

Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

№ 3' 2007

Періодичність: 4 рази на рік
Заснований в 2003 році
УДК 612.11/.16(05)

Кровообіг та гемостаз
Науково-практичний журнал

Засновники

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

Рекомендовано до друку

Вченою радою Державної установи «Інститут геронтології АМН України» (протокол № 9 від 5.10.2007 р.)

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. Авдєєнко

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. 11,39. Зам. № 2914.

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

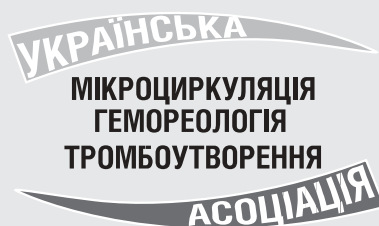
Н. Антонова	(Болгарія)
В.О. Бобров	(Україна)
І.М. Бокарев	(Росія)
В.А. Візір	(Україна)
В.І. Волков	(Україна)
В.К. Гаврисюк	(Україна)
О.С. Гавриш	(Україна)
В.С. Гуревич	(Росія)
Н.М. Кіпшидзе	(Грузія)
А. Кіряков	(Болгарія)
М.Ю. Коломоєць	(Україна)
М.І. Лутай	(Україна)
В.П. Міщенко	(Україна)
С.М. Поливода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

Відповідальний секретар

В.О. Іщук

Технічний редактор

М.П. Калмиков



Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці

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

До друку приймаються наукові матеріали, що відповідають вимогам до публікацій, викладеним у данному виданні

Матеріали друкуються українською, російською та англійською мовами. Рукописи рецензуються

С І ²ÑÒ

Зв'язок ішемії міокарда з добовими ритмами серцево-судинної системи та вегетативного тону у пацієнтів похилого віку з ІХС О.В. Коркушко, А.В. Писарук, Ю.Н. Чеботарьова	5	Порівняльна характеристика впливів небіволулу та атенололу на кисневе забезпечення тканин та систему мікроциркуляції при лікуванні пацієнтів похилого віку з гіпертонічною хворобою II стадії О.В. Коркушко, К.Г. Саркісов, В.Ю. Лішневська, Л.К. Забіяка, В.П. Чижова	53
Сучасні погляди на патогенез дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові та дискусательні питання лікувальної тактики у разі його гострих форм Я.І. Виговська	12	Корекція порушень обміну кальцію й синтезу оксиду азоту у хворих на остеоартроз з артеріальною гіпертензією В.В. Коломієць, К.Ю. Сімбірцева	63
Асоціації маркерів запалення та активації тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу з показниками антропометрії, ехокардіографії, вуглеводного і ліпідного обміну в пацієнтів з метаболічним синдромом О.Я. Томашевська, Є.І. Дзісь	18	Вплив ω-3 ненасичених жирних кислот на показники антиоксидантної системи, гемодинаміку та метаболізм оксиду азоту у хворих з діабетичною нефропатією і артеріальною гіпертензією І.І. Топчій, Т.В. Горбач, О.М. Кірієнко, В.П. Денисенко	68
Експрес-діагностика порушень первинного гемостазу в стоматологічній клініці Н.Н. Коваль, Н.М. Павелко, В.І. Герелюк	24	Вплив комбінації бісопрололу та ритмокору на серцевий ритм і структурно-функціональні показники міокарда у пацієнтів з малими структурними серцевими аномаліями Н.Ю. Осовська	73
Лабораторний моніторинг ефективності і недостатності системного тромболізису Т.Й. Мальчевська	29	Транспортно-трофічне забезпечення міокарда у разі некоронарогенної хронічної серцевої недостатності О.С. Гавриш, Н.В. Шульц, Є.М. Бесага	79
Гібернація міокарда у разі гострого інфаркту міокарда: клініко-функціональні прояви та ультраструктурні зміни Ю.Г. Кияк, Г.В. Чнгрян	33	Стан після ішемічного інсульту та ранні потенціали шлуночків В.Є. Кондратюк	85
Морфофункціональні зміни лівого передсердя у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця і частою передсердною екстрасистолією О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська, Л.А. Бодрецька, Г.П. Федько, М.П. Калмиков	39	Гіперурикемія, подагра та серцево-судинні захворювання. Повідомлення 1 О.В. Синяченко, Г.А. Ігнатенко, І.В. Мухін	90
Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки в пізній постінфарктний період у поєднанні з гіпертонічною хворобою, можливості її корекції під впливом стандартної 24-місячної терапії В.І. Денисюк, С.В. Валуєва	48	Динаміка рівня лактату та пірувату крові у хворих з гострою шлунково-кишковою кровотечею О.О. Павлов	94

Ñ Î Ä Å Ð Æ À Í È Å

Связь ишемии миокарда с суточными ритмами сердечно-сосудистой системы и вегетативного тонуса у пациентов пожилого возраста с ИБС	5	Сравнительная характеристика влияний небиволола и атенолола на кислородное обеспечение тканей и систему микроциркуляции при лечении пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью II стадии	53
О.В. Коркушко, А.В. Писарук, Ю.Н. Чеботарева		О.В. Коркушко, К.Г. Саркисов, В.Ю. Лишневская, Л. К. Забияка, В.П. Чижова	
Современные взгляды на патогенез синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и дискуссионные вопросы лечебной тактики при его острых формах	12	Коррекция нарушений обмена кальция и синтеза оксида азота у больных остеоартрозом с артериальной гипертензией	63
Я.И. Выговская		В.В. Коломиец, К.Ю. Симбирцева	
Ассоциации маркеров воспаления и активации тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза с параметрами антропометрии, эхокардиографии, углеводного и липидного обмена у пациентов с метаболическим синдромом	18	Влияние ω-3 ненасыщенных жирных кислот на показатели антиоксидантной системы, гемодинамику и метаболизм оксида азота у больных с диабетической нефропатией и артериальной гипертензией	68
А.Я. Томашевская, Е.И. Дзись		И.И. Топчий, Т.В. Горбач, А.Н. Кириенко, В.П. Денисенко	
Экспресс-диагностика нарушений первичного гемостаза в стоматологической клинике	24	Влияние комбинации бисопролола и ритмогора на сердечный ритм и структурно-функциональные показатели миокарда у пациентов с малыми структурными сердечными аномалиями	73
Н.Н. Коваль, Н.М. Павелко, В.И. Герелюк		Н.Ю. Осовская	
Лабораторный мониторинг эффективности и недостаточности системного тромболизиса	29	Транспортно-трофическое обеспечение миокарда при некоронарогенной хронической сердечной недостаточности	79
Т.И. Мальчевская		А.С. Гавриш, Н.В. Шульц, Е.Н. Бесага	
Гибернация миокарда при остром инфаркте: клинично-функциональные проявления и ультраструктурные изменения	33	Состояние после ишемического инсульта и ранние потенциалы желудочков	85
Ю.Г. Кияк, Г.В. Чнгрян		В.Е. Кондратюк	
Морфофункциональные изменения левого предсердия у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца и частой предсердной экстрасистолией	39	Гиперурикемия, подагра и сердечно-сосудистые заболевания. Сообщение 1	90
О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Л.А. Бодрецкая, Г.П. Федько, М.П. Калмыков		О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин	
Особенности внутрисердечной гемодинамики в поздний постинфарктный период в сочетании с гипертонической болезнью, возможности их коррекции под влиянием стандартной 24-месячной терапии	48	Динамика уровня лактата и пирувата крови у больных с острым желудочно-кишечным кровотечением	94
В.И. Денисюк, С.В. Валуева		А.А. Павлов	

