастомози чи стенти, клінічна картина значною мірою залежить від прохідності шунта, повторного тромбування, розвитку цирозу печінки і печінкової недостатності без значного підвищення рівня білірубіну.

ВОХ звичайно розвивається поступово. Як і СБК, її можна запідозрити лише за наявності гепатомегалії, портальної гіпертензії і рефрактерного асцити. Якщо

ВОХ ускладнюється тромбозом ПВ, то клінічно відрізнити її від СБК неможливо.

При мембранозній оклюзії підпечінкового сегмента НПВ може збільшуватися хвостата частка печінки, виникають набряки на ногах, кавокавальні анастомози, асцит. Наявність зворотного кровоплину по НПВ і гепатоюгулярного рефлюксу дозволяють диференціювати оклюзію НПВ і патологію серця, що за клінікою може цю оклюзію нагадувати [56].

Особливі труднощі виникають у випадку розвитку оклюзії ПВ і НПВ після сліпих травм грудної клітки та живота [3, 17]. Вищезазначені симптоми оклюзії ПВ і НПВ у таких випадках розвиваються поступово. Описано ВОХ через 3 роки після травми живота. Тригером тромбозу можуть бути післятравматичні субкапсулярні гематоми печінки та гематоми черевної порожнини.

Зважаючи на клінічну картину, яка не має чітких діагностичних критеріїв, особливо при підгострому розвитку оклюзії ПВ, і якщо лікар не передбачає можливості такої патології, хворобу діагностують пізно. Несвочасна діагностика обумовлює розвиток незворотних морфологічних змін у печінці, неадекватне лікування і несприятливий прогноз.

Якщо в клініці домінує абдомінальний біль, помилково діагностують гострий холецистит чи загострення хронічного, адже у таких ситуаціях на сонографії можна виявити потовщену стінку жовчного міхура [45].

Щодо лабораторних тестів, то **активність амінотрансфераз** може бути різною, а її величина залежить від форми тромбозу ПВ і наявної тромбофілії. Блискавична і гостра форми тромбозу у пацієнтів з аномалією Лейдена FV асоціюються зі значно вищою активністю амінотрансфераз, ніж у пацієнтів без цієї мутації [15].

Другою лабораторною ознакою є швидкий **розвиток гіпоальбумінемії**. Одночасно з гіпоальбумінемією може підвищуватись рівень лужної фосфатази і білірубину [45].

Асцитична рідина при СБК за своїми характеристиками подібна до такої у пацієнтів з кардіальною патологією.

Результати рутинних гематологічних досліджень – високі **лейкоцитоз, гематокрит, тромбоцитоз** – дають можливість діагностувати хронічні лімфо- та мієлопроліферативні захворювання, поліцитемію як передумову тромбозу ПВ.

Високий вміст фібриногену (>4 г/л) та **фібрин-мономерів** (>15 мг/л) свідчить про триваюче чи прогресуюче тромбоутворення у пацієнта з СБК. Прямими ознаками тромбозу вважають збільшення продуктів деградації фібрину (>0,5 мг/л).

Якщо у пацієнтів молодого віку в анамнезі є епізоди тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок без очевидної патології, яка могла б їх спричинити, повторні невиношування вагітності, схильність до розвитку тромбозів у родичів, то потрібно за допомогою відповідних тестів виключити спадкову тромбофілію [1]. Основними серед

таких тестів є рівень у крові генетично детермінованих протеїнів C і S, антитромбіну III, стійкість до активованого протеїну C (мутація Лейдена FV) та ін. На мутацію гена протромбіну вказують збільшений протромбіновий індекс (вкорочений протромбіновий час) та подовжений активований частковий тромбопластиновий час.

Поглиблене гемостазіологічне дослідження з визначенням рівня антитромбіну III, протеїнів C і S у гострий період тромбозу ПВ, при вживанні антикоагулянтів, значному асциті не має діагностичної цінності через те, що вміст їх у крові в усіх цих випадках знижується.

Враховуючи вищесказане, у кожного пацієнта, в якого раптово з'явилися гепатомегалія, біль у животі, ознаки портальної гіпертензії, слід проаналізувати всі можливі причини хвороби і розпочати клінічне обстеження з доплеросонографії [7, 8, 65].

Допплерографія – єдиний неінвазивний широко-доступний метод, який дає можливість з високою специфічністю і чутливістю виявити систему ушкоджених венозних судин печінки, визначити ступінь їх прохідності, напрям і швидкість руху крові в них і в підпечінковому сегменті НПВ.

Кольорове доплерографічне картування венозної системи дає можливість визначити порушення у ПВ і НПВ, а його результати збігаються з даними венографії [40].

Сонографія органів черевної порожнини теж має важливе значення у діагностиці оклюзії ПВ, особливо для виявлення збільшеної хвостатої частки печінки, ширини вен хвостатої, ворітної і НПВ, товщини стінки НПВ.

Швидке і значне збільшення каудальної частки є ознакою порушеного відпливу крові через хвостату вену, що зумовлено тромбозом підпечінкового сегмента НПВ. Візуалізація хвостатої вени з визначенням її діаметра більше 3 мм у першу чергу є ознакою тромбозу підпечінкового сегмента НПВ [5].

На **комп'ютерній томографії** (КТ) при СБК виявляють дифузну гіподенсивність печінки. Після введення судинного контрасту видно плямистий характер його розподілу, що пов'язано з нерівномірністю печінкового кровоплину. За наявності відповідних анастомозів можливе контрастування вен у субкапсулярних ділянках. Гіподенсивність паренхіми печінки найбільш виражена в ділянках з повною обтурацією ПВ. Хвостата частка печінки на цьому фоні гіперденсивна.

Деякі автори [21] збільшення хвостатої частки печінки діагностували у 71%, лівої частки – у 57%, атрофію правої – у 49% пацієнтів. Тромби у ПВ під час КТ виявляли у 67% хворих. Сегментарну обструкцію НПВ спостерігали у 80% хворих з оклюзією ПВ. НПВ нижче обструкції вміщувала тромби, а у 25% пацієнтів вона була кальцинованою [31].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) може бути точним неінвазивним методом діагностики патології вен печінки. З її допомогою судини дуже чітко візуалізують-

ся, оскільки не беруть участі в утворенні сигналу. Вважають, що дані МРТ є більш надійними, ніж отримані під час доплеросонографії [18] (схема). Найстаріший метод дослідження судин печінки – це **венографія**. З її допомогою виявляють звужені та непрохідні ПВ, звивисті дрібні вени (колатералі чи анастомози) у вигляді мережива чи павутини [12].

Для визначення можливої оклюзії НПВ проводять кавографію, вводячи катетер через праве передсердя чи стегнову вену або комбінуючи обидва доступи. У такий спосіб виявляють оклюзії тромбом чи зовнішнє бічне звуження підпечінкового сегмента НПВ. Під час кавографії, вимірюючи тиск крові в НПВ, діагностують ступінь порушення кровоплину.

Біопсія печінки, виконана через трансюгулярний доступ, дає можливість встановити зону часточки, що ушкоджена, тривалість процесу (умовно), визначити потребу в трансплантації печінки. Гістологічне дослідження біоптата печінки має значення в діагностиці мембранозної ВОХ, менша його роль – при СБК. Морфологічні зміни стосуються дилатованих синусоїдів з ознаками застою крові та некрозу гепатоцитів, що оточують синусоїди (зона 3), тромбів у печінкових судинах та зміни венозної стінки.

У просторі Діссе виявляють еритроцити, що вказує на кровоплин поза синусоїдами в обхід венозної обструкції. Подібна гістологічна картина розвивається при різних за етіологією хворобах, у тому числі при застійній серцевій недостатності та констриктивному перикардиті. Щодо тромбів, то вони можуть бути як свіжі, так і організовані, реканалізовані і навіть кальціновані.

У пізніх стадіях СБК чи ВОХ спостерігаються ознаки цирозу, що починаються в зоні 3. За морфологічними ознаками такий цироз подібний до кардіального.

Лише в діагностиці пеліозу як основи розвитку СБК поряд з венографією вирішальне значення має біопсія печінки. При мікроскопії біоптата виявляють дві морфологічні форми пеліозу: «паренхіматозну» (неправильної форми порожнисті структури, заповнені кров'ю) та «флебектатичну» (такі структури оточені ендотелієм чи фіброзною тканиною) [62].

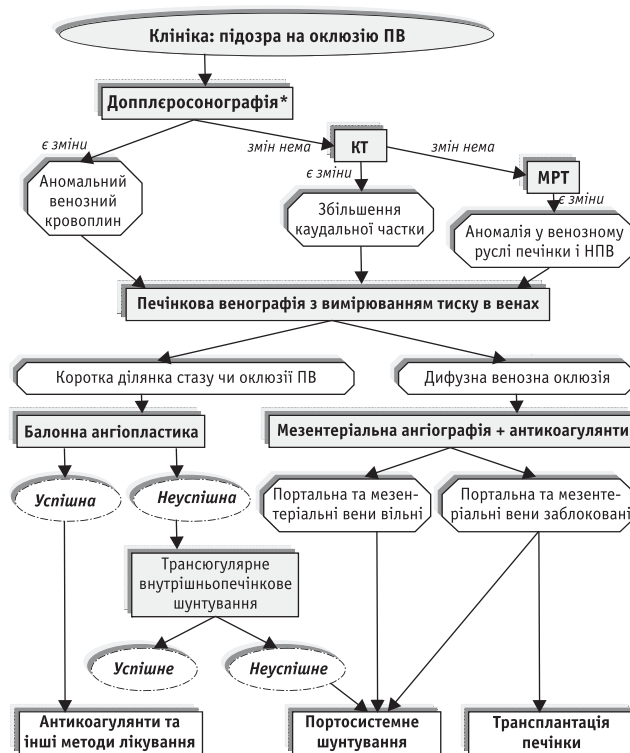
Мембранопатію ПВ і НПВ виявляють за трансформацією інтими вени у фіброзну ламінарну структуру без зміни інших шарів її стінки [26]. Немембранозна патологія вен у хворих на СБК і ВОХ, особливо посттравматична, асоціюється з усіма фіброзно зміненими шарами стінки вен [13].

При тромбуванні чи звуженні ПВ і НПВ важливим методом лікування є балонна **ангіопластика** [19, 36, 51, 66]. У випадку мембранозної оклюзії ПВ під час ангіопластики можна виконати інтимектомію та у разі потреби встановити стент [67].

Трансюгулярне внутрішньопечінкове шунтування вважається методом вибору при підгострому СБК, якщо

Схема

Діагностичний алгоритм і лікувальна тактика при оклюзії ПВ



Примітка: * – обстеження варто починати з доплеросонографії.

градієнт портокавального тиску не перевищує 10 мм рт. ст. За даними літератури, процедура технічно успішна майже в 100% випадків. Анастомоз між гілками ворітної вени і ПВ сприяє відновленню функції печінки, а у пацієнтів з TIPS не так часто виникають асцит і печінкова енцефалопатія. Антикоагулянти пацієнтам з таким шунтом призначають коротким курсом, потреби в тривалому їх використанні немає. Моніторування ефективності шунта проводять за допомогою дуплекс-сонографії, однак можна використовувати і рутинні радіологічні дослідження [46]. Внутрішньопечінкове шунтування може бути розцінене як перший етап перед хірургічним портосистемним шунтуванням або під час підготовки до трансплантації печінки [42].

Хірургічне портосистемне шунтування проводять у випадку підгострого СБК з градієнтом портокавального тиску більше 10 мм рт. ст. та на тлі гематологічної патології чи цирозу печінки класу А за Child–Pugh у хворих з пізньо діагнованим СБК [49].

Портосистемні шунти зменшують синусоїдальну гіпертензію, попереджують нові некрози гепатоцитів, сповільнюють прогресування цирозу, усувають асцит. Вважають, що раннє хірургічне шунтування, якщо неможливо використати інші методи шунтування, забезпечує кращий прогноз [33]. Існують портокавальний, центральний спленоренальний і мезокавальний (між верхньою

брижовою веною і НПВ) шунти. Якщо в НПВ кровоплин вільний, хірургічні шляхи забезпечують п'ятирічну виживаність у 75–95% випадків [49, 50]. При збереженій функції печінки **портокавальний шунт** у хворих з СБК найефективніший. Зниження тиску в синусоїдах печінки досягається за рахунок зворотного кровоплину (з ворітної вени в НПВ).

Компресія НПВ збільшеною хвостатою часткою чи іншим зовнішнім чинником (наприклад, гематомою) підвищує тиск у НПВ понад 20 мм рт. ст., що ускладнює накладання портокавального шунта. **Трансюгулярне чи трансфеморальне стентування** ділянки звуження НПВ сприяє його тривалішому функціонуванню [51].

У лікуванні хворих з СБК часто використовують **мезокавальний шунт**. Він простіший у виконанні, не створює перешкод під час трансплантації печінки. У випадку непрохідності НПВ виконують **мезоатріальне шунтування** [23]. Треба зазначити, що всі портосистемні шунти асоціюються з рецидивними тромбозуваннями і супроводжуються «шунтовою» енцефалопатією [45].

Трансплантацію печінки хворим з СБК проводять у випадку фульмінантної печінкової недостатності, неефективності шунтування, розвитку цирозу печінки, при одночасній оклюзії ПВ, ворітної і НПВ, що не дає можливості провести хірургічне шунтування. Після трансплантації печінки у пацієнта з тромбозом ПВ і мутацією Лейдена FV тромбофілічний стан може нормалізуватися без застосування антикоагулянтів [29, 45]. П'ятирічна виживаність хворих з СБК після трансплантації печінки досягає 95% [59].

Вважають можливим трансплантувати печінку в пацієнтів з СБК на тлі поліцитемії. Однак у цьому випадку мають бути добрий прогноз для основної хвороби, відсутність трисомії-8, кількість лейкоцитів не має перевищувати 30 000/мкл, рівень гемоглобіну має бути понад 100 г/л [44, 61].

Консервативне лікування хворих з СБК, який виник на тлі патології внутрішніх органів має певні особливості. Так, у випадку антифосфоліпідного синдрому і підгострого СБК використовують тривалий плазмаферез з імуносорбцією, доповнюючи лікування антикоагулянтами та імуносупресорами. Описують жінку, якій за 9 років провели 228 процедур плазмаферезу, і за весь час спостереження у неї не було рецидивів тромбозу і кровотеч [68].

На тлі поліцитемії у пацієнтів з підгострою формою СБК можлива активація ендогенного фібринолізу після зменшення маси тіла та лікування антикоагулянтами.

За травматичних форм СБК печінковий кровоплин може відновитися після відповідного лікування наслідків травми [17].

Проаналізуємо історію хвороби 19-річного пацієнта з тромбозом НПВ і ПВ. У середині лютого 2002 р. із скаргами на гарячку, нудоту, блювання, здуття живота, біль у правому підребер'ї пацієнта було госпіталізовано в інфек-

ційне відділення однієї з лікарень Львова. Вказати на можливу причину появи симптомів він не міг, травму живота заперечував. Єдина дитина в сім'ї, ріс здоровим, алкоголь і наркотики не вживав. Об'єктивно відзначено незначно збільшену і болочу печінку, метеоризм. З боку інших органів та систем патології не виявлено. Загальноклінічне обстеження включало визначення активності амінотрансфераз крові (активність АЛТ була підвищена у 8 разів), рівні білірубіну, протромбіну, амілази, сечовини, креатиніну та глюкози в крові були в межах норми, серологічні маркери вірусних гепатитів А, В і С негативні при триразовому їх визначенні з інтервалом у 7 днів. Рентгенологічно з боку легень патології не виявлено. У сечі протеїнурія (0,132 г/л), еритроцитурія (5–8 клітин у полі зору).

Впродовж місяця стан хворого погіршувався, діагностовано вільну рідину в черевній порожнині, стали помітними вени на бічних поверхнях живота і грудної клітки. У пацієнта продовжувалась гарячка, він скаржився на біль у животі.

На сонографії від 19.03.2002 – гіперехогенна печінка, однорідна за структурою, потовщені та ущільнені стінки жовчного міхура. Селезінка 179×61,4 мм, однорідна. Нирки за розмірами і структурою не змінені. Ворітна вена 12,6 мм, селезінкова – 12,4 мм (при нормі до 10 мм), асцит. У плевральній порожнині незначна кількість рідини.

Допплерографію судин печінки не проводили. 20.03.2002 на КТ виявили збільшену зниженої щільності (гіподенсивну) печінку з нерозширеними внутрішньопечінковими жовчаними ходами та венами, спленомегалію; заочеревинний простір вільний. У цей період (21.03.2002) у загальному аналізі крові Нв 107 г/л, лейкоцити $7,03 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ 10 мм/год, тромбоцити $167 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитарна формула без змін, гематокрит 37%. У пацієнта залишалася підвищеною активність амінотрансфераз (активність АЛТ більша ніж у 9 разів), рівень глюкози в крові 7,2 ммоль/л. Осмолярність плазми крові 299,5 носм/л, протромбіновий індекс 72%, фібриноген 6,65 г/л, фібринолітична активність >5 год, ревматоїдний фактор негативний, малі ЦІК збільшені у 1,5 разу. Рівень калію 5,0 ммоль/л, натрію 135 ммоль/л, креатиніну 128,4 ммоль/л, сечовини 6,3 ммоль/л, холестерину крові 2,9 ммоль/л, β -ЛП 2,44 г/л, альфа-фетопротеїну 2,3 нг/мл (у нормі <30 нг/мл). ВІЛ не виявлено.

З діагнозом хронічного активного гепатиту з переходом у цироз пацієнта переведено в терапевтичну клініку.

Ретроспективний аналіз початку хвороби та її розвитку впродовж місяця дозволив зробити висновок, що прояви хвороби не вкладалися у встановлений діагноз у зв'язку з наявністю таких ознак: швидкий розвиток кавакавальних анастомозів у перший період перебування хворого в стаціонарі, нерозширена ворітна вена під час УЗД, підвищення рівня фібриногену та активності амінотрансфераз при нормальних функціональних печінкових

тестах, рефрактерний до терапії асцит та постійний біль у животі.

Стан хворого у терапевтичній клініці 23.03.2002 оцінено як важкий. Під час сонографії в окремих сегментах печінки реєструвалися ділянки зниженої ехогенності розміром 1,5–2 см, мало помітні на фоні тканини печінки, діаметр ворітної вени 10,8 мм, внутрішньопечінкові жовчні ходи не розширені, селезінка 176×63 мм, селезінкова вена 12,2 мм. На ехоКТ у перикарді вільна рідина 8–10 мм, фракція викиду лівого шлуночка 60%. Результати повторних тестів щодо інфікованості HCV, HBV негативні (HCV-RNA, серологічні маркери HBV негативні). Протромбіновий індекс 72–68%, загальний білок у межах 61–52 г/л, альбумін 45–48%, незначно підвищені рівні альфа-1, бета- і гаммаглобулінів. Активність амінотрансфераз у 4–5 разів вища, ніж у нормі. Рівень фібриногену знизився з 5,7 до 1,5 г/л, потім знову підвищився до 6,4 г/л, вміст білірубину крові поступово підвищився до 37 мкмоль/л. Час зсідання крові – 8 хв, тривалість кровотечі – 2 хв, етаноловий тест – позитивний. Повторна КТ 10.04.2002: печінка значно збільшена в розмірах, внутрішньопечінкові жовчні протоки дифузно розширені, у воротах печінки вправо і донизу гіперденсивна зона +56–+59 од. Hartman'a з чіткими нерівними контурами 4×12,5 см, НПВ не диференціюється. У підпечінковій зоні справа – значна кількість осумкованої вільної рідини, яку трактували як гематому. У базальних відділах правої легені фіброзно-змінений легеневий малюнок, у плевральних порожнинах вільна рідина. Висновок КТ: тромбоз ворітної вени, лівої ПВ, можлива гематома в сальниковій сумці. 11.04.02 під час фіброгастроскопії виявлені розширені вени стравоходу.

Отже, на 31-й день з моменту госпіталізації вперше в діагнозі став фігурувати тромбоз ворітної та ПВ, а на КТ виявлено значно збільшену хвостату частку печінки (гіперденсивний утвір у воротах печінки).

З 23.04.02. до 28.05.02 пацієнт перебував у відділенні судинної хірургії з діагнозом: «Синдром Бадда–Кіарі». На сонографії 23.04.2002 р. спеціаліст відділення виявив різко збільшену хвостату частку печінки, печінкові вени не візуалізуються, швидкість портального кровоплину у ворітній вені зменшена до 18 см/с, потовщення і ущільнення стінок НПВ. З історії хвороби: «Дві спроби TIPS були невдалими, не вдалося вийти на гілки ворітної вени. У зв'язку з дуже важким станом пацієнта проведено стентування НПВ на рівні найбільшої її компресії хвостатою часткою (Th X–XII)».

12.05.2002 проведено мезокавальне шунтування S-типу армованим протезом діаметром 21 мм, довжиною 8 см. Після запуску шунта помічено надмірне напруження протеза, що вказувало на оклюзію НПВ вище анастомозу. Негайно проведено спленопортографію та каваграфію. Підтверджено стаз крові в портальній системі, оклюзивний тромбоз НПВ над анастомозом. У НПВ встановлено

два стенти (на рівні L₁₋₁₁) з добрим відновленням її прохідності. На контрольній спленопортографії – вільне дренування крові з верхньої брижової вени в НПВ.

Після операції зник біль у животі, зменшилися розміри печінки і кількість рідини в черевній порожнині. УЗД від 22.05.2002: швидкий (65 см/с) кровоплин у ворітній вені гепатофугальний, вільний у мезокавальному шунті та НПВ вище анастомозу. Тромбоз НПВ нижче анастомозу з незначними кровоплином. Хвостата частка печінки значно зменшилася в розмірах.

Діагноз при виписуванні: СБК, синдром обструкції підпечінкового сегмента НПВ, ускладнений її тромбозом. 26.06.2002 пацієнт був виписаний під нагляд лікарів за місцем проживання.

З 15.10.2003 до 22.10.2003 хворий знаходився у стаціонарі для вирішення питання щодо працездатності. З червня 2002 року до жовтня 2003 року маса тіла збільшилася (із 48 до 71 кг). Суб'єктивно почував себе краще, однак залишалися невеликий асцит, загальна слабкість, венозна сітка на поверхні живота і грудної клітки, над нижньою часткою правої легені ослаблене везикулярне дихання. АТ 120/80 мм рт. ст., пульс 72 за 1 хв. Печінка +3 см по правій середньо-ключичній лінії, на сонографії селезінка 129×77 мм. Активність амінотрансфераз у межах норми, рівень загальних ліпідів 3,7 ммоль/л, холестерину 2 ммоль/л, фібриногену 2,9 г/л, протромбіновий індекс 72%. Рівень білірубину крові – на верхній межі норми, як і показники гемограми (гемоглобін, еритроцити, тромбоцити, гематокрит та лейкоцити). Пацієнту відкоригували дозу феніліну і виписали під нагляд лікаря за місцем проживання.

До лютого 2004 року почував себе досить задовільно. У лютому знову з'явився біль, став збільшуватися живіт. Лікувався у відділенні судинної патології з 24.02.2004 до 13.05.2004. Діагностовано загальне виснаження, асцит, ознаки печінкової енцефалопатії. На бокових поверхнях живота і грудей венозні колатералі, набряки стоп і гомілок. У загальному аналізі крові: Нв 125 г/л, інші показники в межах норми. Активність амінотрансфераз підвищена вдвічі. Під час транскавального зондування мезокавального шунта з ангіографією виявлено стеноз проксимальної та дистальної ділянки анастомозу з градієнтом тиску 18 мм рт. ст. Балонна дилатація дистального кінця анастомозу зменшила градієнт тиску до 12–14 мм рт. ст. 13.04.04 проведено стентування проксимальної ділянки анастомозу стентом 16 мм, а 05.05.04 – стентування НПВ на рівні дистальної ділянки анастомозу з відновленням потужного кровоплину через мезокавальний шунт і нижню порожнисту вену. Після ендovasкулярного втручання стан пацієнта суттєво покращився, зменшився асцит. З відповідними рекомендаціями щодо харчування та прийому феніліну пацієнта виписали для амбулаторного спостереження.

Останнє погіршення стану здоров'я відзначив у грудні 2004 року: наростали загальна слабкість, асцит, біль у жи-

воті. При первинному огляді в терапевтичній клініці 01.02.2005: стан пацієнта важкий, АТ 90/65 мм рт. ст., схильність до ортостатичного колапсу, тахікардія (95–120 за 1 хв). Значна кількість рідини в плевральній порожнині, особливо зліва. Печінка і селезінка не збільшені. Сонографічно: печінка гіперехогенна, грубозернистої структури; селезінка 114 68 мм, однорідна. Діаметр селезінкової вени 8,3 мм. Допплерографія судин: селезінкова та верхньобрижова вени прохідні, діаметр ворітної вени 12 мм, кровоплин гепатофугальний. Вена хвостатої частки печінки прохідна. Між нижньою порожнистою та верхньобрижовою венами функціонуючий алопротезний шунт. Його діаметр 13 мм, кровоплин у напрямку до НПВ. У режимі кольорової доплерографії в місці анастомозу виявлено дефект зафарбовування до 50%. Стегнові, клубові та нижня НПВ прохідні, кровоплин фазний, синхронізований з актом дихання. Стінки загальних клубових та НПВ потовщені, ущільнені. В просвіті НПВ візуалізуються стенти. Висновок: стенти НПВ, ознаки реканалізації після перенесеного тромбофлебиту клубового венозного сегмента та НПВ. В аналізі крові 21.02.2005: Нв 150 г/л, еритроцити $4,5 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоцити $264 \cdot 10^9$ /л, лейкоцити $5,8 \cdot 10^9$ /л, Нт 45%, ШОЕ 4 мм/год, рівень загального білка 59 г/л, калію 4,5 ммоль/л, натрію 146 ммоль/л, креатиніну 60 ммоль/л, сечовини 4,8 ммоль/л, фібриногену 3 г/л, активність амінотрансфераз у нормі, вміст глюкози в крові 3,9 ммоль/л, протромбіновий індекс 48%. У плевральній рідині високий вміст білка.

Впродовж лютого та першої половини березня 2005 року у пацієнта декілька разів розвивалася шунтова кома з алкалозом, підвищеною осмолярністю крові, коливанням рівня глюкози в крові від 4,1 до 7,2 ммоль/л, електrolітними порушеннями. Кількість рідини в плевральній порожнині після евакуації швидко зростала. 6.03.05 виник сильний біль за грудиною, що супроводжувався зниженням артеріального тиску. Евакуація рідини із плевральної порожнини та аналгетики покращили стан хворого, однак артеріальний тиск не перевищував 75/50 мм рт. ст., що свідчило про тромбоемболію в системі легеневої артерії. З 23.03.2005 почався біль у лівій здихвинній ділянці, з'явилася діарея, різко знизився протромбіновий індекс – 18%. На цьому фоні 01.04.05 діагностовано тромбоз вени правого стегна. Відзначені рецидивуючий біль за грудиною і колапси.

Дані аутопсії: різке повнокрів'я мозку, легень, нирок. Наявність тромбу темно-червоного кольору в лівій гілці легеневої артерії, її дрібні гілки замуrowані кров'яними тромбами. В лівій плевральній порожнині 3,5 л, в правій – 0,5 л, у черевній порожнині – 2,5 л мутної сіро-жовтої рідини. Печінкові вени в місці впадіння в НПВ звужені. Пристінкові тромби в НПВ, стенозований мезокавальний шунт. Дрібновузловий цироз печінки. Смерть настала внаслідок тромбоемболії легеневої артерії.

Отже, пацієнт перебував у термінальній стадії СБК впродовж 2 міс. Важкість стану визначалася функціо-

нальною недостатністю печінки, недостатністю мезокавального шунта внаслідок його трамбування та рецидивуючою тромбоемболією в системі легеневої артерії. Значне потовщення та ущільнення стінок НПВ, стегових та клубових вен було наслідком перенесеного флеботромбозу в системі НПВ.

Ретроспективний аналіз перебігу хвороби вказує, що тригером пілефлебиту та тромбозу НПВ могла бути травма живота. Швидке збільшення розмірів каудальної частки від початку хвороби, ймовірно, було зумовлено флеботромбозом підпечінкового сегмента НПВ. Непрямим доказом цього є зменшення цієї частки майже відразу після відновлення кровоплину за допомогою стентування. На ВОХ вказують також значні зміни у венах, що формують НПВ, та стінках ПВ.

Не виключено, що флеботромбоз розвивався у пацієнта з генетично обумовленою тромбофілією, наприклад мутацією Лейдена FV, однак дослідження з цього приводу провести не було можливості. Перебіг хвороби був підгострий. Адекватна хірургічна допомога не попередила розвитку цирозу, а терапія непрямими антикоагулянтами – рецидивуючого тромбоутворення.

Список літератури

1. Дзісь Є.І., Томашевська О.Я. Гемостазіологічні підходи до діагностики тромботичних ускладнень // Кровообіг та гемостаз. – 2004. – № 2–3. – С. 27–34.
2. Anagnostopoulos G.K., Margantinis G., Kostopoulos P. et al. Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis due to right atrial myxoma // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – V. 78. – P. 333–334.
3. Balian A., Valla D., Naveau S., Musset D. et al. Post-traumatic membranous obstruction of the inferior vena cava associated with a hypercoagulable state // J. Hepatol. – 1998. – V. 28. – P. 723–726.
4. Bandyopadhyay S.K., Sarkar N., Ghosh S., Dasgupta S. Cholangiocarcinoma presenting with recurrent venous thrombosis // J. Assoc. Physicians. India. – 2003. – V. 51. – P. 824–825.
5. Bargallo X., Gilabert R., Nicolau C. et al. Sonography of the caudate vein: value in diagnosing Budd-Chiari syndrome // AJR Am. J. Roentgenol. – 2003. – V. 181. – P. 1641–1645.
6. Bayraktar Y., Balkanci F., Kansu E. et al. Budd-Chiari syndrome: analysis of 30 cases // Angiology. – 1993. – V. 44. – P. 541–551.
7. Bogin V., Marcos A., Shaw-Stiffel T. Budd-Chiari syndrome: in evolution // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – V. 17. – P. 33–35.
8. Bolondi L., Gaiani S., Li Bassi S. et al. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome by pulsed Doppler ultrasound // Gastroenterology. – 1991. – V. 100. – P. 1324–1331.
9. Borowska H., Arciszewska E., Czauderna P., Sawicki B. Dactinomycin-induced veno-occlusive disease in rats.

- The hepatoprotective action of amifostine. Evaluation in a light and electron microscope // *Folia Morphol. (Warsz.)*. – 2004. – V. 63. – P. 91–93.
10. Brisse H., Orbach D., Lassau N. et al. Portal vein thrombosis during antineoplastic chemotherapy in children: report of five cases and review of the literature // *Eur. J. Cancer*. – 2004. – V. 40. – P. 2659–2666.
 11. Cazals-Hatem D., Vilgrain V., Genin P. et al. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers // *Hepatology*. – 2003. – V. 37. – P. 510–519.
 12. Clain D., Freston J., Kreel L., Sherlock S. Clinical diagnosis of the Budd-Chiari syndrome. A report of six cases // *Am. J. Med.* – 1967. – V. 43. – P. 544–554.
 13. Coue O., Fornes P., Paraf F. et al. Budd-Chiari syndrome secondary to post-traumatic stenosis of the inferior vena cava. (Article in French) // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1996. – V. 20. – P. 196–199.
 14. Deleve L.D., Wang X., Tsai J. et al. Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease) in the rat is prevented by matrix metalloproteinase inhibition // *Gastroenterology*. – 2003. – V. 125. – P. 882–890.
 15. Deltre P., Denninger M.H., Hillaire S. et al. Factor V Leiden related Budd-Chiari syndrome // *Gut*. – 2001. – V. 48. – P. 264–268.
 16. Denninger M.H., Chait Y., Casadevall N. et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors // *Hepatology*. – 2000. – V. 31. – P. 587–591.
 17. Fernandez-Gonzalez A.L., Llorens R., Herreros J.M. et al. Blunt traumatic rupture of the right hemidiaphragm and Budd-Chiari syndrome // *Ann. Thorac. Surg.* – 1994. – V. 58. – P. 559–561.
 18. Finn J.P., Kane R.A., Edelman R.R. et al. Imaging of the portal venous system in patients with cirrhosis: MR angiography vs duplex Doppler sonography // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1993. – V. 161. – P. 989–994.
 19. Fisher N.C., McCafferty I., Dolapci M. et al. Managing Budd-Chiari syndrome: a retrospective review of percutaneous hepatic vein angioplasty and surgical shunting // *Gut*. – 1999. – V. 44. – P. 568–574.
 20. Frank J.W., Kamath P.S., Stanson A.W. Budd-Chiari syndrome: early intervention with angioplasty and thrombolytic therapy // *Mayo Clin. Proc.* – 1994. – V. 69. – P. 877–881.
 21. Friedman A.C., Ramchandani P., Black M. et al. Magnetic resonance imaging diagnosis of Budd-Chiari syndrome // *Gastroenterology*. – 1986. – V. 91. – P. 289–295.
 22. Gurkan E., Unsal C., Baslamisli F., Arslan D. Budd-Chiari syndrome associated with visceral leishmaniasis and Factor V Leiden mutation // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2004. – V. 18. – P. 205–207.
 23. Henderson J.M., Warren W.D., Millikan W.J. Jr. et al. Surgical options, hemato-logic evaluation, and pathologic changes in Budd-Chiari syndrome // *Am. J. Surg.* – 1990. – V. 159. – P. 41–48; discussion 48–50.
 24. Holland-Fischer P., Gronbaek H., Astrup L. et al. Budd-Chiari and inferior caval vein syndromes due to membranous obstruction of the liver veins: successful treatment with angioplasty and transcaval transjugular intrahepatic porto-systemic shunt // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – V. 39. – P. 1025–1028.
 25. Jang J.W., Yoon S.K., Bae S.H. et al. Rapidly progressing Budd-Chiari syndrome complicated by hepatocellular carcinoma // *Korean. J. Intern. Med.* – 2003. – V. 18. – P. 191–195.
 26. Kage M., Arakawa M., Kojiro M., Okuda K. Histopathology of membranous obstruction of the inferior vena cava in the Budd-Chiari syndrome // *Gastroenterology*. – 1992. – V. 102. – P. 2081–2090.
 27. Kalayoglu-Besisik S., Yenerel M.N., Caliskan Y. et al. Time-related changes in the incidence, severity, and clinical outcome of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation patients during the past 10 years // *Transplant. Proc.* – 2005. – V. 37. – P. 2285–2289.
 28. Karageorgiou H., Mookerjee R.P., Patani N.R. et al. 'Nipped in the Budd': hepatic venous outflow obstruction in evolution // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – V. 17. – P. 65–68.
 29. Karasu Z., Nart D., Lebe E. et al. Liver transplantation in a patient with Budd-Chiari syndrome secondary to factor V Leiden mutation // *Transplant. Proc.* – 2003. – V. 35. – P. 3008–3010.
 30. Kavanagh P.M., Roberts J., Gibney R. et al. Acute Budd-Chiari syndrome with liver failure: the experience of a policy of initial interventional radiological treatment using transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – V. 19. – P. 1135–1139.
 31. Kim T.K., Chung J.W., Han J.K. et al. Hepatic changes in benign obstruction of the hepatic inferior vena cava: CT findings // *AJR*. – 1999. – V. 173. – P. 1235–1242.
 32. Kreft B., Flacke S., Zhou H. et al. Diagnostic imaging of vascular leiomyosarcomas (Article in German) // *Rofo*. – 2004. – V. 176. – P. 183–190.
 33. Kuniyoshi Y., Kojima K., Miyagi K. et al. Improvement of liver function after surgery for Budd-Chiari syndrome // *Surg. Today*. – 2005. – V. 35. – P. 122–125.
 34. Ludwig J., Hashimoto E., McGill D.B., van Heerden J.A. Classification of hepatic venous outflow obstruction: ambiguous terminology of the Budd-Chiari syndrome // *Mayo Clin. Proc.* – 1990. – V. 65. – P. 51–55.
 35. Mahmoud A.E., Elias E., Beauchamp N., Wilde J.T. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis // *Gut*. – 1997. – V. 40. – P. 798–800.
 36. Malkowski P., Michalowicz B., Pawlak J. et al. Surgical and interventional radiological treatment of

- Budd–Chiari syndrome: report of nine cases // *Hepato-gastroenterology*. – 2003. – V. 50. – P. 2049–2051.
37. McCuskey R.S. Morphological mechanisms for regulating blood flow through hepatic sinusoids // *Liver*. – 2000. – V. 20. – P. 3–7.
 38. McCuskey R.S., Reilly F.D. Hepatic microvasculature: dynamic structure and its regulation // *Semin. Liver. Dis.* – 1993. – V. 13. – P. 1–12.
 39. McGee J., Patrick R.S., Wood C.B., Blumgart L.H. A case of veno-occlusive disease of the liver in Britain associated with herbal tea consumption // *J. Clin. Pathol.* – 1976. – V. 29. – P. 788–794.
 40. Millener P., Grant E.G., Rose S. et al. Color Doppler imaging findings in patients with Budd–Chiari syndrome: correlation with venographic findings // *AJR* – 1993. – V. 161. – P. 307–312.
 41. Mitchell M.C., Boitnott J.K., Kaufman S. et al. Budd–Chiari syndrome: etiology, diagnosis and management // *Medicine (Baltimore)*. – 1982. – V. 6. – P. 199–218.
 42. Molmenti E.P., Segev D.L., Arepally A. et al. The utility of TIPS in the management of Budd–Chiari syndrome // *Ann. Surg.* – 2005. – V. 24. – P. 978–981.
 43. Murad S.D., Valla D.C., de Groen P.C. et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd–Chiari syndrome // *Hepatology*. – 2004. – V. 39. – P. 500–508.
 44. Najean Y., Rain J.D., Billotey C. Red cell and platelet kinetics in chronic cytopenias following transplantation // *Hematol. Cell. Ther.* – 1997. – V. 39. – P. 233–236.
 45. Narayanan Menon K.V., Shah V., Kamath P.S. The Budd–Chiari Syndrome // *NEJM*. – 2004. – V. 350. – P. 578–585.
 46. Ochs A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Dig. Dis.* – 2005. – V. 23. – P. 56–64.
 47. Okuda K. Membranous obstruction of the inferior vena cava (obliterative hepatocavopathy, Okuda) // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – V. 16. – P. 1179–1183.
 48. Okuda K., Kage M., Shrestha S.M. Proposal of a new nomenclature for Budd–Chiari syndrome: hepatic vein thrombosis versus thrombosis of the inferior vena cava at its hepatic portion // *Hepatology*. – 1998. – V. 28. – P. 1191–1198.
 49. Orloff M.J., Daily P.O., Orloff S.L. et al. A 27-year experience with surgical treatment of Budd–Chiari syndrome // *Ann. Surg.* – 2000. – V. 232. – P. 340–352.
 50. Panis Y., Belghiti J., Valla D. et al. Portosystemic shunt in Budd–Chiari syndrome: long-term survival and factors affecting shunt patency in 25 patients in Western countries // *Surgery*. – 1994. – V. 115. – P. 276–281.
 51. Razavi M.K., Hansch E.C., Kee S.T. et al. Chronically occluded inferior venae cavae: endovascular treatment // *Radiology*. – 2000. – V. 214. – P. 133–138.
 52. Rector W.G. Jr., Xu Y.H., Goldstein L. et al. Membranous obstruction of the inferior vena cava in the United States // *Medicine (Baltimore)*. – 1985. – V. 64. – P. 134–143.
 53. Rossle M., Olschewski M., Siegerstetter V. et al. The Budd – Chiari syndrome: outcome after treatment with the transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Surgery*. – 2004. – V. 135. – P. 394–403.
 54. Sartori M.T., Spiezia L., Cesaro S. et al. Role of fibrinolytic and clotting parameters in the diagnosis of liver veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric population // *Thromb. Haemost.* – 2005. – V. 93. – P. 682–689.
 55. Sharma S., Texeira A., Texeira P. et al. Pharmacological thrombolysis in Budd–Chiari syndrome: a single centre experience and review of the literature // *J. Hepatol.* – 2004. – V. 40. – P. 172–180.
 56. Shrestha S.M. Membranous obstruction of the hepatic portion of the inferior vena cava: is this an underdiagnosed entity in developing countries? // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – V. 90. – P. 303–306.
 57. Simioni P., Prandoni P., Lensing A. W.A. et al. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with an Arg506Gln Mutation in the Gene for Factor V (Factor V Leiden) // *NEJM*. – 1997. – V. 336. – P. 399–403.
 58. Sobhonslidsuk A., Jeffers L.J., Acosta R.C. et al. Budd – Chiari-like presentation of hepatic adenoma // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – V. 20. – P. 653–656.
 59. Srinivasan P., Rela M., Prachalias A. et al. Liver transplantation for Budd–Chiari syndrome // *Transplantation*. – 2002. – V. 73. – P. 973–977.
 60. Sulis M.L., Bessmertny O., Granowetter L. et al. Veno-occlusive disease in pediatric patients receiving actinomycin D and vincristine only for the treatment of rhabdomyosarcoma // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2004. – V. 26. – P. 843–846.
 61. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia // *NEJM*. – 2000. – V. 342. – P. 1255–1265.
 62. Tsokos M., Erbersdobler A. Pathology of peliosis // *Forensic. Sci. Int.* – 2005. – V. 149. – P. 25–33.
 63. Valla D., Casadevall N., Lacombe C. et al. Primary myeloproliferative disorder and hepatic vein thrombosis. A prospective study of erythroid colony formation in vitro in 20 patients with Budd–Chiari syndrome // *Ann. Intern. Med.* – 1985. – V. 103. – P. 329–334.
 64. Valla D., Hadengue A., El Younsi M. et al. Hepatic venous outflow block caused by short-length hepatic vein stenoses // *Hepatology*. – 1997. – V. 23. – P. 814–819.
 65. Walker I.D. Venous and arterial thrombosis during pregnancy: epidemiology // *Semin. Vasc. Med.* – 2003. – V. 3. – P. 25–32.
 66. Wu T., Wang L., Xiao Q. et al. Percutaneous balloon angioplasty of inferior vena cava in Budd–Chiari syndrome-R1 // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – V. 83. – P. 175–178.