CONTENTS

Relationship of myocardial ischemia with circadian rhythms of cardiovascular system and autonomic tone in elderly IHD patients	5	Comparative characteristics of Nedivlolol and Atenolol effects on tissue oxygen transport and microcirculation in elderly patients with 2nd degree hypertensive disease	53
O.V. Korkushko, A.V. Pisaruk, Ju.N. Chebotaryova		O.V. Korkushko, K.G. Sarkisov, V.Yu. Lishnevskaya, L.K. Zabiya, V.P. Chizhova	
Modern views on pathogenesis of disseminated intravascular blood clotting syndrome and controversial issues relative its treatment strategy	12	Correction of calcium metabolism and nitric oxide synthesis disturbances in hypertensive osteoarthritis patients	63
Ya.I. Vygovskaya		V.V. Kolomiets, K.Y. Simbirtseva	
Correlation between inflammation and platelets/coagulation hemostasis activation markers and anthropometry/echocardiography/carbohydrate/lipid metabolism parameters in patients with metabolic syndrome	18	Influence of ω-3-unsaturated fatty acids on the antioxidant system, hemodynamic and nitrogen oxide metabolism in patients with diabetic nephropathy and arterial hypertension	68
O.Y. Tomashevskaya, Y.I. Dzis		I.I. Topchiy, T.V. Gorbach, A.N. Kirienko, V.P. Denisenko	
Primary hemostasis violations express diagnostic in stomatology clinic	24	Effects of Bisoprolol in combination with Ritmikor on the cardiac rhythm and myocardial functioning in patients with minor heart anomalies	73
N.N. Koval, N.M. Pavelko, V.I. Gereluk		N.Yu. Osovskaya	
Laboratory monitoring of efficacy and insufficiency of systemic thrombolysis	29	Transport-trophic maintenance of the myocardium at non-ischemic chronic heart failure	79
T.Yo. Malchevskaya		A.S. Gavrish, N.V. Shults, E.M. Besaga	
Myocardial hibernation in acute myocardial infarction: clinical-functional manifestations and ultrastructural changes	33	Post-stroke health condition and early ventricular potentials	85
Y.G. Kyiak, G.V. Tshngryan		V.E. Kondratiuk	
Left atrium morpho-functional changes in elderly patients with coronary heart disease and frequent atrial extrasystole	39	Hyperuricemia, gout and cardiovascular diseases. The report 1	90
O.V. Korkushko, V.Yu. Lishnevskaya, L.A. Bodretskaya, G.P. Fedko, M.P. Kalmykov		O.V. Sinyachenko, G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin	
Intracardiac hemodynamics at late post-infarction period combined with essential hypertension: its correction under 24-month long therapy	48	Dynamics of blood lactate and piruvate level in patients with acute gastro-intestinal bleeding	94
V.I. Denisyuk, S.V. Valueva		A.A. Pavlov	

УДК 616.132-008.64-053.9:577.3

Связь ишемии миокарда с суточными ритмами сердечно-сосудистой системы и вегетативного тонуса у пациентов пожилого возраста с ИБС

О.В. Коркушко, А.В. Писарук, Ю.Н. Чеботарева*Государственное учреждение «Институт геронтологии АМН Украины», Киев*

РЕЗЮМЕ

Изучена связь циркадной структуры ишемии миокарда с суточными ритмами сердечно-сосудистой системы (ССС) и вегетативного тонуса у 80 пациентов 60–74 лет с ИБС II ФК методом суточного мониторирования ЭКГ, ЧСС и АД.

Результаты исследований показали, что у больных пожилого возраста нарушены суточные ритмы ССС: практически отсутствует ночное снижение ЧСС и АД, в 15% случаев наблюдается инверсия ритмов. Кроме того, у пациентов с ИБС, в отличие от здоровых людей того же возраста, наблюдается более быстрый рост ЧСС и АД в утреннее время суток.

Суточная динамика ишемии миокарда у пациентов пожилого возраста с ИБС связана с суточными ритмами ЧСС, АД и вегетативного тонуса. Периоды увеличения числа эпизодов ишемии миокарда и их продолжительности в течение суток обычно совпадают с периодами роста ЧСС, повышения АД и симпатической активности, что позволяет предположить наличие причинно-следственной связи между ними. Анализ суточных ритмов ишемии миокарда у пациентов с ИБС с нарушением суточного ритма АД («non-dippers») показал, что у них, в отличие от больных с сохраненным суточным ритмом АД («dippers»), чаще регистрируются эпизоды ишемии миокарда в ночное время суток. Это требует особого подхода к лечению.

Выявленные особенности суточных ритмов ишемии миокарда у обследованных и их зависимость от суточных ритмов ССС и вегетативного тонуса могут являться теоретической основой для оптимизации лечебных мероприятий.

Ключевые слова:

ИБС, суточные ритмы, сердечно-сосудистая система, вегетативный тонус, ишемия миокарда, старение.

По данным литературы, частота эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ИБС зависит от времени суток, с максимумом событий в первые несколько часов после пробуждения [5, 7–9, 11, 13]. Механизмы этого утреннего увеличения числа острых коронарных событий до сегодняшнего

дня остаются не до конца изученными. В настоящее время стало возможным использование комбинированных систем суточного мониторирования, позволяющих проводить одновременную запись ЭКГ, измерения АД и оценку суточной динамики тонуса вегетативной нервной системы

(ВНС). Это позволяет выявить взаимосвязь преходящих нарушений коронарного кровоснабжения и изменений ЧСС, АД и тонуса ВНС у пациентов с ИБС [2–4].

В проведенных ранее исследованиях показана роль снижения тонуса парасимпатического и повышения тонуса симпатического отдела ВНС в патогенезе острого инфаркта миокарда, а также в прогнозе летальности после острого инфаркта миокарда, однако на сегодня спорным вопросом является роль ВНС в патогенезе стабильной ИБС [2–4, 6, 12, 14]. Поэтому целью данной работы было оценить роль физической и эмоциональной нагрузки, колебаний ЧСС и АД, а также колебаний тонуса ВНС в развитии преходящей ишемии миокарда у пожилых пациентов с ИБС на протяжении суток.

Материалы и методы исследования

В целях изучения влияния суточных ритмов сердечно-сосудистой системы (ССС) и вегетативного тонуса на циркадную структуру ишемии миокарда у пациентов пожилого возраста с ИБС были обследованы практически здоровые люди (45 человек) и пациенты с ИБС II ФК со стабильным течением (80 человек) в возрасте 60–74 лет, находившиеся на стационарном лечении в кардиологическом отделении Института геронтологии АМН Украины. Диагноз ИБС был подтвержден с помощью велоэргометрии.

Суточное мониторирование ЭКГ, ЧСС и АД проводилось с помощью комбинированного кардиомонитора «Кардиотехника-4000 АД», производства фирмы «Инкарт» (Россия). ЭКГ регистрировалась по 3 каналам. Эпизодом ишемии считалась горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST более 1 мм, длительностью не менее 60 с. Промежутки времени между эпизодами не менее 3 мин. Во время исследования пациенты вели дневник, где подробно описывали физическую и эмоциональную нагрузку, периоды отдыха, сна, приемы пищи и самочувствие. Болевые ощущения в области сердца и их эквиваленты (одышка, неприятные ощущения в грудной клетке, возникновение общей слабости и т.п.) отмечались маркером на кардиомониторе. АД измерялось с периодичностью каждые 15 мин с 6.00 до 23.00 и каждые 30 мин с 23.00 до 6.00. Измерения проводились по двойной методике – осциллометрическим методом и по тонам Короткова.

Циркадные ритмы ВНС изучены методом суточной регистрации RR-интервалов ЭКГ и анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) [1]. Анализ ВРС выполнен в соответствии с международными стандартами [10]. Для анализа волновой структуры сердечного ритма использовался метод расчета спектра мощности, базирующийся на быстром преобразовании Фурье. Рассчитывалась мощность компонент сердечного ритма в двух диапазонах частот: 0,15–0,4 Гц (HF) и 0,04–0,15 Гц (LF). Расчет спектра проводился для всех 5 минут стационарных участков суточной записи RR-интервалов. В соответствии с общепринятыми представлениями мощность HF-

колебаний отражает парасимпатическую активность, мощность LF-колебаний – барорефлекторную активность, а отношение LF/HF является показателем симпатовагального баланса [10, 14].

Амплитуду циркадных ритмов изученных показателей оценивали, рассчитывая циркадный индекс (ЦИ) – отношение средних значений показателя днем и ночью.

Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с помощью компьютерной программы «Excel 2000». Рассчитывались средние арифметические величины показателей, их ошибки и достоверность различий средних величин в разных группах в соответствии с критерием Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные нами данные суточного мониторирования ЧСС и АД у здоровых лиц и пациентов пожилого возраста с ИБС приведены в табл. 1.

Как видно из этих данных, средние уровни ЧСС и АД у здоровых и пациентов с ИБС в дневное и ночное время суток достоверно не различаются. В то же время вариабельность САД была достоверно ($p < 0,05$) выше у пациентов с ИБС, по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, в дневное и ночное время суток. Это свидетельствует об ухудшении стабилизации АД при ИБС.

Для оценки выраженности суточных колебаний ЧСС и АД рассчитывали отношение средних уровней этих показателей днем и ночью (циркадные индексы) и степень ночного снижения показателей. Проведенный анализ суточных ритмов ССС у пациентов пожилого возраста с ИБС показал небольшое, но достоверное ($p < 0,05$) снижение циркадных колебаний ЧСС и АД по сравнению со здоровыми людьми (см. табл. 1). Так, если у здоровых пожилых людей ночное снижение ЧСС и АД составляло в среднем 15,5 и 5,86% соответственно, то у больных снижение значений этих показателей в ночное время суток было достоверно ниже (8,57 и 3,91% соответственно).

Циркадный индекс ЧСС достоверно ($p < 0,05$) ниже у пациентов с ИБС и приближается к единице. Это свидетельствует об отсутствии существенных различий значений этого показателя в разное время суток, т.е. о нарушении суточного ритма ЧСС.

Из усредненных суточных кривых динамики ЧСС и АД видно, что у пациентов с ИБС, в отличие от здоровых людей того же возраста, ночное снижение ЧСС и АД практически отсутствует (рис. 1, 2). Наблюдается быстрый подъем ЧСС и АД с 5–6 ч утра, достигающий максимума в 10–12 ч. При ИБС этот подъем более крутой, чем без нее. Так, если абсолютная величина утреннего подъема показателей гемодинамики практически одинакова у здоровых лиц и пациентов с ИБС, то скорость утреннего подъема достоверно выше у последних (см. табл. 1). Это является неблагоприятным фактором, способствующим развитию ишемии миокарда.

Таблиця 1

Показатели суточного мониторингирования ЧСС и АД у здоровых лиц и пациентов с ИБС

Показатель	Здоровые пожилые люди		Пациенты пожилого возраста с ИБС	
	День	Ночь	День	Ночь
ЧСС, мин ⁻¹	72±2,5	61±2,4	70±1,8	64±2,1
САД, мм рт. ст.	121±3,6	114±5,0	128±3,8	123±5,2
ДАД, мм рт. ст.	78±2,3	74±2,9	82±2,6	78±2,2
Вариабельность АД				
САД, мм рт. ст.	16±1,3	14±1,2	19±1,2*	17±1,3*
ДАД, мм рт. ст.	15±1,1	13±1,1	16±1,4	14±1,2
Утренняя регистрация показателей				
Величина подъема САД, мм рт. ст.	35,8±3,2		36,1±3,5	
Величина подъема ЧСС, мин ⁻¹	18,2±1,5		18,4±1,6	
Скорость подъема САД, мм рт. ст./ч	5,11±0,34		7,22±0,56*	
Скорость подъема ЧСС, мин ⁻¹ /ч	4,55±0,32		6,13±0,41*	
Ночная регистрация показателей				
ЧСС, %	15,5±1,3		8,57±1,5*	
САД, %	5,86±0,44		3,91±0,52*	
ДАД, %	5,01±0,48		4,88±0,36	
Циркадные индексы показателей				
ЧСС	1,18±0,04		1,09±0,03*	
САД	1,07±0,05		1,04±0,06	
ДАД	1,05±0,06		1,05±0,07	

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими показателями у здоровых людей.

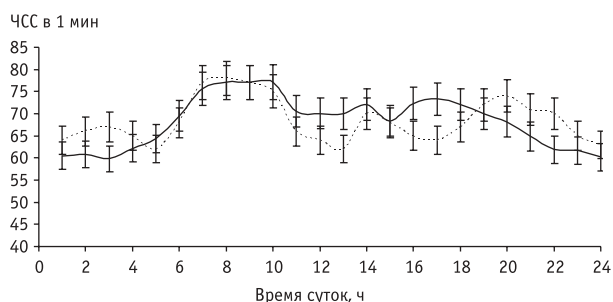


Рис. 1. Суточная динамика ЧСС у здоровых лиц (сплошная линия) и пациентов пожилого возраста с ИБС (пунктирная линия)

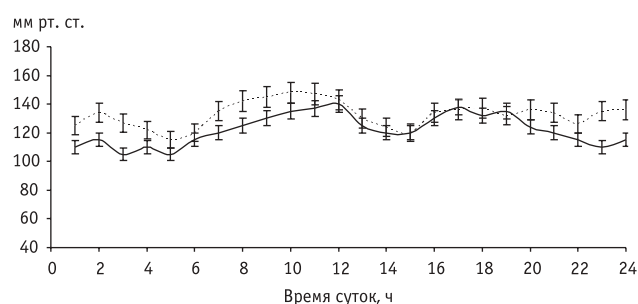


Рис. 2. Суточная динамика систолического АД у здоровых лиц (сплошная линия) и (пунктирная линия) пациентов с ИБС

Часто (около 50% случаев) ночное снижение АД у больных было менее 10% («non-dippers»). Реже (около 15%) встречалась инверсия суточных ритмов, когда ночью ЧСС и АД были выше, чем днем («night-peakers»). Эти данные свидетельствуют о нарушениях суточных ритмов ССС у пациентов пожилого возраста с ИБС.

Корреляционный анализ показал, что у больных пожилого возраста нет достоверной взаимосвязи суточных ритмов разных показателей гемодинамики ($r=0,1-0,2$, $p>0,1$), т.е. возникает их десинхронизация.

Таким образом, как показали результаты исследований, у пациентов пожилого возраста с ИБС отмечаются

нарушения суточных ритмов ССС, в основном аналогичные тем, которые наблюдаются у здоровых пожилых людей, однако более выраженные. Это такие изменения суточных ритмов ССС, как снижение амплитуды, инверсия, десинхронизация. Кроме того, у больных, в отличие от здоровых людей того же возраста, наблюдается более быстрый рост ЧСС и АД в утреннее время суток. Такие изменения суточных ритмов у больных способствуют развитию ишемии миокарда в ночное и утреннее время суток.