67. Xu P.Q., Dang X.W. Treatment of membranous Budd–Chiari syndrome: analysis of 480 cases // *Hepatobiliary. Pancreat. Dis. Int.* – 2004. – V. 3. – P. 73–76.
68. Yagi K., Kawano M., Haraki T. et al. Long-term efficacy of immunoadsorbent plasmapheresis in a patient with Budd–Chiari syndrome due to antiphospholipid syndrome: case report with nine-year follow-up // *Lupus.* – 2004. – V. 13. – P. 135–138.
69. Yang X.L., Cheng T.O., Chen C.R. Successful treatment by percutaneous balloon angioplasty of Budd–Chiari syndrome caused by membranous obstruction of inferior vena cava: 8-year follow-up study // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – V. 28. – P. 1720–1724.
70. Zhang C., Fu L., Zhang G. et al. Ultrasonically guided inferior vena cava stent placement: experience in 83 cases // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 1999. – V. 10. – P. 85–91.

Окклюзия печеночных и нижней полых вен

М.В. Панчишин, Ю.М. Панчишин, О.О. Сорокопуд

РЕЗЮМЕ. Рассмотрены причины развития и патогенетические механизмы тромбоза печеночных вен (ПВ), нижней полых вен (НПВ), веноокклюзионной болезни (ВОБ) и клинические проявления этой патологии. Проанализированы возможности разных диагностических методов обследования и основные подходы к лечению при окклюзии ПВ и НПВ на основе анализа данных литературы и собственного наблюдения 19-летнего пациента с тромбозом НПВ и ПВ.

Ключевые слова: тромбоз печеночных вен и нижней полых вен, веноокклюзионная болезнь, синдром Бадда–Киари.

Occlusion of hepatic and inferior vena cava veins

M.V. Panchyshyn, Yu. M. Panchyshyn, O.O. Sorokopud

SUMMARY. In this literature review causes of the development of hepatic veins and vena cava inferior thrombosis, along with etiology of vein occlusion are presented. Pathogenetic mechanisms of hepatic veins and vena cava inferior obstruction are described. Clinical symptoms, various diagnostic possibilities of patient's investigation and basic approaches for treatment are considered. Besides, a case study of vena cava inferior and hepatic veins thrombosis in a 19-year-old man is analyzed in this article.

Key words: hepatic veins and vena cava inferior thrombosis, vein occlusion, Budd–Chiari syndrome.

Адреса для листування:

Марія Володимирівна Панчишин
79044, Львів, вул. Жуковського, 10/29

УДК 612.115.1/.2:"34":616.151.5:616.127-005.4

Оцінка коагуляційного ризику і діагностичне значення циркадних порушень системи гемостазу у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Т.Й. Мальчевська

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

РЕЗЮМЕ

зважаючи на циркадність змін більший динамізм з боку системи гемостазу притаманний групі пацієнтів на ГІМ. Лише сумарна оцінка різних ланок системи гемостазу надає можливість інтерпретації складних процесів тромбоутворення, як при дестабілізації ІХС, так і при стабільному її перебігу.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, циркадність гемостазу.

Порушення в системі гемостазу відіграють досить важливу роль у механізмах розвитку атеросклерозу, а також у виникненні його найбільш грізних ускладнень. Останніми роками тісний зв'язок між процесами атерогенезу і тромбоутворення, підтверджений в експериментальних, клінічних і лабораторних дослідженнях, спонукав до пошуку коагуляційних факторів ризику серцево-судинних захворювань, у тому числі ішемічної хвороби серця (ІХС). Результати проведених епідеміологічних досліджень свідчать про зв'язок не лише деяких факторів зсідання крові, а також факторів системи фібринолізу з ризиком атеротромбозу. Тканинний активатор і інгібітор плазміногену (РАІ-1), антиген тканинного активатора плазміногену разом з фібриногеном, фактором VII зсідання крові та фактором Віллебранда визнані коагуляційними факторами ризику [11]. Відомості про те, що фактори зсідання крові беруть участь у прогресуванні атеросклерозу та в ініціації судинних ускладнень, добре відомі. Але інтерес до цього питання відродився через нове розуміння процесів і механізмів гострого тромбоутворення. Встановлено, що час розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та інсульту мають певну циклічність

впродовж доби з піком у години пробудження і підйому, з повторним піком о 15.00–18.00 і в нічний час. За даними покрокового множинного регресійного аналізу, навіть від циркадного ритму введення тромболітичних препаратів залежить ефективність тромболізу. Кращими видались результати при застосуванні тромболітичних препаратів у другій половині дня.

Ось чому циркадність процесів зсідання і протизсідання крові може відігравати неабияку роль в ініціації цих інцидентів. Не менш важливим є факт ризику повторних атеротромботичних ускладнень впродовж декількох тижнів після відзначеної події гострого коронарного синдрому (ГКС) [12].

Враховуючи обмаль публікацій щодо варіабельності системи гемостазу у пацієнтів з ІХС, метою нашої роботи стало вивчення та оцінка добових коливань показників системи гемостазу у хворих як при стабільній ІХС, так і за умов її дестабілізації [8–10].

Обстежено 50 пацієнтів віком від 35–78 років з різними формами ІХС: 1-шу групу склали 25 пацієнтів з перенесеним ІМ (за даними анамнезу), на момент обстеження їх стан розцінювали як стабільний; 2-гу – пацієнти з

Q-ІМ, у 10 з котрих були протипоказання до проведення тромболітичної терапії або хворі не були госпіталізовані в оптимальні строки для її проведення, іншим проводили системний тромболізис стрептокіназою в дозі 1 500 000 Од. Діагноз стенокардії і ГКС встановлювали відповідно до існуючих європейських рекомендацій [5–7]. Групи були співставлені за факторами ризику, віком, статтю, наявності супутньої патології (ХОЗЛ, цукровий діабет, порушення толерантності до глюкози, жировий гепатоз, хронічний холецистит, рідше – пептична виразка дванадцятипалої кишки, подагричний поліартрит, синдром обструктивного апноє).

Матеріали і методи дослідження

Матеріалом служила кров пацієнтів з різними формами ІХС. Забор крові здійснювали натще кожні 6 год (о 6.00, 12.00, 18.00, 24.00) на 7-му – 10-ту добу госпітального періоду, в силіконові пробірки з урахуванням пропорції до плазми крові 3,8% натрію цитрату (1:9).

Визначали згортальну, протизгортальну та фібринолітичну циркадність показників системи гемостазу: активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПТЧ), тромбіновий час (ТЧ), рівень фібриногену (ФГ), плазміногену (ПГ), вміст антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ), протеїну С, фібринолітичну активність крові (ФАК), Хагеманзалежну фібринолітичну активність (ХЗФА). Гемостазіологічні дослідження проводили за загальноприйнятими методами [1–4]: визначення АЧТЧ, ПТЧ, ТЧ як показників згортальної системи – за стандартними методиками, що ґрунтуються на визначенні часу утворення згустка при штучному внесенні в плазму факторів згортання крові (з використанням реактивів фірми «Німап», Німеччина). Фактори згортання крові оцінювали за допомогою кулькового коагулометра «Amelung KC ІА» (Німеччина). Концентрацію ФГ визначали на коагулометрі за допомогою діагностичного набору фірми «Німап» (основною цього методу є фотометричне визначення швидкості преципітації фібрину під впливом рептілази). ФАК визначали за часом лізису еуглобулінового згустка, за швидкістю лізису фібрину плазміном з використанням набору реагентів фірми «РЕНАМ» (Росія). З метою оцінки ФАК визначали Хагеманзалежний фібриноліз. Основною методу є здатність активованого коаїном ФГ як матриці, субстрату, без якого неможливе перетворення в розчинний плазмі ПГ у плазміні. Рівень АТ ІІІ визначали за різницею між кількістю тромбіну, доданого до надлишку плазми крові, та його кількістю, що залишилася після інактивації частини ферменту АТ ІІІ.

Статистичну обробку матеріалів проводили за допомогою пакета Statistica 6,0. Враховуючи близький до правильного розподіл вимірюваних величин, для порівняння груп використовували t-test, достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Окрім аналізу циркадності показників гемостазу, ми зробили також міжгрупове порівняння варіабельності змін системи гемостазу при дестабілізації ІХС щодо такої при стабільних формах ІХС. Аналізуючи показники гемостазу, визначено зміни усіх її ланок. Дані щодо змін параметрів системи гемостазу між порівнюваними групами представлені в таблиці.

Як видно із таблиці, найбільших змін зазнає система фібринолізу у хворих зі стабільним перебігом ІХС.

Більш пригнічена її активність спостерігається в полуденний і нічний періоди, в той час як у хворих з ГІМ її пікове пригнічення припадає на вечірні та нічні години. Найбільш активним був фібриноліз у ранкові години, особливо у хворих з ГІМ, у той час як її плазмовий компонент – ПГ – порівняно з нічним рівнем вже встигав до ранку виснажитися. Така достовірність циркадних відмінностей була встановлена лише у хворих з ГІМ (рисунок).

Зважаючи на більш активний фібриноліз за лізисом еуглобулінового згустка у групі хворих з ГІМ, характер змін фібринолізу за визначенням ХЗФА зазнав більшої депресії у групі хворих зі стабільним перебігом ІХС. Не менш вагомим для характеристики фібринолітичної системи є рівень плазміногену, який впродовж всієї доби залишався стабільно високим у групі пацієнтів зі стабільною ІХС. Така дещо знижена плазмінова активність на тлі вираженої стійкої добової депресії пояснюється, можливо, недостатньою активністю власне природних активаторів фібринолізу в групі пацієнтів зі стабільною ІХС. У таких випадках навіть незначний дисбаланс у системі зсідання крові при досить вираженому пригніченні фібринолітичної системи не може достатньою мірою компенсуватись протизгортальною системою. Такі зміни практично за всіма показниками можуть бути одним із пускових механізмів дестабілізації ІХС. Незважаючи на те, що потенціал плазмінової системи за рівнем плазміногену був більш виражений у хворих з ГІМ порівняно з пацієнтами зі стабільним перебігом ІХС із його високо-стабільним рівнем впродовж доби, він встигав виснажуватися під ранок.

Стосовно системи зсідання крові, то нами виявлена неоднозначність їх змін. Якщо АЧТЧ і ПТЧ, які характеризують і внутрішній, і зовнішній шляхи зсідання крові, у хворих з ГІМ демонстрували впродовж дня виражену гіпокоагуляцію, яка є наслідком проведеного лікування і, можливо, достатності свого природного антикоагулянтного фону, свідченням якого є особливо високі ранкові цифри АТ ІІІ, який, як правило, знаходиться в конформаційних зв'язках із власним гепарином, то більше вкорочення ТЧ як заключного етапу зсідання крові і вищий рівень фібриногену в 2-й групі не тільки зранку, але й вночі, що є свідченням невичерпності і готовності системи зсідання до повторного тромбоутворення в цю

Таблиця

Варіабельність системи гемостазу при різних формах ІХС

Показник ІХС ГІМ	Години				p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₁₋₄	p ₃₋₄
	6.00	12.00	18.00	24.00				
АЧТЧ, с	38,3±9,6	37,9±8,5	36,8±16,7	36,8±16,7				
	53,9±24	46,9±17	48,5±14,2	48,2±18,9				
ПТЧ, с	17,5±5,5	18,2±4,1*	16,5±2,1**	16,6±3,6				
	25,9±15,3	25,8±9,9*	23,9±7,2**	24,25±16,6				
ТЧ, с	13,9±2,1	15,5±2,6	13,8±3,1	14,7±2,4				
	13,98±5,58	14,02±4,8	12,65±3,43	13,95±5,1				
ФГ, г/л	3,1±0,9	2,8±0,7	3,2±0,8**	3,3±0,8			0,05	
	4,63±1,1	3,8±1,13	4,02±1,13**	4,31±1,5				
АТ III, %	78,9±7,9	80,5±5,6	80,2±4,6	78,5±5,5				
	79,18±3,79	77,73±3,41	78,18±5,90	76,36±3,11				0,09
Протеїн С, %	80±0,6	81,5±7,4	80,8±3,4	82,1±5,2				
	84,18±5,72	80,36±0,3	82,18±3,6	78,72±4,43	0,04		0,001	0,01
ФАК, хв	260,3±105	286,2±81,2	258,3±109	291,5±104				
	213,58±88,01	266±73,36	291±82,29	275,5±85,8	0,01	0,08	0,07	
ХЗФА, хв	14,9±8,2	13±9,1**	13,1±12,9	14±8,7				
	24,67±13,24	21,2±10,3**	22,1±10,4	21,5±11,1				
ПГ, %	78,4±10,1	78,6±10,1	78,6±7,2	78,3±6,6	0,07			
	78,36±8,62	73,91±8,06	74±8,04	73,73±5,95	0,01			

Примітки: $p < 0,05$; *достовірність між групами хворих на ІМ і при стабільній ІХС; $p < 0,02^{**}$; $p < 0,01^{***}$; $p < 0,001^{***}$; p_{1-2} – циркадна достовірність між 6.00 і 12.00; p_{1-3} – циркадна достовірність між 6.00 і 18.00; p_{1-4} – циркадна достовірність між 6.00 і 24.00; p_{2-3} – циркадна достовірність між 12.00 і 18.00; p_{2-4} – циркадна достовірність між 12.00 і 24.00; p_{3-4} – циркадна достовірність між 18.00 і 24.00.

пору доби. Тобто кінцевий етап тромбоутворення, остаточною метою якого є формування фібринового згустка як основи тромба, є більш вразливим і вирішальним і його потенціал домінує у хворих з ГІМ. Від його резервних можливостей і розбалансованості поетапних процесів зсідання залежить перебіг захворювання. І лише завдяки злагодженості функціонування протизгортальної системи і системи фібринолізу вдається стримувати

тромбоутворення. Неоднозначним виявився вплив АТ III і протеїну С. Так, найбільш високий їх протизгортальний сумарний потенціал відзначено у 2-й групі в ранкові години. За рахунок АТ III потенціал протизгортальної системи превалював у групі стабільної стенокардії, залишаючись стабільно однаковим впродовж денного періоду. Щодо активності протеїну С, то вона була вищою в групі ГІМ у ранковий і вечірній час. У групі стабільної стено-

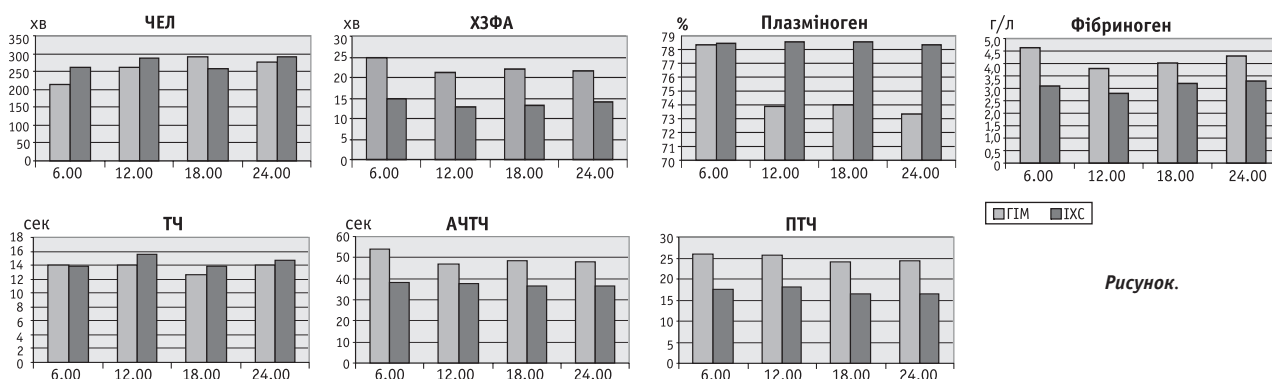


Рисунок.

кардії у нічний час рівень протеїну С порівняно з іншим часом доби сягав найвищих цифр, проте циркадність його добових коливань була несуттєвою.

Деталізуючи процес зсідання крові, слід відзначити, що АЧТЧ у хворих 2-ї групи в ранішні (6.00) часи доби в 1,4 разу, або на 29%, перевищував такий показник у пацієнтів зі стабільним перебігом ІХС і був найвищим у цей часовий проміжок у своїй групі порівняно з іншим часом доби. Майже однаковим було співвідношення показників між порівнюваними групами в іншу пору доби і це склало близько 24% у 18.00 і 24.00 і найменшим – о 12.00, що становило 19,2%.

У хворих зі стабільним перебігом ІХС о 18.00 і 24.00 порівняно з ранковими годинами (6.00) відзначалася тенденція до зменшення АЧТЧ на 4%, хоча ці коливання були в межах контрольних величин. Подібне співвідношення утримувалось в проміжках між 12.00 і 18.00–24.00. Химерно малою була різниця АЧТЧ між ранковим і полуденним періодом. І ці показники в абсолютному значенні майже нічим не відрізнялись між собою о 18.00 і 24.00.

У хворих з ГІМ, незважаючи на те, що АЧТЧ був найвищим у ранкові години (6.00), в подальшому він дещо знижувався до 12.00 і утримувався на одному рівні о 18.00 і 24.00, і це на 11% було нижчим від ранкових показників.

Таким чином, найвищий антикоагулянтний ефект спостерігався в ранкові часи у пацієнтів з ГІМ з дещо більш значними коливаннями впродовж доби. У пацієнтів з ІХС простежувалась менше виражена тенденція щодо його циркадних коливань, хоча, залишаючись у межах контрольних величин, незначно поступалась такий у хворих з ГІМ, проте це забезпечувало належну гіпокоагуляцію.

Щодо ПТЧ, який характеризує зовнішній шлях зсідання крові, то у хворих з ГІМ впродовж доби виявлені менш суттєві його коливання. Причому у 2-й групі в ранкові і полуденні години, а у 1-й – у вечірній і нічний час вони не відрізнялись між собою. У пацієнтів зі стабільним перебігом ІХС подібну тенденцію відзначено о 18.00 і 24.00. Щодо погодинного співвідношення між порівнюваними групами, то воно було майже однаковим, що, правда, достовірним виявилось о 12.00 і 18.00 – відповідно 29,5% ($p<0,05$) і 31% ($p<0,02$), але з найбільшим ранковим співвідношенням, яке сягало 33%, хоча було недостовірним.

Показник ТЧ як свідчення заключного етапу процесу зсідання крові, тобто перетворення ФГ у фібрин під впливом тромбіну, в ранкові години в порівнюваних групах не відрізнявся. Виразених добових коливань цього показника у хворих з ГІМ не спостерігалось. Майже на одному рівні він утримувався впродовж доби, за виключенням 18.00, коли на 9% був нижчим у порівнянні з іншими показниками доби (6.00 і 12.00, 24.00). Дещо різноспрямованими змінами характеризувався показник ТЧ у хворих зі стабільною ІХС з однаковим як збільшенням порівня-

но з ранковим часом, так і подальшим зменшенням до 18.00 на 11%.

Більш динамічними виявились циркадні зміни рівня ФГ. При порівнянні цього показника у пацієнтів зі стабільним перебігом ІХС і при її дестабілізації привертає увагу той факт, що рівень ФГ у хворих з ГІМ у цілому був вищим. Найвищим був відсоток його у 2-й групі в порівнянні з 1-ю в ранкові години, що склало 34%, однак достовірними виявились відмінності при обстеженні пацієнтів у вечірній час. Так, о 18.00 рівень ФГ у хворих з ГІМ на 20% ($p<0,02$) перевищував такий у групі хворих зі стабільним перебігом ІХС. З того часу рівень ФГ в обох групах поступово починав підвищуватися і досягав свого піку в ранкові години. Найбільш вагомим коливанням рівня ФГ зафіксовані у групі хворих з ГІМ між 6.00 і 12.00, що склало 18%. У нічні і ранкові години коливання ФГ між 1-ю і 2-ю групами не відрізнялось, що склало 7%, проте ці показники виявились достовірними лише в групі зі стабільною стенокардією ($p<0,05$). Натомість, у хворих на стабільну стенокардію піковим виявились нічні показники ФГ о 24.00 із найнижчим його рівнем о 12.00. Зважаючи на різноманітність механізмів, через які ФГ впливає на атеротромбоз (стимулювальний вплив на проліферацію судинної стінки, зміни реології крові, посилення формування фібрину, активація агрегації тромбоцитів), кожен з яких зрештою призводить до виникнення передумов до тромбоутворення, слід зауважити, що, з одного боку, підвищення рівня ФГ виступає як маркер гіперкоагуляції, а з іншого – як прозапальний активатор атерогенезу. Тією чи іншою мірою результати нашого дослідження це підтверджують. Виявлена нами циркадність змін рівня ФГ несе потенційний ризик підвищеного тромбоутворення у нічні і ранкові години як при ІХС, так і при її дестабілізації.

Щодо показників протизгортальної системи, то рівень АТ III не зазнавав виражених циркадних змін у пацієнтів як з ІХС, так і з ГІМ. Відмінності між групами були недостовірними з тенденцією до зниження його активності о 24.00 порівняно з 18.00 ($p>0,05$) у групі хворих з ГІМ. У ранкові години його активність була в цій групі найвищою з недостовірним зниженням вночі. Проте найвищим в абсолютному значенні цифр рівень АТ III був у 1-й групі. Так, у пацієнтів зі стабільною ІХС найвищою його активність була в період найбільшої фізичної активності – о 12.00 і 18.00 з тенденцією до зниження о 24.00 і 6.00.

Подібні зміни спостерігались і щодо активності протеїну С, хоча відмінності між групами були виявлені в більшому ступені, ніж при характеристиці АТ III, особливо в нічний і ранковий період. Подібною до рівня АТ III виявилась циркадність змін протеїну С у хворих з ГІМ з найбільш піковою його концентрацією у ранкові години. У хворих з ГІМ рівень протеїну С знижувався о 12.00 і 24.00 відносно такого о 6.00 відповідно на 4,5% ($p<0,05$) і 6,4% ($p<0,001$). Найнижчою серед порівнюва-

них груп і найнижчою у хворих з ГІМ була активність протеїну С о 24.00, що на 4,3% ($p < 0,01$) було нижчим за таку порівняно з 18.00. Несуттєвою видалась циркадність змін протеїну С у пацієнтів зі стабільною ІХС. Так, у цій групі недостовірно нижчим його рівень був у ранкові години, що поряд із активністю АТ ІІІ свідчить про деяку незахищеність цієї системи в умовах підвищеного тромбоутворення.

Стосовно ФАК, то лізис еуглобулінового згустка був більше пригнічений у хворих зі стабільним перебігом ІХС з найбільшим однаковим коливанням між ранковими годинами і полуднем (6.00 і 12.00), ранковими і нічними годинами (6.00 і 24.00), вечірнім часом і опівніччю (18.00 і 24.00), що склало 11%. За абсолютними значеннями цифр у цій групі найбільше був пригнічений фібриноліз о 24.00, який під ранок відносно активізувався з повторною депресією через 12-годинний проміжок – о 12.00. Міжгрупова відмінність максимально проявлялась о 12.00, склавши 28%, і мінімальною була о 24.00, що становило 5,8%.

У групі хворих з ГІМ найбільшого пригнічення ФАК зазнавала у вечірні і нічні години з відносно активацією на 24% ($p > 0,05$) у ранковий час. Достовірними виявились зміни ФАК між ранком і полуднем (6.00 до 12.00), коли пригнічення ФАК становило 20% ($p < 0,01$).

Стосовно ХЗФА, то більших змін вона зазнавала у хворих з ГІМ. Як при стабільній стенокардії, так і при ГІМ найбільше її пригнічення виявлено в ранкові години, хоча не мало ознак достовірності. Міжгрупове співвідношення з урахуванням циркадності було майже однаковим, причому достовірними були зміни о 12.00, які на 35% ($p < 0,02$) констатували більше пригнічення ХЗФА у хворих з ГІМ.

Циркадність коливань рівня ПГ не простежувалась у пацієнтів зі стабільним перебігом ІХС. Рівень ПГ як у групі зі стабільною стенокардією, так і в групі з ГІМ у ранкові години не відрізнявся. Проте в подальшому в період найбільшої фізичної активності і в період сну у 2-й групі хворих його рівень свідчив про активність плазмінової системи, яка дещо виснажувалась під ранок.

Привертає увагу, що циркадні відмінності між показниками гемостазу були більш виражені в групі при дестабілізації ІХС. Отже, оцінка варіабельності змін системи гемостазу може бути одним із етапів поглибленого вивчення, розуміння та визначення пускових тригерів у розвитку дестабілізації ІХС з урахуванням часу доби. Так, встановлення добового профілю змін різних ланок системи гемостазу надасть можливість глибоко проаналізувати, завчасно скоригувати і спрогнозувати клінічні ситуації.

Висновки

1. Зважаючи на циркадність змін в обстежених групах, ми дійшли висновку, що більший динамізм за більшістю показників відзначено у хворих з ГІМ. Лише сумарна оцінка різних ланок системи гемостазу з урахуванням циркадності їхніх змін надає можливість інтерпретації складних

багатограних процесів тромбоутворення як при дестабілізації ІХС, так і за умов її стабільного перебігу.

2. У хворих зі стабільним перебігом ІХС найбільшою мірою страждає система фібринолізу. На тлі урівноважених поетапних процесів зсідання крові таке одночасне найбільше, порівняно з групою ГІМ, пригнічення її ФАК і плазмінової ланки обумовлене вірогідно недостатнім активаторним потенціалом, утримується досить активним протизгортальним потенціалом за рахунок високого рівня АТ ІІІ.

3. Активація кінцевого етапу зсідання крові у хворих з ГІМ збалансована потенціалом протизгортальної системи і більш активним фібринолізом.

4. Виходячи із циркадності гемостазіологічних змін, нами вперше встановлено патофізіологічну поетапність вирівнювання гемостазіологічного дисбалансу. У вечірні і нічні години пригнічену систему фібринолізу при ГІМ, «відносно циркадну коагулябельність» внутрішнього і зовнішнього шляхів зсідання крові та істинну гіперкоагуляцію заключного етапу зсідання крові урівноважує невід'ємна складова плазмового гемостазу – ПГ, що першим включається у вирівнювання порушеної гемостазіологічної рівноваги. У ранковий період власне ФАК і протеїн С, а в денний – висока активність АТ ІІІ продовжують утримувати таку рівновагу.

5. У пацієнтів зі стабільним перебігом ІХС за низкою показників (ПГ, протеїн С, АЧТЧ) встановлені несуттєві циркадні відмінності, в той час як варіабельність АТ ІІІ була мінімальною в обох групах.

Список літератури

1. Балуда В.П., Балуда М.Ф. Физиология системы гемостаза. – М., 1995. – 169 с.
2. Балуда В.П., Балуда М.Ф., Деяков И.И., Тленшуков Н.К. Физиология системы гемостаза. – М., 1995. – 145 с.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 1999. – 210 с.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
5. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article : a report of the American College of Cardiology // American Heart association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) / R.J. Gibbons, J. Abrams, K. Chatterjee // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – 41(1). – P. 159–168.
6. Management of Acute Coronary Syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force of the ESC / Michel E. Bertrand, Chair, Maarten L. Simoons // Eur. Heart J. – 2002. – N 23. – P. 1809–1840.

7. Management of Acute Myocardial Infarction in patients presenting with persistent *ST*-segment elevation. The Task Force of the ESC / Van de Werf Chair. Bertrand, Ardissino D., Betriu A. et al. // Eur. Heart J. – 2003. – N 24. – P. 28–66.
8. Monte S., Lyons G. In vitro evidence of gender-related heparin resistance // Int. J. Obstet. Anesth. – 2004. – Vol. 13(2). – P. 91–94.
9. Stefan N. Willich for the ESCVA Study Group. European Survey on Circadian Variation on Angina pectoris (ESCVA): Design and Preliminary Results // Journal of Cardiovascular Pharmacology. – 1999. – 34 (Suppl. 2): S9-S13.
10. Andreotti F., Davies G.L., Hacket D.R. Major circadian variations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction: sudden cardiac death and stroke // Am. J. Cardiol. 1988: 62:635-7.
11. Conlan M.G., Folsom A.R., Finch A. et al. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Thromb. Haemost. – 1993. – Vol. 70 (3). – P. 380–385.
12. Hofman T. Clinical application of enoxaparin // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2004; 2(3): 321-337.

Оценка коагуляционного риска и диагностическое значение циркадных нарушений системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца

Т.И. Мальчевская

РЕЗЮМЕ. Учитывая циркадность изменений динамизм системы гемостаза при- сущий пациентам с ОИМ. Только суммарная оценка разных звеньев системы гемостаза предоставляет возможность интерпретации сложных процессов тромбообразования, как при дестабилизации ИБС, так и при стабильном ее течении.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, циркадность гемостаза

Assessment of coagulation risk and diagnostic sense of circadian damages of hemostasis in patients with IHD.

T.I. Malchevska

SUMMARY. The circadian changes of hemostasis characterised by dynamism and variability in patients with AMI. And also summary of parameters of hemostasis and evaluation different their links must be interpreted the serious processes of thrombogenesis in patients with different forms of IHD.

Key words: ischemic heart disease, myocardial infarction, circadian of hemostasis

Адреса для листування:

Т.Й. Мальчевська

03067, Київ, б-р Шевченка, 13

УДК 616.15:615.2

Влияние Кавинтона на реологические свойства крови у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью

Ласло Сапари¹, Беата Хорват², Тамаш Алекси², Жолт Мартон², Моника Сеч¹, Ференц Надь¹, Йозеф Цопф¹, Калман Тот²

¹ Лечебный факультет Университета г. Печ, Неврологическая клиника

² Терапевтическая больница № 1

РЕЗЮМЕ

Основу комплексного патогенетического механизма хронических цереброваскулярных заболеваний составляют нарушения реологических свойств крови. В пользу перорального применения Кавинтона при лечении больных с цереброваскулярными расстройствами свидетельствуют результаты ряда экспериментальных исследований, в которых установлено его положительное лечебное воздействие на гемореологические показатели.

Исследование проводилось с целью изучить изменения гемореологических показателей у 30 больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью до и после внутривенного введения Кавинтона в низких (30 мг/сут) и повышенных (до 70 мг/сут) дозах в течение 7 дней.

При парентеральном применении Кавинтона выявлено выраженное снижение индексов гематокрита, вязкости плазмы и цельной крови, агрегационной активности эритроцитов по сравнению с исходными данными.

Доказанная высокая эффективность Кавинтона при парентеральном введении в повышенных дозах позволяет рекомендовать его применение для курсового лечения больных с хроническими цереброваскулярными расстройствами.

Ключевые слова:

цереброваскулярная недостаточность, гемореология, Кавинтон.

В настоящее время уделяется большое внимание механизму развития острой ишемии мозга, но данные о патофизиологических, патологических и клинических особенностях нарушений мозгового кровообращения немногочисленны. Термин «хронические цереброваскулярные заболевания» объединяет несколько клинических картин, отличающихся друг от друга. Часть из них, лучше изученные, определяют и лечат как клинические проявления у больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или инсульт. В этих

случаях тактика врача направлена в первую очередь на предотвращение повторных приступов – вторичную профилактику. У подавляющего большинства пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, выявлено не только очаговое повреждение мозга, но и общемозговые нарушения церебральной циркуляции. Хронические нарушения мозгового кровообращения (ХНМК) часто выявляют у больных, не перенесших инсульт. Они особенно выражены при наличии кардиоваскулярных факторов риска и прогрессирующего

атеросклероза. На основании научных публикаций, посвященных теме острой ишемии мозга, ранее было высказано предположение, что снижение мозговой перфузии, не превышающее 50%, не вызывает атрофии мозговой ткани. Однако результаты экспериментальных моделей на животных показали, что хроническая гипоперфузия такого масштаба может сопровождаться нарушением функции нейронов, например в виде когнитивного дефицита. Хроническая недостаточность перфузии мозга обуславливает сложности в ежедневной врачебной практике не только вследствие ее неблагоприятной симптоматики, влияющей на качество жизни пациентов, но и высокого уровня вероятности инсульта.

Гемодинамические свойства обусловлены морфологическим состоянием сосудов и реологическими факторами. Их патологические изменения создают *circulus vitiosus*, что приводит к усилению агрегационной активности эритроцитов, снижению их деформируемости и увеличению вязкости цельной крови (ВЦК). Патологически измененные гемореологические факторы выявлены более чем у 40% больных с ишемическим типом нарушения мозгового кровообращения, и они имеют большое значение в патогенетическом механизме хронической церебральной гипоперфузии.

До сих пор окончательно не выяснено: патологически измененные реологические свойства крови являются результатом или причиной цереброваскулярных расстройств? В пользу последнего предположения свидетельствует наличие доказанных реологических нарушений свойств крови, обнаруженные как и у больных с высоким сосудистым риском, так и у пациентов, перенесших ТИА. Степень гипоперфузии мозга, обусловленной реологическими нарушениями крови, может увеличиваться за счет уже сформировавшегося атеросклероза интра- и экстракраниальных артерий.

Кавинтон, который используют в клинической практике уже более 20 лет, в большинстве случаев применяют при лечении больных с острыми и хроническими цереброваскулярными расстройствами и деменцией. К настоящему времени не до конца выяснен комплексный механизм действия препарата. Эффективность Кавинтона заключается в его избирательном улучшении мозгового кровообращения, повышении микроциркуляции мозга и в нейропротекторной активности.

Результаты многих ранее проведенных экспериментальных исследований подтверждают, что при пероральном приеме Кавинтона его благоприятное реологическое действие играет важную роль в улучшении церебральной перфузии. Вместе с тем специальных исследований по изучению гемореологических изменений при парентеральном введении Кавинтона в лечении острого ишемического инсульта или ХНМК не обнаружено.

Цель исследования – изучить гемореологические эффекты внутривенного введения Кавинтона, назнача-

емого при лечении больных с цереброваскулярными расстройствами. Несмотря на инструкцию по дозированию препарата в режиме постепенного повышения суточной дозы, перерассчитанной на 1 кг массы тела, в ежедневной лечебной практике зачастую снижают дозу до 20–30 мг в день. Нижеприведенное исследование, на основании оценки реологической эффективности Кавинтона при внутривенном назначении в разных дозах, может способствовать правильному выбору тактики лечения.

Материалы и методы исследования

Проведено детальное гемореологическое исследование 30 больных (21 мужчина, 9 женщин, средний возраст 61 ± 6 лет) с цереброваскулярной недостаточностью хронической стадии (> 3 мес после перенесенного ишемического инсульта), которым назначали Кавинтон парентерально. Диагноз цереброваскулярного заболевания ишемического генеза устанавливали на основании клинической картины, результатов диагностических исследований (КТ, МР, МРА, *carotis duplex scan*, ДСА). Пятнадцати больным, отобранном методом рандомизации, Кавинтон в низких дозах вводили внутривенно по 30 мг в сутки в разведении 500 мл в раствора Salsol для инфузии в течение 7 дней. Больным, вошедшим в группу, получавшую Кавинтон в высоких дозах, постепенно повышали дозу (7 раз, по 30–30–40–40–60–60–70 мг/сут в разведении 500 мл раствора Salsol для инфузии). По распределению больных по среднему возрасту, частоте сопутствующих факторов риска и типам перенесенного инсульта (болезнь магистральных и малых сосудов, кардиогенный инсульт) существенных различий в двух группах не отмечено. Исходные реологические параметры пациентов сравнивали с показателями у 68 здоровых лиц контрольной группы (38 женщин, 30 мужчин, средний возраст 36 ± 6 лет). В виде дополнительной терапии пациенты получали препараты, применяемые для лечения сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета, кардиальной патологии и т.п.), а также лекарственные средства, ингибирующие агрегацию тромбоцитов (20 больным назначали ацетилсалициловую кислоту в дозе 100 мг в сутки, 10 – тиклопидин по 500 мг/сут).

Образцы крови, необходимые для исследования, брали из локтевой вены перед началом терапии и через 1 с после последней инфузии. Определяли гематокрит, концентрацию фибриногена в плазме крови, вязкость плазмы (ВП) и ВЦК, агрегацию и деформируемость эритроцитов.

Для определения гематокрита использовали центрифугу типа Hemofuge фирмы «Heraeus Instruments» (Германия). Концентрацию фибриногена определяли по методу Клаусса. ВП и ВЦК определяли с помощью капиллярного вискозиметра типа Nevimet 40 фирмы «Nemorex» (Венгрия). Значения вязкости крови указаны при 90 с^{-1} скорости сдвига. Агрегационную активность эритроцитов определяли с помощью агрегометра типа

Myrenne MA-1 («Myrenne GmbH», Германия). Метод базирується на изменении способности суспензии эритроцитов к светопропусканию, размер агрегации характеризуется индексами агрегации (ИА_м, ИА_{м1}). Для определения фильтрации эритроцитов использовали фильтрометр по St. George типа Carat FT-1 фирмы «Carat Diagnostics» (Венгрия). В приборе суспензия эритроцитов проходит через мембрану Nucleopore с диаметром 5 мкм, ток суспензии поддерживается стабильным гидростатическим давлением. Прибор с использованием компьютерной системы измеряет изменения скорости тока. По линейно уменьшающейся скорости определяют RCTT. Исследование ВП и ВЦК проводили при температуре 37 °C, другие измерения – при комнатной температуре (22±1 °C) в течение 2 ч после взятия крови. Полученные данные сопоставлены пробе *t* на основе среднего отклонения стандартной ошибки (SEM).

Результаты исследования и их обсуждение

Данные о средних величинах определенных гемореологических параметров у пациентов с ХНМК до и после внутривенного введения Кавинтона по сравнению с показателями у здоровых лиц контрольной группы представлены в таблице. Исходно были увеличены индексы реологических факторов у пациентов с нарушением мозгового кровообращения, отмечены выраженные различия ($p<0,01-0,0001$) концентрации фибриногена в плазме крови, ВП и ВЦК, а также деформируемости эритроцитов. При анализе исходных гемореологических показателей не выявлены статистически значимые различия в группах больных, получавших Кавинтон в низких или повышенных дозах. На фоне приема Кавинтона в низких дозах отмечалась достоверная тенденция к нормализации уровня агрегации эритроцитов на фоне лечения М и М1 ($p<0,05$). Положительная динамика других реологических показателей была статистически незначимой. На фоне терапии Кавинтоном в повышенных дозах наблюдалось достоверное снижение большинства реологических

параметров (гематокрита, ВП и ВЦК, агрегации эритроцитов) ($p<0,05-0,005$). Концентрация фибриногена в плазме крови и деформируемость эритроцитов изменялись недостоверно.