Исходя из анализа данных литературы, можно выделить следующие основные факторы, определяющие су-

точную структуру эпизодов ишемии миокарда у пациентов с ИБС (рис. 3).

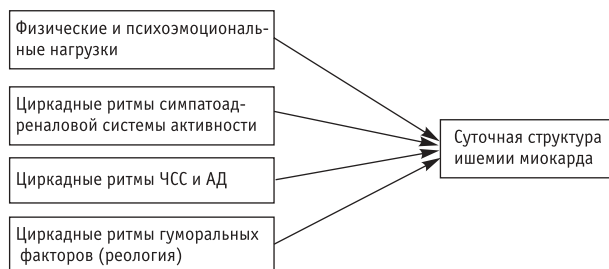


Рис. 3. Основные факторы, определяющие циркадную структуру ишемии миокарда

Как показали проведенные исследования, количество эпизодов ишемии миокарда у обследованных больных составило в среднем $3,8 \pm 0,4$ в час. Средняя продолжительность одного эпизода ишемии миокарда была равна $3,3 \pm 0,4$ мин. Частота эпизодов ишемии миокарда и их средняя длительность в разное время суток отражены в табл. 2. Как видно из полученных данных, в дневное время суток частота эпизодов ишемии миокарда и их суммарная длительность достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с ночным периодом. Это можно объяснить физическими и психоэмоциональными нагрузками в дневное время суток.

Таблица 2

Средняя частота и длительность эпизодов ишемии миокарда у пациентов пожилого возраста с ИБС в разное время суток ($M \pm m$)

Показатель	День	Ночь
Частота эпизодов ишемии в час	$4,2 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,3^*$
Средняя длительность эпизода ишемии, мин	$3,6 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,3$
Суммарная суточная длительность ишемии, мин	212 ± 22	$89,9 \pm 19^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с дневным периодом суток.

Наблюдения также показали, что 21% от всех эпизодов ишемии сопровождался болевым синдромом в области сердца, 79% эпизодов ишемии были безболевыми. Из всех зарегистрированных эпизодов ишемии миокарда 34% сопровождалось учащением пульса, 25% были связаны с физической нагрузкой. При повышении АД, не связанном с физической нагрузкой и увеличением ЧСС, возникало 12,9% эпизодов депрессии сегмента ST. Таким образом, 46,9% эпизодов ишемии миокарда было связано с повышением потребности миокарда в кислороде, к которому приводило повышение ЧСС и АД. В наших исследованиях не отмечено зависимости в возникновении болевых ощущений от ситуации, при которой возникал эпизод ишемии. Боль возникала одинаково часто как при нагрузке, так и при изменениях сегмента ST, не связанных с факторами, приводящими к увеличению потребности миокарда в кислороде.

При возникновении эпизода ишемии, связанного с физической либо психоэмоциональной нагрузкой, наблюдается следующая последовательность событий: физическое напряжение либо эмоциональный стресс, активация симпатoadренальной системы, рост ЧСС и АД и как следствие – увеличение потребности миокарда в кислороде. При невозможности адекватного увеличения коронарного кровотока из-за уменьшения расширительного резерва пораженных атеросклерозом коронарных артерий развивается ишемия миокарда.

Как показали проведенные нами исследования, кроме «случайных» факторов, приводящих к ишемии миокарда (физическая и психоэмоциональная нагрузка), наблюдается зависимость суточного распределения эпизодов ишемии миокарда от циркадных ритмов активности сердечно-сосудистой и симпатoadренальной систем. На рис. 4 и 5 показана усредненная суточная динамика частоты и длительности эпизодов ишемии миокарда в группе обследованных больных. Видно, что в дневное время суток частота и длительность эпизодов ишемии значительно больше, чем ночью. С 6.00 до 10.00 отмечается быстрый рост частоты и длительности эпизодов ишемии. В это же время наблюдается повышение ЧСС и АД, связанное с суточными ритмами ЧСС. Установлена достоверная ($p < 0,05$) корреляция между суточной динамикой ишемии миокарда, с одной стороны, и суточной динамикой ЧСС ($r = 0,44$) и АД ($r = 0,43$) – с другой.

Для выяснения связи ишемии миокарда с вегетативной активностью нами были изучены сдвиги спектральных показателей ВРС непосредственно перед эпизодом

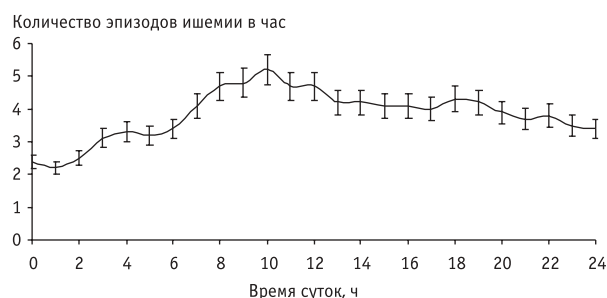


Рис. 4. Суточная динамика эпизодов ишемии миокарда у пациентов пожилого возраста с ИБС

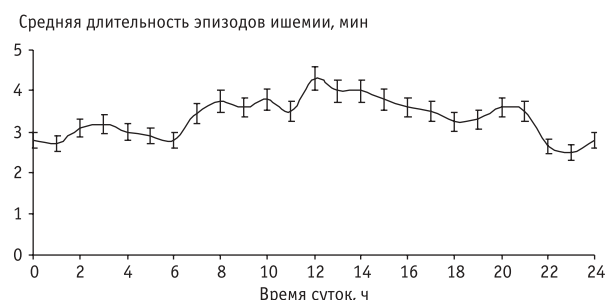


Рис. 5. Суточная динамика длительности эпизодов ишемии миокарда у пациентов пожилого возраста с ИБС

ишемии миокарда. Как показал проведенный нами анализ, перед эпизодом ишемии миокарда отмечается достоверное ($p<0,05$) увеличение VLF-колебаний ритма сердца и снижение мощности HF-колебаний, по сравнению со значениями, которые были получены для 5-минутного участка ЭКГ без ишемии миокарда. При этом мощность LF-колебаний достоверно не изменялась. В результате симпатовагальный индекс (LF/HF) увеличивался. Это может свидетельствовать об относительном снижении влияний парасимпатического отдела ВНС и, соответственно, усилении влияний симпатического ее звена. Отмеченные изменения вегетативного баланса наблюдались как при физической нагрузке (рис. 6), так и в покое (рис. 7).

Корреляционный анализ показал, что между суточной динамикой ишемии миокарда и величиной симпатовагального индекса имеется достоверная связь ($r=0,35$, $p<0,05$). Все это свидетельствует о важной роли суточных ритмов ВНС в развитии ишемии миокарда у пациентов пожилого возраста с ИБС. Усиление влияний симпатического звена ВНС приводит к росту потребности миокарда в кислороде, что обуславливает возникновение преходящих ишемических изменений в миокарде при измененных коронарных сосудах, нарушении регуляции их тонуса и изменениях реологических свойств крови.

Для выяснения особенностей вегетативной регуляции ритма сердца и циркадной структуры ишемии миокарда у пациентов с ИБС с нарушением суточных ритмов ССС все обследованные были разделены на две подгруппы: «dippers» и «non-dippers». В табл. 3 приведены средние значения показателей ВРС в этих группах в дневное и ночное время суток.