Около 80% цереброваскулярных расстройств составляют нарушения ишемического происхождения, и в патогенетическом механизме решающую роль играют закупорка артерий и стаз микроциркуляции. Согласно предположениям, высказанным ранее, ХНМК разделены на две группы, в одной из них недостаточность мозговой перфузии приводит к инфаркту мозга, а в другой не отмечено ни тканевого, ни электрофизиологического дефицита. По данным современных исследований, предполагается наличие третьей группы, в которой снижение церебрального кровообращения на 25–50% влечет за собой нарушение функции нейронов без некроза мозговой ткани. В подавляющем большинстве случаев хроническая гипоперфузия мозга формируется у больных после перенесенного инсульта, но есть сообщения о ее возникновении при сужении просвета интра- и экстракраниальных артерий, кардиальной дисфункции и дегенеративных патологических процессах, приводящих к деменции (например, болезни Альцгеймера). Разнообразные патогенетические механизмы создают сходные патоморфологические и биохимические изменения наряду с диффузным повреждением белого вещества. Отчасти причиной изменений белого вещества, выявляемых во время диагностических исследований и определяемых как лейкоарейоз, является хроническая гипоперфузия мозга.

Гемореологические факторы имеют основное значение в развитии нарушений церебральной циркуляции как острого, так и хронического характера. Важнейшими параметрами являются гематокрит, концентрация фибриногена в плазме крови, ВП и ВЦК, агрегационная активность и деформируемость эритроцитов. Снижение деформируемости эритроцитов влечет за собой ухудшение их способности проникать через капиллярную

Таблица

Сравнение гемореологических показателей у пациентов с цереброваскулярным расстройством с параметрами контрольной группы (среднее±SEM)

Показатель	Контрольная группа (n=68)	Пациенты с цереброваскулярным расстройством (n=30) перед лечением
Гематокрит (%)	40,7±0,040	41,8±0,86
Фибриноген (г/л)	2,53±0,11	3,09±0,18*
Вязкость плазмы (мПас)	1,18±0,01	1,28±0,02**
Вязкость цельной крови (90 л/с) (мПас)	3,89±0,09	4,67±0,17**
Агрегация эритроцитов ИА _м	13,90±1,30	14,73±0,60
ИА _{м1}	25,20±1,60	29,27±1,23
Деформируемость эритроцитов RCTT	6,74±0,11	7,37±0,13*

Примечания: * $p<0,01$; ** $p<0,0001$; RCTT – red cell transit time.

сеть. Повышение концентрации фибриногена в плазме крови приводит к повышению агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов. В исследованиях, проведенных ранее, обнаружена достоверная связь между повышением концентрации фибриногена в плазме крови и тяжестью стеноза артерий каротидного бассейна, что позволяет сделать вывод о роли указанного фактора в ускорении развития атеросклероза. Результаты некоторых экспериментальных исследований свидетельствуют о негативной корреляции между гематокритом, ВП, концентрацией фибриногена и степенью мозговой перфузии. Основные факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, гиперлипидемия) оказывают неблагоприятное влияние на реологические параметры. Сведения о связи изменений реологических параметров с возрастом противоречивы. По данным ряда авторов, с возрастом нарастают изменения реологических свойств крови, другие авторы не выявили достоверную связь между ними [13]. ХНМК сопровождается повышенным уровнем ВЦК, гематокрита, концентрации фибриногена в плазме крови и нарушением агрегации и деформируемости эритроцитов. Наши результаты подтверждают данные литературы.

Метаанализ исследований по изучению действия Кавинтона показал, что он является эффективным при cerebrovasкулярных расстройствах благодаря положительному влиянию на метаболизм и кровоток мозга не только в области ишемии, но и в непораженной зоне вокруг очага. Препарат избирательно улучшает церебральное кровообращение за счет снижения сопротивления мозговых сосудов. До сих пор отсутствуют данные о влиянии Кавинтона на реологические свойства крови при пероральном приеме. Osawa и сотрудники отметили, что пероральный прием Кавинтона по 15 мг в сутки в течение 2 нед у больных с ХНМК сопровождалось достоверным снижением ВП и ВЦК. Динамика показателей гематокрита и концентрации фибриногена носила благоприятный, но статистически незначимый характер. Большая роль в ВЦК отводится способности эритроцитов деформироваться, которая приобретает особую значимость в патогенетическом механизме нарушений мелких артерий мозга (*status lacunaris*). Дело в том, что ригидные эритроциты не могут проходить через капиллярную сеть, что приводит к снижению снабжения мозга кислородом. Установлено, что Кавинтон способен увеличивать деформируемость эритроцитов. Отмечена достоверная положительная динамика показателей как у испытуемых здоровой контрольной группы после однократного приема препарата (10 мг), так и у пациентов с cerebrovasкулярной недостаточностью при пероральном приеме Кавинтона по 30 г в сутки в течение 3 мес. При сравнительном исследовании по изучению влияния пентоксифиллина, ницерголина и Кавинтона на деформируемость эритроцитов у испытуемых контрольной группы

лечение Кавинтоном приводило к достоверному улучшению показателей. Наши предварительные исследования, проведенные для изучения *in vitro* антиоксидантных свойств препаратов, назначаемых при cerebrovasкулярных расстройствах (Кавинтона, пентоксифиллина, пирацетама), показали, что достоверная эффективность отмечена только при назначении Кавинтона в терапевтических дозах. Результаты ранее проведенных исследований подтверждают, что Кавинтон также тормозит агрегационную активность эритроцитов и тромбоцитов. Вместе с тем, данных об исследованиях, проведенных ранее, по изучению гемореологического влияния парентерального введения Кавинтона в доступной литературе мы не обнаружили.

Результаты наших исследований свидетельствуют, что препарат оказывает положительное влияние на исходные, патологически измененные реологические параметры у больных с cerebrovasкулярным расстройством не только после перорального приема, но и после внутривенного введения. Однако следует признать, что лечебный эффект Кавинтона зависит от дозы. Внутривенное введение Кавинтона в низких дозах оказалось малоэффективным, наблюдалась лишь умеренная положительная динамика показателей агрегации эритроцитов. Лечение Кавинтоном в режиме постепенного повышения дозы до 70 мг сопровождалось достоверным снижением некоторых реологических показателей, что позволяет рекомендовать данную схему внутривенного применения препарата. Эти результаты дают основание проводить новые исследования для изучения гемореологических эффектов Кавинтона. Дальнейшие изучения препарата с новым подходом относительно дозы и продолжительности лечения могли бы способствовать правильному выбору тактики лечения. Определение реологических параметров у пациентов после внутривенного введения Кавинтона могло бы обеспечить определение продолжительности положительного терапевтического эффекта препарата, следовательно, легче было бы установить оптимальную частоту его внутривенного введения у больных с cerebrovasкулярной недостаточностью.

В комплексном патогенетическом механизме ХНМК особо важное положение занимают гемореологические факторы как у больных с многообразной симптоматикой хронической гипоперфузии головного мозга, так и у пациентов с уже возникшим инсультом. Патологически измененные реологические свойства крови приводят к развитию клинической картины и повышают вероятность рецидива инсульта. Назначение лекарственных средств может способствовать устранению очаговых и общемозговых нарушений кровообращения. Данные литературы и результаты наших исследований свидетельствуют, что Кавинтон в повышенных дозах обуславливает достоверное улучшение некоторых реологических параметров не только после перорального приема, но и после паренте-

рального введения. Увеличение мозговой перфузии за счет улучшения гемодинамических свойств крови способствует уменьшению выраженности симптомов заболевания и улучшению качества жизни пациентов. Но при этом длительное лечение может проявиться в замедлении патологического процесса и защите против повторных

ишемических нарушений. Благоприятные реологические эффекты и нейропротекторная активность Кавинтона позволяют рекомендовать его курсовой прием в повышенных дозах для вторичного превентивного лечения при патологических состояниях, сопровождающихся хронической церебральной гипоперфузией.

Вплив Кавінтона на реологічні властивості крові у хворих з хронічною цереброваскулярною недостатністю

Ласло Сапарі, Беата Хорват, Тамаш Алексі, Жолт Мартон, Моніка Сеч, Ференц Надь, Йожеф Цопф, Калман Тот

РЕЗЮМЕ. Основу комплексного патогенетичного механізму хронічних цереброваскулярних захворювань складають порушення реологічних властивостей крові.

Дослідження проводилося з метою вивчення змін гемореологічних показників у 30 хворих з хронічною цереброваскулярною недостатністю до та після внутрішньовенного введення Кавінтона в низьких (30 мг/д) та високих (до 70 мг/д) дозах на протязі 7 днів.

При парентеральному застосуванні Кавінтона виявлено виражене зниження індексів гематокрита, в'язкості плазми та цільної крові, агрегаційної активності еритроцитів в порівнянні з вихідними даними.

Доведена висока ефективність Кавінтона при парентеральному введенні в підвищених дозах дозволяє рекомендувати його застосування для курсового лікування хворих з хронічними цереброваскулярними розладами.

Ключові слова: цереброваскулярна недостатність, гемореологія, Кавінтон.

Представництво «Ріхтер Гедеон рт.» в Україні,
01054, Київ, вул. Тургенівська, 17-Б

НОВИНИ

Назначение бета-блокаторов ассоциируется с меньшей тяжестью инсульта.

Известно, что активация симпатической нервной системы связана с худшими исходами после перенесенного инсульта. В этом проспективном исследовании авторы изучали возможность уменьшения тяжести инсульта и улучшения отдаленных результатов при назначении бета-блокаторов. Всего было включено 111 пациентов с инсультом. Тяжесть инсульта оценивали по канадской неврологической шкале (CanNS), лекарственные назначения контролировали по медицинских картах.

Сердечный симпатовагальный тонус определяли при помощи спектральной функции вариабельности частоты сердечных сокращений. Также оценивали показатели коагуляции и воспалительной активности.

Множественный линейный регрессионный анализ показал, что назначение бета-блокаторов было независимым предиктором менее тяжелого инсульта по CanNS ($p=0,03$). После дихотомии шкалы CanNS множественный логистический регрессионный анализ выявил, что назначение бета-блокаторов (в 3,7 раза; $p=0,02$) и женский пол (в 2,96 раза; $p=0,03$) независимо увеличивали луч-

шую оценку по шкале CanNS ($>8,5$ баллов). Терапия бета-блокаторами сопровождалась более низким симпатическим тонусом ($p=0,001$), уровнями тромбина ($p=0,009$) и гликозилированного гемоглобина ($p=0,02$) и скоростью оседания эритроцитов ($p=0,003$).

Таким образом, назначение бета-блокаторов ассоциируется с меньшей тяжестью инсульта и может оказывать церебропротективный эффект благодаря симпатолитическому эффекту, который сопровождается снижением тромбина, активности воспаления и HbA1c.

Neurology 2007; 68:509-514

УДК 616.831-005.1-009

Прогнозування неврологічного дефіциту в кінці гострого періоду кардіоемболічного підтипу ішемічного інсульту

Є.Л. Мачерет, Р.В. Сулік

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

РЕЗЮМЕ

Представлено результати клініко-доплерографічного і МРТ-дослідження, проведеного у 34 пацієнтів з кардіоемболічним підтипом ішемічного інсульту (ІІ) в гострий період. Систематизовано доплерографічні показники з формуванням патернів у різні терміни кардіоемболічного підтипу ІІ. Охарактеризовано різні підтипи інфаркту мозку за даними МРТ у співставленні з гемодинамічними патернами, виділеними в перші 6 год з моменту появи симптоматики. Запропоновано інтегральний прогностичний індекс, розрахований на основі синтезу даних гемодинаміки і МРТ, як найбільш достовірний показник для прогнозу неврологічного дефіциту в кінці гострого періоду інфаркту мозку.

Ключові слова:

кардіоемболічний підтип ішемічного інсульту, патерн, неврологічний дефіцит, інтегральний прогностичний індекс.

Щорічно у близько 4,7 млн осіб в усьому світі діагностують інсульт. На частку ішемічного інсульту (ІІ) припадає близько 75% усіх гострих порушень мозкового кровообігу [6]. В 20–25% випадків причиною інфаркту мозку є кардіогенна емболія [3].

Розміри емболу, а також ефективність колатерального кровообігу визначають варіант інфаркту мозку. Великий ембол, що обтурає головний стовбур артерії основи мозку, зумовлює розвиток великовогнищового територіального інфаркту. За умови задовільного функціонування кіркових анастомозів зона ішемії може обмежитись підкірковою ділянкою. Менші за розміром емболи можуть обтурувати одну з гілок артерії основи мозку з розвитком невеликого інфаркту кіркової локалізації.

Іншим незалежним фактором, що впливає на тяжкість неврологічного дефіциту, а також на швидкість його відновлення, є термін реканалізації оклюзованої артерії. Проведення доплерографічного дуплексного обстеження через 6, 12, 24, 48 год з моменту появи симптомів пацієнтам, у яких діагностовано оклюзію середньої мозкової артерії (СМА), дозволило визначити швидкість

спонтанної реканалізації. Відновлення кровотоку через 6 год спостерігалось у 15% обстежених, через 12 год – у 59%, через 24 год – у 64% і через 48 год – у 77% [4]. Співставлення ангіографічних і доплерографічних даних показало високу інформативність останніх для визначення інтракраніальної оклюзії [5] і високу чутливість та специфічність (91 і 93% відповідно) доплерографії для діагностики реканалізації СМА [1, 2].

Отже, доплерографія є одним з найбільш доступних методів, що дозволяє діагностувати зміни церебральної гемодинаміки в різні терміни з моменту виникнення гострого порушення мозкового кровообігу, а отже, ймовірно, має високу прогностичну достовірність у діагностиці неврологічного дефіциту в кінці гострого періоду.

Виявилось, що навіть аналіз, який ґрунтується тільки на визначенні вираженості зниження лінійної швидкості кровотоку (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) [5]. Можна виділити декілька

робіт, в яких оцінювалися не тільки абсолютні значення ЛШК, але й проводилася класифікація доплерограм, зареєстрованих у гострий період інсульту, на підтипи [2]. Допплерограми класифікували залежно 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.

Попри велику кількість проведених досліджень церебральної гемодинаміки при ІІ та незважаючи на високу інформативність доплерографії в діагностиці даної патології, в літературі зустрічаються лише поодинокі спроби систематизувати доплерографічні критерії з метою подальшого прогнозування неврологічного дефіциту. А враховуючи гетерогенність механізмів патогенезу інфаркту мозку, дане питання потребує уточнення і у випадку кардіоемболічного (КЕ) підтипу інфаркту мозку.

Матеріали і методи дослідження

Проведено транскраніальне доплерографічне, клінічне і інструментальне обстеження 34 хворих з півкульовим інфарктом мозку КЕ генезу в гострий період. Середній вік хворих становив $56,3 \pm 8,7$ року.

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

Для визначення глибини неврологічного дефіциту в кожному окремому випадку проводили дослідження пацієнтів за шкалою Національного інституту здоров'я США (NIHSS) у перші 6 год з моменту появи симптоматики, через 24 год і на 21-шу добу гострого періоду.

Для визначення характеру порушень церебральної гемодинаміки проводили транскраніальну доплерографію (ТКДГ), яку виконували за традиційною методикою паралельно з оцінкою неврологічного дефіциту в перші 6 год від розвитку неврологічної симптоматики у пацієнта і через 24 год. Використовували двоканалний апарат Біомед-2 «БІОСС» (Росія) з датчиком 2 МГц. Здійснювали інсонацію M_1 - і M_2 -сегментів СМА з переднього скроневого ультразвукового вікна. У процесі моніторингу проводили адекватну компресію іпсилатеральної загальної сонної артерії тривалістю 5 серцевих циклів. Компресію припиняли в діастолу. Оцінку отриманих доплерограм проводили за наступними критеріями: швид-

кісні характеристики потоку крові: систолічна (V_s), діастолічна (V_d), середня (V_m) швидкість кровотоку, міжпівкульна асиметрія лінійної швидкості кровотоку (КА); рівень периферичного опору (пульсаційний індекс Gosling'a – PI), коефіцієнт реактивності (овершута) (КО) з використанням компресійної проби.

V_m визначали за формулою: $V_m = (V_s + 2V_d)/3$, (см/с).

PI – за формулою: $PI = (V_s - V_d)/V_m$.

КО – за формулою: $КО = V_2/V_1$,

де V_1 – вихідна середня лінійна швидкість по СМА до компресійної проби, V_2 – середня лінійна швидкість першого-другого піків після компресії СМА.

Результати дослідження та їх обговорення

При обстеженні 34 пацієнтів з КЕ підтипом ІІ у перші 6 год з моменту розвитку симптоматики у 5 (14,7%) реєстрували магістральний тип кровотоку по СМА з $КА < 15\%$ і у 2 (5,9%) – 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, PI, 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. Через 24 год під час повторного обстеження значних відхилень параметрів гемодинаміки у пацієнтів у порівнянні з даними попереднього дослідження не спостерігалось.

У 25 (73,5%) пацієнтів з КЕ підтипом ІІ у перші 6 год з моменту розвитку неврологічного дефіциту реєстрували оклюзію інтракраніальних судин ГМ. У 2 (5,9%) з них було зареєстровано 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 (67,7%) хворих 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 (M_1 і M_2) відділів СМА ми скористалися даними О.В. Тихомірова та співавторів (2002), згідно з якими при оклюзії M_1 -сегмента СМА ЛШК не перевищує 20 см/с, при ЛШК > 20 см/с більш ймовірним є ураження M_2 -сегмента СМА. Таким чином, у 14 (41,2%) пацієнтів було зареєстровано оклюзію M_1 -сегмента СМА і у

9 (26,5%) – M_2 . Під час обстеження через 24 год після розвитку гострого порушення мозкового кровообігу в 8 (23,5%) пацієнтів спостерігали оклюзію M_1 -сегмента СМА, у 5 (14,7%) – M_2 -сегмента, у 12 (35,3%) – симетричний магістральний тип кровотоку, в 1 (2,9%) – ознаки гіперперфузії в басейні ураженої артерії.

У 2 (5,9%) пацієнтів розлади гемодинаміки характеризувались порушенням перфузії з переважним зниженням діастолічної швидкості кровотоку, підвищенням периферичного опору і клінічними проявами набряку ГМ. Після проведеної терапії через 24 год з моменту виникнення інфаркту мозку в одного пацієнта зареєстрували оклюзію M_1 -сегмента СМА, а в іншого – оклюзію M_2 -сегмента.

Летальні випадки до 21-ї доби дослідження були зареєстровані у 8 (23,5%) пацієнтів: у 5 (14,7%) – з оклюзією M_1 -сегмента СМА, у 2 (5,9%) – з оклюзією ВСА і в 1 (2,9%) – з порушенням кровотоку на тлі набряку ГМ. В усіх випадках з летальним кінцем у хворих зберігалась оклюзія артерії через 24 год з моменту розвитку інсульту. Дана доплерографічна картина поєднувалась із тяжким і надтяжким неврологічним дефіцитом. За даними МРТ, у хворих з оклюзією M_1 -сегмента СМА спостерігались у 4 випадках тотальний і у 1 – великий глибокий інфаркти, а у пацієнтів із оклюзією ВСА і порушенням кровообігу на тлі набряку ГМ у 100% випадків – тотальний інфаркт мозку.

Для спрощення обробки інформації ми провели ранжування виділених видів порушення гемодинаміки у випадку КЕ підтипу II відповідно до ступеня неврологічного дефіциту пацієнтів на момент госпіталізації до стаціонару і через 24 год (табл. 1).

Як видно з табл. 1, при симетричному магістральному типі кровотоку і гіперперфузії спостерігався переважно неврологічний дефіцит середнього ступеня тяжкості, тоді як в усіх інших випадках превалювали форми з тяжким і надтяжким неврологічним дефіцитом. Такий підхід дав нам можливість провести співставлення гемодинамічних патернів з результатами МРТ (рис. 1).