Как видно из полученных данных, у больных с нарушением суточного ритма АД («non-dippers»), по сравнению с

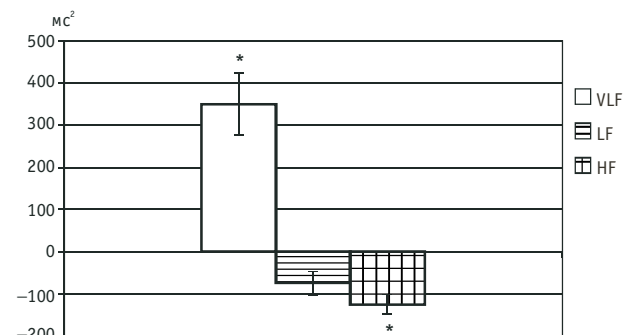


Рис. 6. Сдвиги спектральных показателей ВРС перед эпизодом ишемии, возникшим при физической нагрузке, у пациентов пожилого возраста с ИБС (по данным суточного мониторинга ЭКГ).

Примечание. * – достоверность сдвига ($p<0,05$)

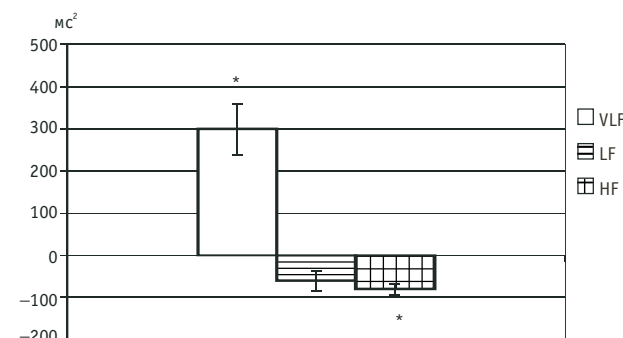


Рис. 7. Сдвиги спектральных показателей ВРС перед эпизодом ишемии, возникшим в покое, у пациентов пожилого возраста с ИБС (по данным суточного мониторинга ЭКГ).

Примечание. * – достоверность сдвига ($p<0,05$)

Таблица 3

Показатели ВРС в группах «dippers» и «non-dippers» у пациентов пожилого возраста ($M\pm m$)

Показатель		Группа «dippers» (n=34)			Группа «non-dippers» (n=37)		
		День	Ночь	ЦИ	День	Ночь	ЦИ
Статистический	RR, мс	828±19	935±19	0,89±0,02	839±21	880±19*	0,95±0,02*
	SDNN, мс	125±3,4	138±3,5	0,90±0,06	118±3,2	120±3,4*	0,98±0,06
	SDNNi, мс	37,9±1,6	44,6±2,2	0,85±0,04	36,1±1,5	38,6±1,9*	0,94±0,04*
	SDANN, мс	88,8±3,9	104,2±6,5	0,85±0,11	87,4±3,9	92,1±6,4	0,95±0,12
	RMSSD, мс	23,8±1,4	26,7±1,6	0,89±0,07	20,2±1,6	21,2±1,5*	0,95±0,07
	pNN50, %	4,5±0,7	6,6±0,8	0,68±0,08	3,4±0,8	3,7±0,7*	0,92±0,08*
Спектральный	TP, мс²	1447±191	2134±188	0,68±0,09	1393±190	1615±182	0,87±0,09
	VLF, мс²	850±71	1230±141	0,69±0,08	827±66	980±110	0,80±0,08
	LF, мс²	368±37	582±69	0,84±0,08	364±36	412±70*	0,84±0,07
	HF, мс²	228±25	391±27	0,58±0,09	201±22	221±24*	0,91±0,08*
	LF/HF	1,61±0,11	1,49±0,12	1,08±0,06	1,81±0,11	1,86±0,13*	0,97±0,07
	LFn, %	61,7±1,4	59,8±1,4	1,03±0,04	64,4±1,4	65,1±1,5*	0,99±0,05
	HFn, %	38,3±1,4	40,2±1,5	0,95±0,06	35,6±1,4	34,9±1,5*	1,02±0,07

Примечание: * – $p<0,05$ по сравнению с группой «dippers».

больными с нормальным суточным ритмом АД («dippers»), достоверно меньше средняя длительность *RR*-интервалов (чаще пульс) и ниже их вариабельность (*SDNN*, *SDNNi*) в ночное время суток. Также ночью в этой группе больных меньше мощность *LF*- и *HF*-колебаний ритма сердца и выше симпатовагальный индекс (*LF/HF*). Эти изменения свидетельствуют о снижении у пациентов с ИБС с нарушением суточных ритмов ССС парасимпатического тонуса и сдвиге вегетативного баланса в сторону преобладания активности симпатического отдела ВНС.

Анализ циркадных индексов показал (см. табл. 3), что у пациентов пожилого возраста с нарушением суточного ритма АД («non-dippers») амплитуда суточных ритмов ЧСС и парасимпатической активности достоверно ниже по сравнению с пациентами с ИБС с сохраненным циркадным ритмом АД («dippers»). При этом в группе «non-dippers» в 70% случаев нет достоверных различий показателей ВРС в дневное и ночное время суток, что свидетельствует о нарушении суточных ритмов ВНС.

Анализ суточной динамики ишемии миокарда в группах больных с нарушением и без нарушения циркадного ритма АД выявил существенные различия между этими группами (табл. 4 и рис. 8, 9).

В группе обследованных больных «non-dippers» отмечается значительно большее количество эпизодов ише-

Таблица 4
Средняя частота и длительность эпизодов ишемии миокарда у больных пожилого возраста с сохраненным («dippers») и нарушенным («non-dippers») суточным ритмом АД ($M \pm m$)

Показатель	Группа «dippers» (n=34)		Группа «non-dippers» (n=37)	
	День	Ночь	День	Ночь
Частота эпизодов в час	3,9±0,4	2,5±0,3	4,8±0,4	4,3±0,4*
Длительность, мин	3,2±0,4	2,2±0,3	3,9±0,4	3,7±0,3*
Суммарная длительность ишемии, мин	176±39	55±5	261±44	159±14*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой «dippers».

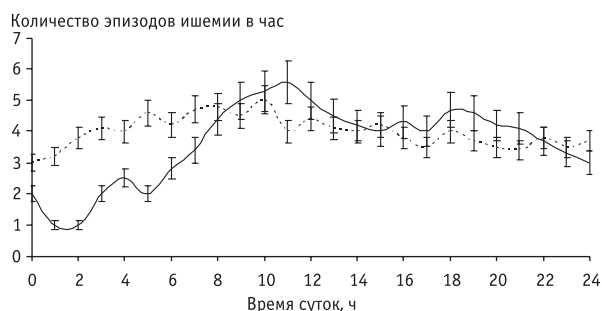


Рис. 8. Суточная динамика эпизодов ишемии миокарда у больных ИБС пожилого возраста в группе с сохраненным («dippers» – сплошная линия) и нарушенным («non-dippers» – пунктирная линия) суточным ритмом АД

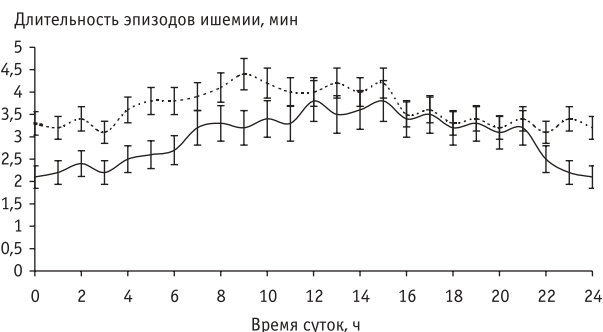


Рис. 9. Суточная динамика длительности эпизодов ишемии миокарда у пациентов пожилого возраста с ИБС в группе с сохраненным («dippers» – сплошная линия) и нарушенным («non-dippers» – пунктирная линия) суточным ритмом АД

мии миокарда и увеличивается их суммарная длительность в ночное время суток. Этот факт можно объяснить тем, что в этой группе больных практически отсутствует ночное снижение АД, ЧСС и остается высоким симпатический тонус. Все эти факторы приводят к увеличению потребности миокарда в кислороде, а значит, могут способствовать развитию ишемии миокарда. Другой особенностью суточной динамики ишемии миокарда у пациентов с ИБС с нарушением суточных ритмов ССС является меньшая выраженность утреннего пика ишемии миокарда.