Як видно з рис. 1, малі кіркові і кірково-підкіркові інфаркти реєстрували здебільшого при симетричному

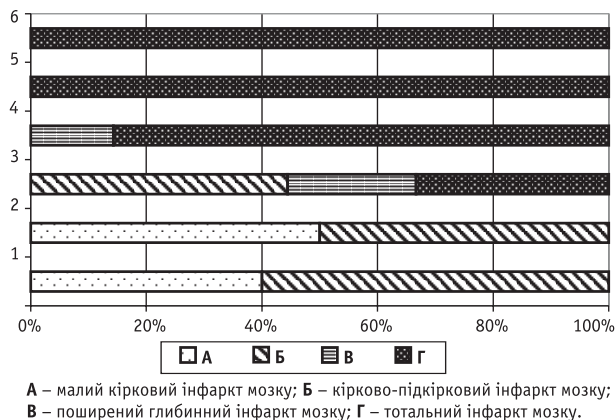


Рис. 1. Характеристика різних підтипів інфаркту мозку КЕ генезу за даними МРТ у співставленні з гемодинамічними патернами (за даними доплерографічного дослідження судин ГМ у перші 6 год з моменту появи неврологічної симптоматики)

магістральному типі кровотоку і гіперперфузії в СМА, у той час коли оклюзії ВСА, M_1 -сегмента СМА і порушення кровотоку на тлі набряку ГМ були притаманні більш тяжкі форми – тотальний інфаркт мозку і поширений глибокий інфаркт. У випадку оклюзії M_2 -сегмента СМА однаковою мірою реєстрували кірково-підкіркові і тотальні інфаркти, дещо рідше – поширений глибокий інфаркт мозку. Питома вага хворих з поширеним глибоким інфарктом і тотальною формою у когорті пацієнтів з КЕ підтипом II склала 63,8%.

Як було зазначено вище, завданням даного дослідження було розробити алгоритм інструментальної діагностики неврологічного дефіциту в пацієнтів з КЕ підтипом II на 21-шу добу захворювання. Тому, на наш погляд, знаючи динаміку неврологічного дефіциту, можна завчасно прогнозувати подальшу тактику ведення пацієнта по закінченні гострого періоду захворювання і зорієнтувати близьких хворого на подальшу реабілітацію, враховуючи стан пацієнта. Неврологічний дефіцит на кінець гострого періоду II залежить від кількох факторів: вихідного рівня неврологічного дефіциту, швидкості реканалізації оклюзованої артерії і дієздатності колатерального кровообігу.

Як з'ясувалось, виділені нами патерни мали тісну кореляцію з неврологічним дефіцитом у перші 6 год від мо-

Таблиця 1

Допплерографічні патерни

№	Допплерографічний патерн	До 6 год		Через 24 год	
		NIHSS, (бала)	Ранг А	NIHSS, (бала)	Ранг В
1	Симетричний магістральний тип кровотоку	9,23±1,12	1	11,18±2,43	1
2	Гіперперфузія	11,09±1,41	2	11,33±2,52	2
3	Оклюзія M_2 -сегмента СМА	14,98±1,97	3	14,67±2,08	3
4	Оклюзія M_1 -сегмента СМА	18,64±3,78	4	15,0±1,41	4
5	Оклюзія гирла ВСА	19,26±2,74	5	–	5
6	Порушення перфузії на тлі набряку ГМ	21,33±2,08	6	–	6

менту розвитку симптоматики ($r=0,80$). Але при проведенні кореляційного аналізу між доплерографічними патернами, виділеними в перші 6 год з моменту появи симптоматики, і неврологічним дефіцитом на 21-шу добу ІІ, коефіцієнт кореляції становив лише $r=0,64$, що свідчило про середній рівень залежності між виділеними показниками (рис. 2).

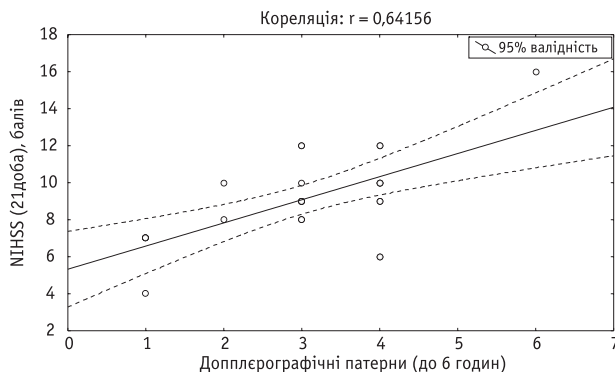


Рис. 2. Кореляційна залежність між доплерографічними патернами, виділеними в перші 6 год ІІ, і неврологічним дефіцитом, оціненим за шкалою NIHSS, в кінці гострого періоду

Найбільш достовірним малоінвазивним і легким у виконанні методом діагностики реканалізації оклюзованої артерії є доплерографія судин ГМ. Неврологічний дефіцит на 21-шу добу захворювання напряму залежить від швидкості відновлення кровообігу в басейні ураженої артерії. Вогнище некрозу в більшості випадків «доформовується» протягом 24–48 год з моменту появи симптоматики, після чого практично не змінюється. Таким чином, термін 24 год є оптимальним для діагностики реканалізації оклюзованої артерії. Відновлення кровотоку, що відбувається дещо пізніше зазначеного терміну, вже не має великого значення у формуванні вогнища ішемії і неврологічного дефіциту на кінець гострого періоду. При проведенні кореляційного аналізу між доплерографічними патернами, виділеними через 24 год після появи симптоматики, і неврологічним дефіцитом на 21-шу добу захворювання коефіцієнт кореляції становив $r=0,59$ (рис. 3).

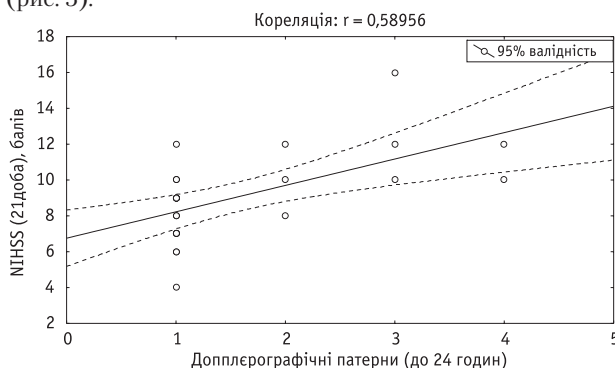


Рис. 3. Кореляційна залежність між доплерографічними патернами, виділеними через 24 год з моменту появи симптоматики, і неврологічним дефіцитом, оціненим за шкалою NIHSS, в кінці гострого періоду

Важливе значення у формуванні неврологічного дефіциту має колатеральний кровообіг. Він значною мірою визначає об'єм ділянки ішемії. Можна сказати, що МРТ опосередковано дає змогу оцінити дієздатність колатерального кровообігу шляхом візуалізації зони ішемії.

Для подальшого аналізу ми провели ранжування виділених за допомогою МРТ підтипів ІІ КЕ генезу відповідно до рівня неврологічного дефіциту у пацієнтів в перші 6 год захворювання (табл. 2).

Таблиця 2

Підтипи інфаркту мозку за даними МРТ

№	Підтип інфаркту мозку за даними МРТ	NIHSS, (бала)	Ранг С
1	Лакунарний	–	0
2	Малий кірковий	9,0±1,0	1
3	Кірково-підкірковий	12,0±2,2	2
4	Поширений глибинний	15,25±1,26	3
5	Тотальний	17,91±3,42	4

Проведена систематизація дозволила дослідити кореляційний зв'язок між підтипами інфаркту мозку (за даними МРТ) і неврологічним дефіцитом на кінець гострого періоду інфаркту мозку ($r=0,62$) (рис. 4).

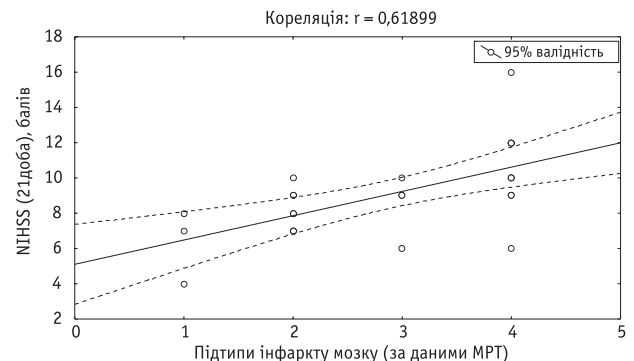


Рис. 4. Кореляційна залежність між підтипами інфаркту мозку, виділеними за допомогою МРТ, і неврологічним дефіцитом, оціненим за шкалою NIHSS, в кінці гострого періоду

Таким чином, жоден з досліджуваних факторів (гемодинамічні патерни (до 6 год з моменту появи симптоматики і на 24-ту годину захворювання) і підтипи ІІ, виділені за допомогою МРТ, не мав тісного кореляційного зв'язку із неврологічним дефіцитом на 21-шу добу КЕ інфаркту мозку.

Ми зробили спробу поєднати досліджувані характеристики в один інтегральний показник, який би мав найбільшу кореляцію з неврологічним дефіцитом на 21-шу добу захворювання. Для цього номер рангу в кожній із ранжованих груп (ранг А, ранг В, ранг С) був прийнятий за кількість балів, які відображали питому вагу внеску даної характеристики у тяжкість стану хворого (див. табл. 1, 2). За час спостереження у жодного із пацієнтів не було заре-

єстровано лакунарного підтипу ІІ за даними МРТ, тому даному рангу відповідало значення 0 балів. Таким чином, ми отримали інтегральний показник як суму балів по кожному з рангів (ранг А, ранг В, ранг С):

$$\text{ІІІ} = \text{Ранг А} + \text{Ранг В} + \text{Ранг С},$$

де ІІІ – інтегральний прогностичний індекс.

Обрахувавши ІІІ в усіх 34 пацієнтів, ми провели кореляційний аналіз даного показника з неврологічним дефіцитом на 21-шу добу захворювання. Отримані результати підтвердили очікуваний тісний кореляційний зв'язок між досліджуваними величинами з коефіцієнтом кореляції $r=0,75$ (рис. 5). Летальні випадки були виключені з розрахунків.

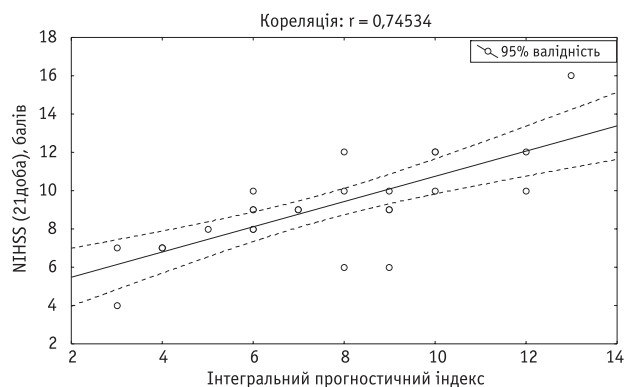


Рис. 5. Кореляційна залежність між ІІІ і неврологічним дефіцитом, оціненим за шкалою NIHSS, в кінці гострого періоду

Проведений аналіз підтверджує високу інформативність запропонованого інтегрального індексу для прогнозу неврологічного дефіциту в кінці гострого періоду ІІ. Дану кореляцію можна подати у вигляді лінійної залежності:

$$\text{NIHSS (21-ша доба)} = 4,1626 + 0,6586 \cdot \text{ІІІ}$$

Висновки

Матеріали, висвітлені в даній публікації, мають сприяти кращому розумінню лікарем патофізіологічних механізмів, що супроводжують розвиток і перебіг КЕ підтипу ІІ. Систематизація доплерографічних показників з виокремленням характерних гемодинамічних патернів у динаміці і співставлення отриманих даних із МРТ дозволять визначити достовірну картину захворювання і відповідно призначити адекватну терапію.

Проведений клініко-інструментальний кореляційний аналіз дозволив запропонувати ІІІ як найбільш достовірний показник для прогнозування неврологічного дефіциту в кінці гострого періоду інфаркту мозку.

Список літератури

1. 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.
2. Demchuck 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.
3. Ferro J.M. Brain embolism. Answers to practical questions. *J. of Neurology*. – 2003. – Vol. 250, № 2. – P. 139–147.
4. Molina C.A., Montaner J. et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke: a case control study. *Stroke* 2001; 32 (12): 2821-7.
5. Segura T., Costellanos M., Davalos A. Microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischaemic stroke: a prospective study. *Cerebrov. Dis.*, 2000; 10: 278-82.
6. Zerwic J.J., Ennen K., DeVon H.A. Stroke. Risk recognition, and return to work. *AAOHN J.* – 2002, 50 (8): 354-359.

Прогнозирование неврологического дефицита в конце острого периода кардиоэмболического подтипа ишемического инсульта

Е.Л. Мачерет, Р.В. Сулик

РЕЗЮМЕ. Представлены результаты клинко-доплерографического и МРТ-исследования, проведенного у 34 пациентов с кардиоэмболическим подтипом ишемического инсульта (ИИ) в острый период. Систематизированы доплерографические показатели с формированием паттернов в разные сроки кардиоэмболического подтипа ИИ. Охарактеризованы разные подтипы инфаркта мозга по данным МРТ в сопоставлении с гемодинамическими паттернами, выделенными в первые 6 ч с момента появления симптоматики. Предложен интегральный прогностический индекс, рассчитанный на основе синтеза данных гемодинамики и МРТ, как наиболее достоверный показатель для прогноза неврологического дефицита в конце острого периода инфаркта мозга.

Ключевые слова: кардиоэмболический подтип ишемического инсульта, паттерн, неврологический дефицит, интегральный прогностический индекс.

The prognosis of neurological deficiency at the end of acute stage of cardioembolic subtypes of ischemic stroke

E.L. Macheret, R.V. Sulik

SUMMARY. The results of clinical-dopplerographic and MRI research of 34 patients with cardioembolic subtypes of ischemic stroke in an acute period are represented in the article. The systematization of dopplerographical indicators with the formation patterns in different periods of cardioembolic subtypes of ischemic stroke was performed. The analyses of different subtypes of brain infarction due to MRI dates in compare with hemodynamic patterns were realized. The patterns were identified in the first six hours from the appearance of symptoms. The integral prognostic index that estimated on the basis of synthesis of hemodynamic dates and MRI is proposed. It is the most confidence indicator for neurological deficiency prognosis at the end of an acute period of brain infarction.

Key words: cardioembolic subtype of ischemic stroke, pattern, neurological deficiency, integral prognostic index.

Адреса для листування:

Євгенія Леонідівна Мачерет
4112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

НОВИНИ

Оптимальная интенсивность антикоагуляции у переживших инфаркт миокарда.

Для пациентов, перенесших инфаркт миокарда, степень интенсивности антикоагулянтной терапии, позволяющей получить наилучшее равновесие между профилактикой тромбозов и кровотечений, является международным стандартизованным коэффициентом (МСК), равным 2–4. Об этом сообщают авторы дополнительного анализа данных, полученных в результате крупномасштабного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования, проведенного в Голландии. МСК от 3 до 4 может оказаться показателем оптимальной интенсивности, допуская при этом одинаковую степень предотвращения геморрагических и тромбозических осложнений.

Авторы обследовали 3404 больных, перенесших инфаркт миокарда (средний возраст 61 год, 80% состав-

ляли мужчины) и получавших ранее лечение антикоагулянтами (назначенный МСК 2,8–4,8) или плацебо. Данные, полученные в течение динамического наблюдения средней продолжительностью 2,1 года:

- отмечено 57 серьезных кровотечений (0,8 на 100 больных – лет (б-л) и тромбозов (5,7 на 100 б-л);

- в общей сложности у 423 больных (6,1 на 100 б-л) отмечались кровотечения или тромбозы;

- частота возникновения кровотечений или тромбозов была самой низкой (3,2 на 100 б-л) при МСК от 3 до 4 и самой высокой (7,7 или 8,0 на 100 б-л) при МСК более 5 или менее 2.

После корректировки полученных величин достоверными прогнозирующими факторами кровотечений или тромбозов были величина систолического артериального давления выше 120 мм рт. ст. и возраст старше 60 лет. Женский пол прогнозировал повышенный риск кровотечений.

Авторы отмечают трудность добиться МСК, равного 3–4. Большого диапазона (2–4), как правило, легче добиться, как и меньшего.

Комментарий: другие положительные стороны. «Другой важной информацией, полученной в ходе проведения данного исследования, является то, что антикоагуляция позволяет значительно снижать частоту внезапной смерти, острого инфаркта миокарда, церебрального инфаркта и других тромбозических состояний. В течение длительного наблюдения средней продолжительностью 2,1 года степень относительного риска, наблюдаемого в популяции больных, лечившихся антикоагулянтными препаратами, составила только 0,48 (127 осложнений по сравнению с 270)», – отмечает Sidney Alexander, доктор мед. наук, руководитель Отделения кардиологии Клинического медицинского центра Лахей в г. Бурлингтон, штат Массачусетс.

Русский Медицинский Журнал

УДК 616-005.4-08

Оцінка ефективності застосування мелоксикаму в лікуванні хворих з ішемічним інсультом

Т.М. Черенько*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ
Міська клінічна лікарня № 4, Київ*

РЕЗЮМЕ

Співставлено динаміку неврологічних функцій в гострий період ішемічного інсульту та рівня С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці крові в 1-шу та 7-му добу після судинної катастрофи в групах хворих, яких лікували традиційно (78 осіб) та із застосуванням мелоксикаму (мовалісу) у складі комплексної терапії (73 пацієнта). У хворих, які протягом тижня отримували мелоксикам, середні концентрації СРП на 7-му добу були нижчими порівняно з таким показником у пацієнтів контрольної групи ($7,1 \pm 0,4$ та $9,6 \pm 0,6$ мг/л відповідно; $p < 0,05$). Застосування мелоксикаму зменшувало відсоток раннього неврологічного погіршення та збільшувало кількість хворих з повноцінним відновленням неврологічних функцій на 21-шу добу після інсульту. Виявлено тісний кореляційний зв'язок між рівнем відносного зниження СРП на 7-му добу порівняно з першою та покращанням неврологічних функцій на 21-шу добу у хворих, які отримували мелоксикам. СРП можна використовувати не тільки як маркер прогнозу інсульту, але й для моніторингу реакцій постішемічного запалення, зокрема під впливом інгібітора ЦОГ-2 мелоксикаму.

Ключові слова:

ішемічний інсульт, С-реактивний протеїн, мелоксикам, лікування, результати.

Негативний вплив реакцій місцевого запалення на наслідки гострої церебральної ішемії, доформування інфарктного ядра на сьогодні має численні підтвердження [1–4]. Водночас зниження рівня запальних реакцій залишається вкрай складною проблемою. Спроба обмежувати запальні прояви зазнає багато перешкод [5]. Однією з них є неузгодженість між тривалістю терапевтичного вікна для нейропротекції та дійсним часом її застосування, неспівпадіння експериментальних та клінічних ефектів тощо. В літературі є повідомлення про ефективність застосування деяких препаратів (статинов, клопидогрелю, дипіридамола, аспірину), що виявляють протизапальні властивості в зоні ішемічної напівтіні [6–11].

Одним з ключових медіаторів запалення вважають ЦОГ-2, яка відповідає переважно за синтез простагландинів, що регулюють розвиток запалення та больові реакції

[12–14]. У деяких дослідженнях встановлено здатність інгібіторів ЦОГ-2 зменшувати розмір інфаркту, нейрональне пошкодження при експериментальній ішемії або попереджувати відстрочену загибель нейронів [5, 12, 15, 16,]. Попри побоювання, що селективні інгібітори ЦОГ-2 здатні порушувати гомеостатичний баланс та ініціювати протромботичний стан, останнім часом знаходить клінічне підтвердження точка зору про ефект уповільнення атерогенезу та зменшення ймовірності атеротромбозу за допомогою ЦОГ-2 [14–17].

Запалення виникає у відповідь на розвиток некрозу в тканині і може спричинювати лихоманку, опосередковану ІЛ-1, підвищення С-реактивного протеїну (СРП), рівня лейкоцитів, гострофазових реактивів, переважно опосередкованих ІЛ-1, -6, ФНП-альфа, посилення ексайтотоксичності. Одним з класичних показників наявності

гострофазового запалення вважається СРП. За даними деяких авторів, визначений протягом перших 5 діб рівень СРП значно корелює з тяжкістю ішемічного інсульту та прогнозує його об'єм, а підвищення вмісту СРП має прогностичну цінність щодо прогресування інсульту та його наслідків [18–20]. Спираючись на інформативні біомаркери запалення, можна сподіватись на адекватний моніторинг запальних реакцій, зумовлених церебральною ішемією при застосуванні селективного інгібітора ЦОГ-2 в перші години розвитку інсульту та очікувати обмеження запального каскаду, що запускається гострою ішемією.

Мета роботи – співставити вплив мовалісу на перебіг і вихід гострого періоду ішемічного інсульту та на рівень СРП.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 73 хворих з ішемічним інсультом, які отримували мелоксикам у складі традиційної комплексної терапії (основна група), і 78 пацієнтів, яких лікували традиційно (група контролю).

У дослідження було включено хворих з ішемічним інсультом, яких було госпіталізовано у відділення не пізніше 12 год від початку захворювання.

В дослідження не включали хворих з гострими запальними, аутоімунними та онкологічними захворюваннями, а також з мозковим інсультом в анамнезі.

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 або магнітно-резонансної томографії, транскраніальної доплерографії та дуплексного сканування сонних артерій в екстракраніальному відділі.

Тяжкість ішемічного інсульту оцінювали за допомогою шкали NIHSS [21]. Зміни неврологічного статусу визначали наступним чином: у перші 2 доби неврологічне погіршення чи покращання констатували при зміні показника неврологічного дефіциту на 1 бал; на 21-шу добу покращанням вважали зниження неврологічного бала на 4 та більше, стан без змін кваліфікували при зниженні бала до 4, до погіршення відносили збільшення бала неврологічного дефіциту.

Хворі контрольної групи отримували максимально уніфіковану терапію із застосуванням антитромботичних препаратів при атеротромботичному і лакунальному інфарктах мозку та антикоагулянтну – при кардіоемболічному інфаркті.

Хворі основної групи у складі традиційної терапії отримували мелоксикам (Моваліс виробництва фірми «Boehringer Ingelheim») у дозі 15 мг на добу протягом 7 діб: упродовж перших 3 діб внутрішньом'язово, в подальшому – всередину.

Для визначення рівня СРП зразки цільної крові центрифугували при 3000 g протягом 5 хв, сироватку

заморожували та зберігали до аналізу при температурі -70°C . Концентрацію СРП визначали в 1-шу добу після розвитку інсульту методом кількісного імуноферментного аналізу з використанням тест-системи фірми DAI (USA).

Статистичну обробку результатів клініко-лабораторних та інструментальних досліджень проводили з використанням програм статистичного аналізу SPSS 13 for Windows. Статистичний аналіз параметричних даних здійснювали за допомогою t-критерію Стюдента, непараметричних даних – U-критерію Манна-Уїтні, критерію Вілкоксона, χ^2 -тесту. Обчислювали середню арифметичну – $\bar{M}$, середню похибку середньої величини – m , коефіцієнта вірогідності – p . Кореляційний аналіз проводили з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена – r .

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

Результати дослідження та їх обговорення

В основній групі було 30 чоловіків і 43 жінки віком від 45 до 78 років (у середньому $61,2 \pm 7,7$ року), в контрольній – 32 чоловіки та 46 жінок віком від 46 до 80 років (у середньому $62,4 \pm 7,5$ року; $p > 0,05$). За вихідною тяжкістю неврологічного дефіциту групи були співставні ($p > 0,05$; табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих за вихідною тяжкістю неврологічного дефіциту в групах хворих (бал за шкалою NIHSS)

Тяжкість неврологічного дефіциту	Група			
	основна		контрольна	
	n	%	n	%
3–8	15	20,5	14	17,9
9–11	33	45,2	34	43,6
12–16	25	34,3	30	38,5
Усього	73	100,0	78	100,0

Середній рівень СРП в крові обстежених хворих на 1-шу добу становив $9,80 \pm 5,84$ мг/л і у 58 (74,4%) з них перевищував такий у здорових донорів ($p < 0,05$).

Відзначено позитивну кореляцію між рівнем СРБ і тяжкістю ішемічного інсульту ($r = 0,36$). Водночас не виявлено вірогідних відмінностей між різними за тяжкістю неврологічного дефіциту групами хворих на момент госпіталізації в стаціонар: між групою з легким та середньотяжким неврологічним дефіцитом ($p = 0,15$), середньотяжким та тяжким ($p = 0,53$), а також з легкими і тяжкими неврологічними порушеннями ($p = 0,12$).

У перші 2 доби інсульту було виявлено ознаки прогресування неврологічних розладів. Одним з визначальних механізмів, що зумовлюють прогресування церебрального інфаркту, вважають гіперперфузію мозкової тканини. Серед важливих ймовірних чинників називають гіперглікемію та постішемічне запалення, які посилюють по-

шкодження мозку [22]. В групі контролю серед хворих з легким неврологічним дефіцитом погіршення спостігалось в 21,4% випадків порівняно з 13,3% – в основній ($p=0,45$). Виявлено тенденцію до зменшення кількості хворих з погіршенням неврологічного дефіциту на 2-гу добу під дією мелоксикаму при неврологічних розладах середньої тяжкості (12,1% проти 26,5% в контрольній групі; $p=0,06$) та у хворих з тяжким неврологічним дефіцитом (20,0% проти 30,1% відповідно; $p=0,28$). Водночас вірогідно зменшувався відсоток погіршень в основній групі при сумарному співставленні хворих із середньотяжким і тяжким ступенем у групах: 11 (16,4%) та 21 (26,9%) відповідно ($p=0,04$).

Враховуючи, що запальні реакції можуть визначати перебіг гострішого періоду та впливати на трансформацію ішемічного вогнища, нами проаналізовано вплив висхідної концентрації СРП на динаміку неврологічних функцій в перші 2 доби. Виявлено, що у хворих з прогресуванням неврологічних розладів протягом 2 діб середні концентрації СРБ вірогідно перевищували аналогічний показник у пацієнтів без ознак погіршення неврологічних функцій: $17,7 \pm 1,2$ та $7,9 \pm 0,52$ мг/л відповідно ($p < 0,05$).

Визначення рівня СРП на 7-му добу після інсульту в обох групах показало, що у хворих контрольної групи на 7-му добу середній вміст СРП залишається вищим порівняно з таким у пацієнтів, які протягом тижня отримували мелоксикам ($9,6 \pm 0,6$ та $7,1 \pm 0,4$ мг/л відповідно; $p < 0,05$) (рисунок).

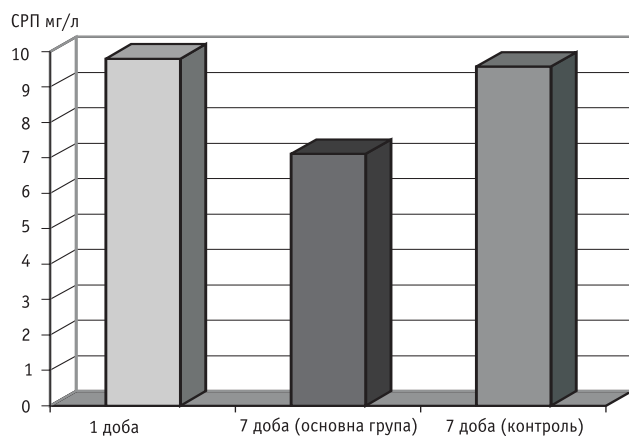


Рисунок. Вміст СРБ у хворих в гостріший період ішемічного інсульту

Середній клінічний бал у групі хворих із середньотяжкими та тяжкими неврологічними розладами мав тенденцію до зниження порівняно з показником у контрольній групі ($p=0,052$).

Таким чином, позитивний клінічний ефект мелоксикаму в гостріший період асоціюється із зниженням рівня маркера запалення. Цей феномен може бути відображенням складної взаємодії прозапальних цитокінів і госторофазових білків, зокрема ІЛ-6 та СРП. Як відомо, ІЛ-6 частково регулює продукцію СРП [1]. З урахуван-

ням цього гіпотетичним механізмом впливу мелоксикаму на СРП може бути гальмування активації нуклеарного некротичного фактора каппа В, як це відбувається при застосуванні високих доз аспірину та, таким чином, запальних цитокінів [11].

Аналіз динаміки неврологічних порушень на 21-шу добу дозволив виділити наступні групи хворих: з відновленням неврологічних функцій, покращанням неврологічного стану, без істотної динаміки неврологічного стану, з погіршенням неврологічних функцій та з летальними наслідками. При порівнянні вмісту СРП на 1-шу добу в перерахованих групах виявлено, що його рівень у хворих з повним відновленням або покращанням неврологічних функцій в кінці гострого періоду був вірогідно нижче, ніж у хворих при погіршенні неврологічного стану ($7,1 \pm 0,7$ та $15,5 \pm 2,3$ мг/л відповідно; $p=0,001$). У хворих з фатальними наслідками ішемічного інсульту відзначено більш високий середній рівень СРП не тільки порівняно з таким у хворих з добрими наслідками ($16,4 \pm 1,5$ і $7,14 \pm 0,72$ мг/л відповідно; $p=0,002$), але й навіть порівняно з хворими, відновлення в яких відбувалося повільно ($p=0,007$). Патолофізіологічне пояснення асоціації між рівнем СРП та прогнозом є незрозумілим. За даними експериментальних досліджень, показано, що СРП може брати безпосередню участь у судинному пошкодженні [18]. Також вважається, що підвищення рівня СРП може посилювати коагуляцію через експресію тканинного фактора і, таким чином, погіршувати наслідки інсульту, обумовлюючи фатальний вихід [23].

Порівняльну характеристику наслідків гострого періоду (у %) в хворих, які отримували традиційне лікування або мелоксикам у складі комплексної терапії, наведено в табл. 2.

Таблиця 2

Наслідки ішемічного інсульту на 21-шу добу в групах хворих

Наслідок	Група			
	основна		контрольна	
	n	%	n	%
Відновлення	12	16,5	9	11,5
Покращання	40	54,8	27	34,6
Без змін	16	21,9	28	35,9
Погіршення	2	2,7	7	9,0
Померло	3	4,1	7	9,0
Усього	73	100,0	78	100,0

На 21-шу добу в основній групі достовірно збільшилась кількість хворих з відновленням і покращанням неврологічних функцій ($p=0,001$; χ^2 -тест) та достовірно зменшилась кількість хворих, у яких неврологічний стан не змінювався або погіршувався ($p=0,001$).

Кореляційний аналіз виявив тісний зв'язок між покращанням неврологічних функцій на 21-шу добу в основній групі і відносним рівнем зниження СРП на 7-му добу ($r=0,72$; $p<0,05$).

Висновки

1. Мелоксикам зменшує відсоток погіршень у гострий період та покращує наслідки гострого постінсультного періоду.

2. Клінічний ефект мелоксикаму в гострий період, який проявляється в збільшенні кількості хворих з повноцінним відновленням неврологічних функцій та достовірному зменшенні кількості хворих, у яких неврологічний дефіцит не змінювався або погіршувався, корелює зі зниженням рівня СРП на 7-му добу.

3. СРП можна використовувати як маркер прогнозу виходу та моніторингу обмеження запалення під впливом протизапальних препаратів, зокрема мелоксикаму.

Список літератури.

1. 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.
2. Grau A.J. Infection, inflammation, and cerebrovascular ischemia // *Neurology*. – 1997. – Vol. 49 (suppl. 4). – P. 47–51.
3. Iadecola C., Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation // *Curr. Opin. Neurol.* – 2001. – V. 14. – № 1. – P. 89–94.
4. 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.
5. Wang X. Investigational anti-inflammatory agents for the treatment of ischaemic brain injury // *Expert Opin Investig Drugs*. – 2005. – Vol. 14. – № 4. – P. 393–409.
6. 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.
7. Vila N., Castillo J., Davalos A., Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – № 10. – P. 2325–2329.
8. Grill M., Barbieri I., Bazudev H. Interleukin-10 modulates neuronal threshold vulnerability to ischemic damage // *Eur. J. Neurosci*. – 1999. – № 12. – P. 2265–2272.
9. Виничук С.М., Мяловицкая Е.А., Черенько Т.М. Системная энзимотерапия: теоретические основы, опыт клинического применения. – К., 2001. – С. 198–207.
10. Castellanos M., Castillo J., Garsia M. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 982–987.
11. Cechetto D.F. Role of nuclear factor kappa B in neuropathological mechanisms // *Stroke*. – 2001. – № 132. – P. 401–414.
12. Domoki F., Perciaccante J.V., Puskar M., Bari F., Busija D.W. Cyclooxygenase-2 inhibitor NS398 preserves neuronal function after hypoxia/ischemia in piglets // *Neuroreport*. – 2001. – Vol. 12. – P. 4065–4068.
13. Gidday J., Campbell J., Perez R., Gonzales E., Shah A., Park T. Mechanisms of cyclooxygenase-2 induced brain injury following permanent middle cerebral artery occlusion // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 4065–4068.
14. Hankey G.J. Cyclooxygenase-2 inhibitors: are they really atherothrombotic, and if not, why not? // *Cerebrovasc Dis*. – 2003. – Vol. 1. – P. 14–19.
15. Iadecola C., Alexander M. Cerebral ischemia and inflammation // *Curr. Opin. Neurol.* – 2001. – Vol. 14. – № 1. – P. 89–94.
16. Nagayama M., Niwa K., Nagayama T., Ross M.E., Iadecola C. The cyclooxygenase-2 inhibitor NS-398 ameliorates ischemic brain injury in wild-type mice but not in mice with deletion of the inducible nitric oxide synthase gene // *J. Cereb. Blood Flow. Metab*. – 1999. – Vol. 19. – P. 1213–1219.
17. Altman R., Luciarci H.L., Muntaner J. et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study // *Circulation*. – 2002. – Vol. 9. – № 106(2). – P. 191–195.
18. Di Napoli M., Papa F., Bocola V. C-reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 917–924.
19. 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.
20. Willcox B.J., Abbott R.D., Yano K. et al. C-reactive protein, cardiovascular disease and stroke: new roles for an old biomarker // *Expert Rev Neurother*. – 2004. – Vol. 4. – № 3. – P. 507–518.
21. 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.
22. Boysen G., Christensen H. Early stroke: a dynamic process // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 2423–2425.
23. Di Napoli M., Di Gianfilippo G., Sollecito A., Bocola V. C-reactive protein and outcome after first-ever ischemic stroke // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 238–239.

Оценка эффективности применения мелоксикама в лечении больных с ишемическим инсультом

Т.М. Черенько

РЕЗЮМЕ. Сопоставлена динамика неврологических функций в острый период ишемического инсульта и уровня С-реактивного протеина (СРП) в сыворотке крови в 1-е и 7-е сутки после сосудистой катастрофы в группах больных, которых лечили традиционно (78 больных) и с применением мелоксикама (мовалиса) в составе комплексной терапии (73 пациента). У больных, которые в течение недели получали мелоксикам, средние концентрации СРП на 7-е сутки были ниже по сравнению с таким показателем у пациентов контрольной группы ($7,1 \pm 0,4$ и $9,6 \pm 0,6$ мг/л соответственно; $p < 0,05$). Применение мелоксикама уменьшало процент раннего неврологического ухудшения и увеличивало количество больных с полноценным восстановлением неврологических функций на 21-е сутки после инсульта. Обнаружена тесная корреляционная связь между уровнем относительного снижения СРП на 7-е сутки по сравнению с первыми и улучшением неврологических функций на 21-е сутки у больных, которые получали мелоксикам. СРП можно использовать не только как маркер прогноза инсульта, но и для мониторинга реакций постинфарктного воспаления, в частности под воздействием ингибитора ЦОГ-2 мелоксикама.

Ключевые слова: ишемический инсульт, С-реактивный протеин, мелоксикам, лечение, результаты.

Estimation of efficiency of application of meloxicam in treatment of ischemic stroke.

T.M. Cherenko

SUMMARY. Comparison of dynamics of neurological functions is conducted in the acute period of ischemic stroke and maintenance of C-reactive protein (CRP) in serum in 1 and 7 days after a vascular catastrophe in the groups of patients which treated oneself traditionally (78 patients) and with the use of meloxicam (movalis) on a background complex therapy (73 patients). At patients which within a week got meloxicam middle concentrations of CRP on 7 days were below, comparatively with the patients of control group (7.1 ± 0.4 and 9.6 ± 0.6 mg/l accordingly; $p < 0.05$). Application of meloxicam diminished the percent of the early neurological worsening and multiplied the particle of patients with valuable renewal of neurological functions on 21 days after a stroke. Found out close cross-correlation between the level of relative decline of CRP on 7 days, comparatively with the first, and improvement of neurological functions on 21 days at patients which got meloxicam. CRP can be used not only as marker of prognosis of stroke but also for monitoring of reactions of postischemic inflammation in particular under act of inhibitor of COX-2 meloxicam.

Key words: ischemic stroke, C-reactive protein, meloxicam, outcome.

Адреса для листування:

Т.М. Черенько

01104, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13

НМУ ім. О.О. Богомольця

УДК 616.831-002:615.21

Эффективность Тиоцетама в лечении дисциркуляторных энцефалопатий вследствие атеросклеротического поражения церебральных артерий

Л.А. Дзяк, В.А. Голик*Украинский государственный НИИ медико-социальных проблем инвалидности, Днепропетровск
Днепропетровская государственная медицинская академия*

РЕЗЮМЕ

Цереброваскулярная патология является одной из наиболее распространенных в современном мире. Одним из последствий, существенно ограничивающих жизнедеятельность и оказывающих негативное влияние на качество жизни пациентов, являются когнитивные и мнестические расстройства. В настоящее время в комплексной терапии данных синдромов используются препараты, оказывающие ноотропное действие. К данной группе относится препарат Тиоцетам производства АО «Галичфарм», сочетающий в себе ноотропные, противоишемические, антиоксидантные и мембраностабилизирующие свойства. Представлены материалы открытого сравнительного исследования по изучению эффективности и переносимости препарата Тиоцетам у больных с дисциркуляторными энцефалопатиями II стадии вследствие атеросклеротического поражения сосудов головного мозга. Результаты клинических испытаний позволяют сделать вывод, что изученный препарат позитивно статистически значимо влияет на показатели когнитивных и мнестических функций, биоэлектрической активности головного мозга. Исследуемый препарат хорошо переносится, и во время проведения исследований не зарегистрировано побочных явлений, связанных с его приемом.

Ключевые слова:

дисциркуляторная энцефалопатия, тиоцетам, ноотропные препараты.

Острая и хроническая цереброваскулярная патология является важнейшей медицинской и социальной проблемой. По данным эпидемиологических исследований, дисциркуляторные энцефалопатии (ДЭ) составляют до 67% в структуре цереброваскулярных заболеваний. Из них 15–20% обусловлены кардиогенной патологией, 47–55% – атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) [1].

Термином «дисциркуляторная энцефалопатия» обозначается цереброваскулярная патология, развивающаяся при множественных очаговых или диффузных поражениях головного мозга. Диагноз ДЭ устанавливают при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очагов неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми: головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти, работоспособности и интеллекта [2, 3].

Атеросклеротическая энцефалопатия возникает вследствие ишемической гипоксии, развивающейся при недостаточности кровоснабжения мозга в результате нарушения проходимости артерий. Это приводит к ишемической атрофии нервных клеток со вторичной реакцией глии, распадом миелиновой оболочки и осевого цилиндра. Для атеросклеротической ангиоэнцефалопатии характерны сочетание очагов неполного некроза с малыми поверхностными (гранулярная атрофия коры) и глубинными инфарктами, а часто – и с более крупными корково-подкорковыми инфарктами [4, 5].