Таким образом, проведенные исследования показали, что суточная динамика ишемии миокарда у пациентов пожилого возраста с ИБС связана с суточными ритмами гемодинамики и вегетативной активности.

Список литературы

1. Коркушко О.В., Писарук А.В. Суточные ритмы вегетативных влияний на сердечно-сосудистую систему при старении // Пробл. старения и долголетия. – 1999. – Т. 8, № 1. – С. 3–8.
2. Коркушко О.В., Писарук А.В., Лишневская В.Ю., Чеботарева Ю.Н. Вариабельность ритма сердца у здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца пожилого возраста // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 5. – С. 18–23.
3. Коркушко О.В., Писарук А.В., Чеботарев Н.Д., Лишневская В.Ю., Чеботарева Ю.Н. Вариабельность ритма сердца при старении и патологии кардиореспираторной системы // Клин. геронтология. – 2002. – Т. 8, № 9. – С. 16–23.
4. Лишневская В.Ю., Коркушко О.В., Федько Г.П., Чеботарева Ю.Н. Роль холтеровского мониторирования ЭКГ в диагностике безболевой ишемии и нарушений сердечного ритма у больных ИБС пожилого возраста // Вестн. аритмологии. – 2000. – № 17. – С. 49–50.
5. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.

6. Чеботарева Ю.Н. Суточные ритмы сердечно-сосудистой системы у больных ИБС пожилого возраста // Пробл. старения и долголетия. – 2005. – Т. 14, № 3. – С. 263–267.
7. Behar S., Reicher-Reiss H., Goldbourt U. et al. Circadian variation in pain onset in unstable angina pectoris // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 5, N 67. – P. 91–93.
8. Figueras J., Lidon R.M. Circadian rhythm of angina in patients with unstable angina: relationship with extent of coronary disease, coronary reserve and ECG changes during pain // Eur. Heart J. – 1994. – Vol. 15, N 5. – P. 753–760.
9. Hausmann D., Nikutta P. Circadian distribution of the characteristics of ischemic episodes in patients with stable coronary artery disease // Amer. J. Cardiology. – 1990. – Vol. 66, N 7. – P. 668–672.
10. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Europ. Heart J. – 1996. – V. 17. – P. 354–381.
11. Hedblad B., Juul-Moller S. Increased mortality in men with ST segment depression during 24 h ambulatory long-term ECG recording // Em. Heart J. – 1989. – Vol. 10. – P. 149–152.
12. Levy M.N. Neural control of the heart: Sympathetic-vagal interaction // In.: Cardiovascular system dynamics (Ed.) J. Baan, A. Noordergraaf, J. Raines, Cambridge; MIT. – 1978. – P. 365–370.
13. Muller J.E., Toffler G.H. Circadian variation and cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 32, N 4. – P. 1038–1039.
14. Pieper S.J., Hammill S.C. Heart rate variability: technique and investigational applications in cardiovascular medicine // Mayo Clin. Proc. – 1995. – Vol. 70. – P. 955–964.

Зв'язок ішемії міокарда з добовими ритмами серцево-судинної системи та вегетативного тону у пацієнтів похилого віку з ІХС

О.В. Коркушко, А.В. Писарук, Ю.Н. Чеботарьова

РЕЗЮМЕ. Вивчено зв'язок циркадної структури ішемії міокарда з добовими ритмами серцево-судинної системи (ССС) та вегетативного тону у 80 пацієнтів 60–74 років з ІХС II ФК методом добового моніторингу ЕКГ, ЧСС і АТ. Добова динаміка ішемії міокарда у пацієнтів похилого віку пов'язана з добовими ритмами ЧСС, АТ та вегетативного тону. Періоди збільшення числа епізодів ішемії міокарда і їхньої тривалості протягом доби звичайно збігаються з періодами підвищення ЧСС, АТ і симпатичної активності, що дозволяє припустити наявність причинно-наслідкового зв'язку між ними. Аналіз добових ритмів ішемії міокарда у пацієнтів з порушенням добового ритму АТ («non-dippers») показав, що у них, на відміну від пацієнтів з ІХС зі збереженим добовим ритмом АТ («dippers»), частіше реєструються епізоди ішемії міокарда в нічний час доби. Це вимагає особливого підходу до їхнього лікування. Виявлені особливості добових ритмів ішемії міокарда в обстежених і їхня залежність від добових ритмів ЧСС та вегетативного тону можуть бути теоретичною основою для оптимізації лікувальних заходів.
Ключові слова: ІХС, добові ритми, серцево-судинна система, вегетативний тонус, ішемія міокарда, старіння.

Relationship of myocardial ischemia with circadian rhythms of cardiovascular system and autonomic tone in elderly IHD patients

O.V. Korkushko, A.V. Pisaruk, Ju.N. Chebotaryova

SUMMARY. In the group of 80 patients aged 60 to 74 years and suffering from IHD II functional class, we studied relationships of myocardial ischemia circadian structure with the 24-hour rhythms of cardiovascular system and autonomic tone, using a 24-hour monitoring of ECG, heart rate and arterial blood pressure. It has been found that 24-hour myocardial ischemia dynamics is related to circadian rhythms of heart rate, arterial blood pressure and autonomic tone. The periods of increase of number of myocardial ischemia episodes and their duration within 24 hours were usually coincident with the periods of elevation of values of heart rate, arterial blood pressure and sympathetic activity that made us suspect the presence of cause-and-effect relationship between them. Analysis of circadian rhythms of myocardial ischemia in IHD patients with disturbed 24-hour BP rhythms («non-dippers») has shown that episodes of myocardial ischemia at night hours are recorded more often in these patients in comparison with IHD patients with intact BP rhythms («dippers»). Therefore these patients require special approach towards their treatment, whereas our study results may form a theoretical groundwork for treatment optimization.

Key words: IHD, circadian rhythms, cardiovascular system, autonomic tone, myocardial ischemia, ageing.

Адрес для переписки:

Олег Васильевич Коркушко

Государственное учреждение «Институт геронтологии АМН Украины»

04114, г. Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.151.5

Сучасні погляди на патогенез дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові та дискусійні питання лікувальної тактики у разі його гострих форм

Я.І. Виговська*Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України, Львів*

РЕЗЮМЕ

Представлено сучасні погляди на патогенез ДВЗ-синдрому та дискусійні питання лікувальної тактики у разі його гострих форм. Враховуючи, що при ДВЗ спостерігається виснаження всіх ланок гемостазу – тромбоцитопенія, використання прокоагулянтів і антикоагулянтів та пригнічення фібринолізу, підтверджено доцільність застосування під час кровотечі свіжозамороженої плазми, а не кріопреципітату чи концентратів окремих факторів зсідання крові. Введення рекомбінантного фактора VIIa (NovoSeven) за повного незсідання крові доцільне лише з одночасним введенням свіжозамороженої плазми як джерела фібриногену.

Ключові слова:

дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові, фібриноліз, гемостаз, набуті коагулопатії.

Патогенез ДВЗ-синдрому

Погляди на патогенез синдрому дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові (ДВЗ), а, відповідно, і лікувальна тактика протягом останніх десятиліть змінювались. Так, до 60-х років минулого століття неконтрольовані смертельні кровотечі в акушерстві та хірургії характеризувались як афібриногенемія, зумовлена гіперфібринолізом. Кровоточивість при цьому синдромі розглядалась як наслідок первинного гіперфібринолізу. Лише в 60-х роках було встановлено, що причиною даного синдрому є дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові [21].

Згідно з визначенням Субкомітету Міжнародного товариства тромбозів і гемостазу (ISTH), «Дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові – це набутий синдром, що виникає з різних причин і характеризується внутрішньосудинною активацією зсідання крові без конкретної

локалізації. ДВЗ може призводити до порушень у мікроциркуляторному русі, що при достатній гостроті процесу може спричинити дисфункцію органів» [11].

Були також різні погляди на механізми активації системи зсідання крові при ДВЗ-синдромі, зумовленому окремими патологічними процесами: активацією зовнішнього шляху, активацією внутрішнього шляху зсідання крові, активацією фактора X протеолітичними ензимами.

Останнім часом домінує думка, що активація зсідання крові при ДВЗ здійснюється в основному по зовнішньому шляху зсідання [17, 26], тобто починається з тканинного фактора (TF), який міститься в оболонках більшості тканин. Звільнений TF з фактором VII, а саме з його активною формою утворюють комплекс TF – VIIa, який активує фактор X, що приводить до утворення тромбіну, який зумовлює формування в циркуляції тромбоцитар-

но-фібринних тромбів, хоча за деяких патологічних процесів зсідання може започатковуватися й іншими активаторами, зокрема, раковим прокоагулянтом у хворих зі злоякісними пухлинами [15].

Вважають, що TF започатковує ДВЗ не тільки у разі пошкодження тканин, але й за деяких патологічних станів у зв'язку з експресією TF на поверхні клітин ендотелію. Експресію TF на ендотеліальних клітинах можуть спричинити ендотоксини грампозитивних мікробів, деякі екзотоксини цих мікробів, а також деякі віруси. Вважають, що безпосередньою причиною експресії TF на поверхні клітин є вплив цитокінів, зокрема, фактора некрозу пухлин, інтерлейкінів-1b, -6 та -8, що звільняються з клітин під впливом ендотоксинів [28]. Незалежно від механізмів, які започатковують активацію системи зсідання крові, основним є внутрішньосудинне утворення тромбіну (тромбінемія), що зумовлює внутрішньосудинну коагуляцію.

Наслідком тромбінемії є також поява в плазмі хворих продуктів розщеплення фібриногену: фібринопептидів А і В, фібринмономерів, продуктів трансформації протромбіну в тромбін (фрагментів F_{1+2} протромбіну).

У циркуляції формуються розчинні комплекси фібринмономерів з фібриногеном і, залежно від локальних чинників, ці комплекси преципітуються в мікроциркуляції у вигляді фібринних тромбів. За фізіологічних умов активовані проміжні продукти зсідання крові нейтралізуються специфічними інгібіторами (антитромбін, кофактор II гепарину, білок С, білок S) і разом з розчинним фібрином підлягають кліренсу в системі фагоцитуючих мононуклеарів. Перенавантаження моноцитарно-макрофагальної системи зсіданими субстанціями блокує функцію кліренсу, внаслідок чого формується блокада мікроциркуляції.

На внутрішньосудинне зсідання крові використовуються тромбоцити та низка прокоагулянтів: фібриноген, протромбін, фактор V, VIII, XIII, внаслідок чого виникає «коагулопатія споживання» – знижується коагуляційна активність крові, а заблокований у фібринмономерних комплексах фібриноген посилює розлади коагуляційного гомеостазу, наслідком чого є більш або менш виражена кровоточивість.

Паралельно з прокоагулянтами використовуються антитромбін III, протеїн С, інгібітор зовнішнього шляху активації зсідання (TFPI), тромбомодулін та інші прокоагулянти, тобто спостерігається виснаження резерву фізіологічних антикоагулянтів [14, 22]. Доведено, що виснаження системи антикоагулянтів відбувається швидше та інтенсивніше, ніж системи прокоагулянтів [19].

Згідно з останніми даними, прогресивне зниження активності природних антикоагулянтів є одним з провідних механізмів патогенезу ДВЗ-синдрому [1].

Циркулюючий тромбін є стимулятором звільнення тканинного активатора плазміногену (t-PA), тобто одно-

часно з активацією системи зсідання крові активується система фібринолізу, внаслідок чого утворюються продукти деградації фібрину і, зокрема, D-димер [20]. Однак дуже швидко настає пригнічення фібринолізу, зумовлене зростанням у плазмі рівня інгібітора активатора плазміногену PAI-I [17, 19, 22].

Таким чином, при ДВЗ-синдромі спостерігається виснаження всіх ланок гемостазу:

- тромбоцитопенія;
- використання прокоагулянтів;
- використання антикоагулянтів;
- пригнічення фібринолізу.

Наслідком цих змін є блокада мікроциркуляції згустками фібрину та фібринмономерними комплексами, а виснаження системи фібринолізу сприяє їхній стабілізації.

Умовно виділяють 3 фази перебігу ДВЗ-синдрому:

- гіперкоагуляції, що характеризується підвищеною коагуляційною активністю крові;
- гіпокоагуляції, що характеризується більш або менш вираженою кровоточивістю;
- наслідків – результат блокади мікроциркуляції.

Найчастіше відкладання фібрину спостерігається в ниркових клубочках, капілярах легень, печінки, мозку, що призводить до паренхіматозної дистрофії органів, тобто розвивається поліорганна недостатність.

Лабораторна діагностика ДВЗ-синдрому

Результати лабораторного обстеження хворого з ДВЗ-синдромом залежать від форми ДВЗ-синдрому, його стадії, тяжкості перебігу та часу забору крові на дослідження.

З метою раннього виявлення активації зсідання крові визначають: протромбін-фрагмент F_{1+2} ; фібринопептид А фібриногену (FPA); комплекс тромбін – антитромбін (ТАТ); тромбомодулін; циркулюючі мономери фібрину (FM) [10, 18].

У перехідний до гіпокоагуляції період характерна різноспрямованість загальних коагуляційних тестів: подовження протромбінового часу плазми; тромбінового часу; рептилазового часу; зниження вмісту фібриногену; зниження рівня антитромбіну; зменшення вмісту білка С; тромбоцитопенія [10].

Важливе значення в діагностиці ДВЗ має визначення продуктів деградації фібрину, зокрема D-димерів [18, 25]. Внаслідок вичерпання системи фібринолізу в плазмі знижується концентрація плазміногену, натомість зростає концентрація інгібітора активації плазміногену (PAI-I). Зниження вмісту PAI-I розцінюють як несприятливу прогностичну ознаку [18, 24]. У разі важких форм ДВЗ кров повністю не зсідается.

Субкомітет міжнародного товариства тромбозів (ISTH) пропонує наступний алгоритм діагностики ДВЗ [19, 27].