Фармакологический эффект Тиоцетама обусловлен взаимопотенцирующим действием тиотриазолина и пирацетама. Препарат проявляет противоишемические, антиоксидантные, мембраностимулирующие и ноотропные свойства, положительно влияет на метаболические процессы в ЦНС, стимулируя обмен макроэргических соединений. Тиоцетам способен ускорять окисление глюкозы в реакциях аэробного и анаэробного окисления, нормализовать биоэнергетические процессы, повышать фонд АТФ, стабилизировать метаболизм в тканях мозга. Препарат нормализует соотношение АТФ и АДФ, повышает активность фосфолипазы А, стимулирует пластические и биоэнергетические процессы в нервной ткани, ускоряет контакты между нейронами и обмен нейромедиаторов, усиливает синтез дофамина, повышает уровень норадреналина в головном мозге. Повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии и токсическим воздействиям, оптимизирует потребление кислорода и глюкозы при недостатке кровоснабжения и острой церебральной ишемии, снижает выраженность вестибулярных расстройств, не оказывает сосудосужающее действие. Тиоцетам улучшает ассоциативные процессы, интегративную деятельность мозга, стимулирует процессы мышления и памяти, улучшает способность к концентрации и обучению.

Цель исследования – оценка эффективности и переносимости препарата Тиоцетам производства АО «Галичфарм» в лечении больных с ДЭ II стадии на фоне атеросклеротического поражения сосудов головного мозга.

Задача исследования – сравнительная динамическая нейropsychологическая и электрофизиологическая оценка состояния больных с данной патологией при лечении препаратом Тиоцетам.

Материалы и методы исследования

Данное клиническое исследование выполнено в соответствии с требованиями, предъявляемыми Государственным фармакологическим центром МЗ Украины, в соответствии с Законом Украины «О лекарствах» и этическими принципами Хельсинской Декларации на базах неврологической клиники Украинского государственного НИИ медико-социальных проблем инвалидности и невролого-нейрохирургической клиники Днепропетровской государственной медицинской академии.

В исследование были включены 125 больных, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении. Все пациенты, являвшиеся потенциальными участниками испытания, были проинформированы о характере клинического испытания, исследуемом и референтном препаратах, а также о возможном риске, связанном с приемом препаратов. Все пациенты, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Критерии включения больных в клиническое испытание: возраст 18–65 лет, диагностированная ДЭ II стадии на фоне атеросклеротического поражения сосудов головного мозга, верифицированного данными церебральной ангиографии.

Критерии исключения больных: повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата, период беременности и кормления грудью, психические расстройства, психомоторное возбуждение, лечение препаратами, влияющими на мозговое кровообращение и мозговой метаболизм, в течение 2 мес, предшествующих включению пациента в исследование, АГ с АД выше 165/100 мм рт. ст., клинически значимые отклонения показателей лабораторных исследований, сопутствующие декомпенсированные заболевания или острые состояния, способные повлиять на результаты исследования.

Больные были рандомизированы на две клинические группы. Пациентам 1-й (основной – 75 человек) группы назначали Тиоцетам по 2 таблетки 3 раза в сутки; 2-й (50 пациентов) – Пирацетам (Украина) в дозе 0,4 г по 1 таблетке 3 раза в сутки. Исследуемые препараты назначали в виде монотерапии. Длительность их применения для каждого больного составила 21 день.

В ходе исследования у каждого пациента по специально разработанной методике оценивали неврологический статус и проводили двукратное (0-й и 21-й день) обследование, включавшее электроэнцефалографию (ЭЭГ) и исследование когнитивных и мнестических функций. Для характеристики состояния биоэлектрической активности головного мозга производили двукратное ЭЭГ-исследование (компьютерные электроэнцефалографы с топографическим картированием биопотенциалов «NeuroLab 2000» и «DX-Expert™», Харьков, Украина). Использовали шкалу балльной оценки основных компонентов кривой, основанную на классических семиологических показателях. Оценивали: доминирующий ритм (1 балл – α , 2 балла – β , 3 балла – Δ , 4 балла – Θ); форму волн (1 балл – синусоидальная, 2 балла – дезорганизованная); вольтаж доминирующего ритма (1 балл – 10–40 мкВ, 2 балла – 41–100 мкВ, 3 балла – 100–200 мкВ, 4 балла – более 200 мкВ); индекс быстрая волна – медленная волна (1 балл – менее 15%, 2 балла – 16–30%, 3 балла – 31–60%, 4 балла – более 60%); межполушарную асимметрию (1 балл – нет, 2 балла – α -диапазон, 3 балла – β -диапазон); наличие пароксизмальной активности (1 балл – нет, 2 балла – есть); ирритативной

активности (1 балл – нет, 2 балла – есть); стволовой дисфункции (1 балл – нет, 2 балла – верхнестволовая, 3 балла – нижнестволовая).

Исследование когнитивных и мнестических функций включало градационную оценку оперативной (Леонтьев А.Н., 1972), зрительной (Кроткова О.А., 1986), слуховой, вербальной (Рубинштейн С.Я., 1970; Лурия А.Р., 1976), моторной (Лурия А.Р., 1969), эмоциональной (Леонтьев А.Н., 1972) памяти с помощью набора проб. Тестовая шкала модифицирована Л.Ф. Шестопаловой (2002) с – отсутствие нарушений, 3 балла – тяжелые нарушения функции).

Также проводили мониторинг соматических и лабораторных показателей исследований для оценки общего влияния препарата на организм пациента (в начале и в конце исследования).

Эффективность препарата оценивали по следующим критериям: динамика данных когнитивных функций и памяти, динамика данных ЭЭГ-исследования (соответственно 3 балла при статистически достоверной позитивной динамике двух показателей, 2 балла – одного, 1 балл – отсутствие статистически значимых изменений).

Оценивали переносимость исследуемого препарата с учетом частоты возникновения побочных явлений и их влияния на прием препарата (табл. 1).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента и непараметрического метода χ^2 . Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где σ – стандартное отклонение.

Результаты исследования и их обсуждение

В 1-ю группу включены 38 женщин и 37 мужчин в возрасте от 38 до 65 лет (средний возраст $51,3 \pm 11,1$ и $49,8 \pm 13,6$ года соответственно), во 2-ю – 27 женщин и 23 мужчины в возрасте от 33 до 60 лет ($49,0 \pm 9,4$ и $50,7 \pm 8,6$ года соответственно). Обе группы были репрезентативны по половому и возрастному признакам.

К атеросклеротическим поражениям в исследуемых группах относились: атеросклеротическое стенозирование магистральных артерий головы (внутренних сонных и позвоночных артерий до 75%, более 75%) и окклюзии внутренних сонных артерий (соответственно в 1-й группе – 48, 32 и 20%, во 2-й – 44, 38 и 18%).

У 18 больных 1-й группы и у 9 – 2-й диагностировали мультифокальное атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы. Выявлено сочетанное поражение обоих каротидных бассейнов (соответственно 9 и 8 пациентов), каротидного и вертебрального бассейнов (соответственно 7 и 1 пациент), у 2 больных 1-й группы – сочетание окклюзии правой внутренней сонной артерии и стеноза (соответственно 80 и 75%) левой внутренней сонной артерии.

У всех пациентов диагноз ДЭ II стадии был подтвержден клинически данными неврологического статуса и параклинически – результатами рентгеновской компьютерной томографии головного мозга.

Сопутствующая компенсированная соматическая патология, представленная патологией пищеварительного тракта (холецистопанкреатит, колит), мочекаменной болезнью, фиброматозом тела матки и дискогенным радикулоневритом, выявлена у 15 больных 1-й группы и у 7 – 2-й.

Оценка полученных данных показала, что исследование в запланированном режиме закончили все пациенты. Коэффициент «приверженности лечению» составил 1,0.

Динамическая оценка соматических показателей в обеих группах не выявила отклонений от базисных показателей за весь период наблюдения.

Анализ показателей, характеризующих биоэлектрическую активность головного мозга по данным ЭЭГ, представлен в табл. 2.

Использование исследуемого и референтного препаратов оказало влияние на биоэлектрическую активность мозга пациентов по истечении приема препаратов в течение 21 дня.

Так, для 1-й группы отмечено статистически значимое влияние Тиоцетама на следующие характеристики: доминирующий ритм (уменьшение представленности медленноволновой патологической активности на 41%), форма волн (уменьшение фактов регистрации дезорганизованной формы волн на 31%), индекс «медленная волна – быстрая волна» (уменьшение доли медленноволновой активности в спектре на 21%), стволовая дисфункция (увеличение случаев отсутствия признака – 32%) ($p < 0,05$). Отмечены недостоверные изменения показателей: вольтаж доминирующего ритма (повышение амплитуды доминирующего ритма), пароксизмальная актив-

Таблица 1

Критерии переносимости исследуемого препарата

Переносимость	Побочные явления	Балл
Хорошая	Не отмечены	3
Удовлетворительная	Наблюдаются незначительные побочные явления, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата	2
Неудовлетворительная	Выявлено нежелательное побочное явление, оказывающее значительное отрицательное влияние на состояние больного, требующее отмены препарата и проведения дополнительных медицинских мероприятий	1

Таблиця 2

Динамика показателей биоэлектрической активности головного мозга у исследованных больных

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	0-й день	21-й день	0-й день	21-й день
Доминирующий ритм	3,6±0,2	2,1±0,1*	3,8±0,4	3,4±0,3
Форма волн	1,6±0,1	1,1±0,2*	1,7±0,4	1,4±0,2
Вольтаж доминирующего ритма	2,4±0,3	3,1±0,1	2,5±0,1	2,7±0,3
Индекс быстрая волна – медленная волна	3,8±0,4	2,0±0,2*	3,4±0,5	3,0±0,2
Межполушарная асимметрия	2,2±0,5	2,4±0,3	2,7±0,3	2,6±0,3
Пароксизмальная активность	1,5±0,2	1,8±0,1	1,8±0,2	1,8±0,2
Ирритативная активность	1,7±0,2	1,7±0,3	1,6±0,3	1,5±0,2
Стволовая дисфункция	2,8±0,2	1,7±0,3*	2,5±0,4	1,9±0,1*

Примечание: * $p<0,05$.

ность (увеличение количества случаев регистрации всплесков в α - и θ -диапазонах). Отмечено отсутствие влияния препарата на показатели межполушарной асимметрии и ирритативной активности.

Оценка динамики биоэлектрической активности у пациентов 2-й группы показала статистически значимое влияние приема препарата контроля на показатель стволовой дисфункции (увеличение количества случаев отсутствия регистрации признака – 24%; $p<0,05$). Нормализующее влияние на доминирующий ритм, форму волн, индекс «быстрая волна – медленная волна» было статистически незначимым. Следует отметить, что в рассматриваемой группе влияние приема препарата на показатели вольтажа доминирующего ритма и пароксизмальной активности было минимальным и недостоверным.

Таким образом, сравнительная оценка влияния препаратов в клинических группах продемонстрировала большее позитивное влияние на исследуемые показатели Тиоцетама (1-я группа). В то же время отмечена недостоверная тенденция к повышению показателей пароксизмальной активности (негативная тенденция), которая также наблюдалась во 2-й группе.

Данные динамического исследования показателей когнитивных функций представлены в табл. 3.

Анализ полученных данных показал следующие особенности.

Так, в 1-й группе отмечено статистически значимое положительное влияние Тиоцетама на все исследованные функции: повышение показателя «количество строк» на 27% ($p<0,05$), уменьшение доли ошибок на 32% ($p<0,01$), ускорение выполнения пробы Шульте на 32% ($p<0,01$). Во 2-й группе зарегистрировано статистически значимое положительное влияние приема контрольного препарата на показатель «количество строк» теста Бурдона на 22% ($p<0,05$). Количество ошибок этого теста и скорость выполнения теста Шульте также претерпевали позитивные изменения, но они были статистически недостоверными.

Анализ показателей функции памяти в обеих клинических группах (табл. 4) свидетельствует о позитивном влиянии исследуемого препарата на основные виды памяти, причем статистически значимым является влияние на моторную и оперативную память, в то же время изменения зрительной и вербальной памяти, будучи позитивными в количественном отношении, не имели статистической значимости.

Количественные характеристики позитивных статистически значимых влияний Тиоцетама для 1-й группы:

Таблиця 3

Динамика показателей исследования когнитивных функций

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	0-й день	21-й день	0-й день	21-й день
Проба Бурдона				
Количество строк	21,4±0,11	27,2±0,12*	20,1±0,15	24,5±0,10*
% ошибок	2,8±0,10	1,9±0,08**	2,9±0,11	2,4±0,07
Проба Шульте (с)	53,4±1,46	36,2±1,11**	55,2±1,16	48,7±1,13

Примечания: * $p<0,05$; ** $p<0,01$.

Таблиця 4

Динамика показателей исследования функции памяти

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	0-й день	21-й день	0-й день	21-й день
Моторная память	2,3±0,4 43	1,3±0,1**	2,7±0,5 22	2,1±0,2*
Вербальная память	2,6±0,2	2,1±0,7	2,5±0,4	2,3±0,5
Зрительная память	1,9±0,3	1,3±0,1	1,7±0,4	1,6±0,6
Оперативная, эмоциональная, опосредованная память	1,2±0,4 41	0,7±0,2*	1,4±0,3 28	1,0±0,3*

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

улучшение показателей моторной памяти на 43% ($p < 0,01$), оперативной, эмоциональной, опосредованной – на 41% ($p < 0,05$), для 2-й группы – соответственно 22 и 28% ($p < 0,05$).

Регистрация субъективной симптоматики на фоне назначения исследуемого препарата не выявила существенных отрицательных изменений.

Отмечено отсутствие изменений показателей лабораторных исследований в обеих клинических группах на протяжении времени приема исследуемого препарата.

В данном исследовании в обеих клинических группах не зарегистрировано фактов развития побочных явлений во время использования препарата (повышенная возбудимость, раздражительность, беспокойство, расстройства сна, повышенная утомляемость, сонливость, аллергические реакции, нарушение функции пищеварительного тракта, головокружение, тремор) либо аллергических реакций у пациентов. Оценка переносимости по использованной балльной шкале – 3 балла (хорошая переносимость).

На основании результатов клинических испытаний была проведена суммарная оценка эффективности использования Тиоцетама.

Отмечено позитивное влияние препарата на показатели биоэлектрической активности головного мозга у больных с ДЭ II стадии на фоне атеросклеротического поражения магистральных артерий головы: доминирующий ритм, форма волн, индекс «медленная волна – быстрая волна», стволовая дисфункция, когнитивных функций и памяти (моторной, вербальной, зрительной, оперативной, эмоциональной, опосредованной). Статистически значимым оно является для моторной и оперативной (эмоциональной, опосредованной) памяти. Зарегистрировано преобладание позитивного влияния препарата исследования в сравнении с референтным препаратом.

Таким образом, с учетом вышеизложенных фактов получен суммарный балл эффективности препарата среди

участвовавших в исследовании больных: для 1-й группы (Тиоцетам) – 2,56, для 2-й (Пирацетам) – 2,12.

По суммарным показателям эффективности Тиоцетам (АО «Галичфарм») является лекарственным препаратом, способствующим нормализации показателей когнитивных, мнестических функций, биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с ДЭ II стадии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга.

Выводы

1. Лекарственный препарат Тиоцетам (АО «Галичфарм») способствует нормализации показателей когнитивных, мнестических функций, биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с ДЭ II стадии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга.

2. Тиоцетам хорошо переносится больными.

3. Рекомендовано использование препарата Тиоцетам в дозе по 2 таблетки 3 раза в сутки в лечении больных с ДЭ II стадии на фоне атеросклероза сосудов головного мозга.

Список литературы

1. Davis P.H., Hachinski V. Epidemiology of cerebrovascular disease // Neuroepidemiology: A Tribute to Bruce Schoenberg. – CRC Press. Inc., 1991. – P. 258–316.
2. Волошин П.В., Міщенко Т.С. До питання про класифікацію судинних захворювань головного мозку // Укр. вісн. психоневрології. – 2002. – Т. 10, вип. 2 (31). – С. 12–17.
3. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1998. – № 1. – С. 45–48.
4. Яхно Н.Н., Дамулин И.В. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия // Рос. мед. журн. – 1999. – № 5. – С. 41–43.
5. Волошина Н.П. Дементирующие процессы головного мозга. – Х.: Основа, 1997. – 181 с.

Ефективність Тіоцетама при лікуванні дисциркуляторних енцефалопатій внаслідок атеросклеротичного пошкодження церебральних артерій

Л.А. Дзяк, В.А. Голик

РЕЗЮМЕ. Цереброваскулярна патологія є однією із найпоширеніших в сучасному світі. В даний час в комплексній терапії когнітивних та мнестичних розладів використовуються препарати, що мають ноотропну дію. До даної групи відноситься препарат Тіоцетам виробництва АТ «Галичфарм», який поєднує в собі ноотропні, протишемічні, антиоксидантні та мембраностабілізуючі властивості. Представлені матеріали відкритого порівняльного дослідження по вивченню ефективності та переносимості препарату Тіоцетам у хворих з дисциркуляторними енцефалопатіями II стадії внаслідок атеросклеротичного пошкодження судин головного мозку. Результати клінічних досліджень дозволяють зробити висновки, що вивчений препарат позитивно статистично значимо впливає на показники когнітивних та мнестичних функцій, біоелектричної активності головного мозку.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, тіоцетам, ноотропні препарати.

Tiocetam effectiveness in patients with second stage chronic cerebrovascular insufficiency due to atherosclerotic neck arteries' stenoses

V.A. Golyk, L.A. Dzyak

SUMMARY. Cerebrovascular pathology's incidence is one of the highest in present world. One of the sequences influencing on disability and decreasing quality of life in such patients is cognitive and memory decline. Current treatment of the syndrome use nootropics. The one of them is Tiocetam made by «Galichfarm». The medicine activity involves nootropic, antiischaemic, antioxidative and membrane-stabilization abilities. We propose results of open label comparative trial «Evaluation of effectiveness and tolerability of Tiocetam in patients with second stage chronic cerebrovascular insufficiency due to atherosclerotic neck arteries' stenoses». Clinical trial results that the medicine have significant positive influence on cognition and memory functions, bioelectrical brain activity according EEG data.

Key words: chronic cerebrovascular insufficiency, Tiocetam, nootropics.

Адрес для переписки:

Л.А. Дзяк

490227, г. Днепропетровск, пер. Советский, 1-а

Украинский государственный НИИ

медико-социальных проблем инвалидности

НОВИНИ

Ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск повторного инфаркта.

Прием ингибиторов ЦОГ-2 повышает вероятность развития повторного инфаркта миокарда. Канадские ученые во главе с д-ром James Brophy (Royal Victoria Hospital, Монреаль, Квебек) решили уточнить, как прием нестероидных противовоспалительных средств, и ЦОГ-2, в частности, влияет на риск инфаркта миокарда (ИМ) у пожилых, и как это влияние модифицируется наличием ранее перенесенного ИМ в анамнезе.

С этой целью авторы проанализировали данные 122 097 пожилых лиц с ИМ в анамнезе или без него, которым НПВС назначались в период с 1 января 1999 г. по 30 июня 2002 г. Принимающие НПВС пациенты сравнивались с лицами, никогда не принимавшими эти препараты. Оказалось, что риск ИМ повышался у всех участников, принимавших рофекоксиб, достоверно среди лиц без ИМ в анамнезе (отношение частот, rate ratio (RR) 1.59) и недостоверно у уже перенесших ИМ

(RR 1.23). Напротив, прием целекоксиба ассоциировался с повышением риска ИМ только у участников с ранее перенесенным ИМ (RR 1.40). «Необходимо крупное рандомизированное клиническое испытание, чтобы полностью оценить сердечно-сосудистый риск при приеме целекоксиба и других НПВС в данной популяции высокого риска», подчеркивают канадские исследователи.

Heart 2007;93:189-94.

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, видавництва (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»:

Інститут геронтології АМН України

Київ, 04114, вул. Вишгородська, 67

Тел.: (044) 431-05-29, 432-86-77,

e-mail: vadishchuk@ukr.net

vshatilo@ukr.net

факс: (044) 432-86-77

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 соответствующей тематики 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»:

Институт геронтологии АМН Украины

Киев, 04114, ул. Вышгородская, 67

Тел.: (044) 431-05-29, 432-86-77,

e-mail: vadishchuk@ukr.net

vshatilo@ukr.net

факс: (044) 432-86-77

[illegible]