Алгоритм діагностики ДВЗ

Шкала результатів коагуляційних тестів

Підрахунок тромбоцитів:

- $>100 \text{ Г/л} = 0$
- $<100 \text{ Г/л} = 1$
- $<50 \text{ Г/л} = 2$

Підвищений рівень ПДФ або розчинних фібрин-мономерів:

- немає збільшення = 0
- поміrne збільшення = 1
- значне збільшення = 2

Подовжений протромбіновий час:

- $<3 \text{ с} = 0$
- $>3 \text{ с}$, але $<6 \text{ с} = 1$
- $>6 \text{ с} = 2$

Рівень фібриногену:

- $>1,0 \text{ г/л} = 0$
- $<1,0 \text{ г/л} = 1$

Підрахунок балів: кількість балів ≥ 5 характеризує розгорнуте ДВЗ.

Лікування

Лікувальна тактика при ДВЗ-синдромі значною мірою залежить від його форми, стадії та гостроти перебігу.

Для успішного лікування ДВЗ-синдрому важливе значення має своєчасна терапія хвороби, на тлі якої він виник. При септичних процесах це масивна антибактеріальна терапія; при ускладнених пологгах – ліквідація ускладнення; цитостатична терапія у хворих на лейкемію (у разі промієлоцитарної лейкемії – трансретиноева кислота); видалення злоякісної пухлини в онкологічних хворих.

У фазі гіперкоагуляції основним лікувальним засобом є введення гепарину, однак відносно дози препарату немає однозначної думки. U. Seligsohn [25] рекомендує вводити гепарин у дозі 500–750 од/год у тривалій внутрішньовенній краплинній інфузії. M. Levi, H. ten Cate [18] рекомендують нижчі дози гепарину – 300–500 од/год. З.С. Баркаган [1] вважає, що гепарин слід вводити одночасно із свіжозамороженою плазмою. На ранніх стадіях гострого та підгострого ДВЗ доза гепарину має складати 15–20 тис. од на добу, а у II та III фазі процесу 10–15 тис. од на добу.

Дещо вищі дози гепарину рекомендує С.С. Бессмельцев [2]: по 5–10 тис. од кожні 4–6 год (до 40–60 тис. од на добу) під контролем часу зсідання крові одночасно із свіжозамороженою плазмою. У разі ризику кровотечі автор рекомендує знизити дозу гепарину в 2–3 рази. У фазі глибокої гіпокоагуляції С.С. Бессмельцев [2] пропонує використовувати гепарин лише для «прикриття» трансфузійної терапії (5–10 тис. од перед трансфузією).

T. Baglin та співавтори [8] вважають, що, зважаючи на гетерогенність ДВЗ-синдрому, введення гепарину слід

призначати диференційовано, зокрема, гепарин показаний при завмерлому плоді, гігантській гемангіомі, солідних пухлинах. Не рекомендують призначати гепарин у хворих на сепсис, при захворюваннях печінки та у разі передчасного відшарування плаценти. Автори вважають, що доза гепарину при ДВЗ повинна бути нижчою, ніж при локалізованому тромбозі, в середньому – це 500 од/год у тривалій краплинній інфузії. Дозу гепарину слід титрувати залежно від клінічної відповіді. M. Levi [19] вважає, що безпека використання гепарину при ДВЗ є дискусійною, особливо у хворих зі схильністю до кровотечі. Клінічна ефективність гепарину при ДВЗ у рандомізованих клінічних дослідженнях не доведена [19].

Деякі дослідники не рекомендують вводити гепарин у фазі гіпокоагуляції. Аналогічною є і наша точка зору [3]. Під час застосування гепарину слід пам'ятати, що при ДВЗ використовується антитромбін III, а за його відсутності гепарин неефективний. Саме тому введення гепарину слід поєднувати із свіжозамороженою плазмою як джерелом антитромбіну.

Враховуючи важливе значення виснаження антикоагуляційного потенціалу в патогенезі ДВЗ-синдрому, останнім часом, з метою його відновлення, активно вивчається доцільність застосування концентратів окремих антикоагулянтів. Враховуючи, що основним у патогенезі ДВЗ вважається «зовнішній шлях» активації системи зсідання крові, застосовували рекомбінантний інгібітор комплексу TF/VIIa – TFPI. Друга фаза досліджень показала обнадійливі результати, однак під час проведення III фази досліджень не доведено покращання виживаності пацієнтів [6].

Неоднозначні дані отримані при вивченні ефективності концентрату антитромбіну III. Під час застосування концентрату АТ III у хворих з ДВЗ, що розвинувся на ґрунті сепсису, відзначено скорочення тривалості ДВЗ, покращання функцій органів та лабораторних показників [18]. Серія невеликих досліджень показала деяке зниження смертності у хворих з ДВЗ-синдромом, яким вводили концентрат АТ III [9, 12], але в жодному дослідженні не встановлено статистично достовірного зниження смертності [30].

У широкому плацебо-контрольованому дослідженні показана ефективність рекомбінантного активованого протеїну С (APC), особливо у хворих з ДВЗ, що розвинувся на ґрунті сепсису. Призначення APC сприяло покращанню коагуляційних параметрів, запобігало ушкодженню органів [29].

Смертність серед хворих з ДВЗ, що розвивається на ґрунті сепсису, які отримували APC, складала 24,7% у порівнянні з показником у контрольній групі, в якій він дорівнював 30,8%. Ефект APC пояснюють його антикоагулянтною, моделювальною фібриноліз та протизапальною дією [13]. PC пригнічує ендотоксиніндуковану продукцію TNF_2 , IL-1 β , IL-6, IL-8 [19].

За значної кровоточивості, вираженому гіперфібринозі застосовують інгібітори протеаз широкого спектра дії – тразилол, контрикал тощо. Контрикал вводять внутрішньовенно в дозі 50–100 тис од. Добова доза може сягати 500 тис. од. У відповідно вирахованих дозах вводять інші інгібітори. При ДВЗ-синдромі, що розвинувся на ґрунті сепсису та гнійно-деструктивних станів, введення інгібіторів протеаз рекомендується вже у фазі гіперкоагуляції з метою інгібіції бактеріальних і тканинних протеаз. Введення ϵ -амінокапронової кислоти при ДВЗ-синдромі протипоказане, оскільки вона гальмує тільки фібриноліз, не впливаючи на інші види протеолізу. Крім того, ϵ -АКК стабілізує фібрин у дрібних судинах, внаслідок чого він не піддається фібринолізу, що призводить до тяжкого ураження паренхіматозних органів [3].

Важливим чинником у лікуванні хворих з ДВЗ-синдромом є субституційна терапія. Препаратом вибору є одногруппна свіжозаморожена плазма (СЗП), яку вводять струминно (!) у підігрітому до 37 °С вигляді у дозі 10–15 мл/кг кожні 8 або 12 год.

Однак стосовно часу введення СЗП у літературі немає однастайної думки. Так, З.С. Баркаган [1] рекомендує вводити СЗП у високих дозах за всіх форм і різних стадій ДВЗ-синдрому та у фазі гіперкоагуляції. Такі самі рекомендації надає С.С. Бессмельцев [2]. Інші дослідники вважають, що замісна терапія не повинна проводитися лише на підставі лабораторних обстежень, констатуючих ДВЗ-синдром. Трансфузії СЗП рекомендуються пацієнтам з кровотечею та хворим, які потребують хірургічного втручання [7, 19].

Наш клінічний досвід свідчить, що високі дози СЗП слід застосовувати лише у фазі гіпокоагуляції. У фазі гіперкоагуляції паралельно з гепарином достатні значно нижчі дози СЗП як джерело АТ III.

Відносно застосування очищених концентратів прокоагулянтів із замісною метою, то в літературі також немає однакової думки. Так, у посібнику з гематології за 2005 р. написано: «К крайне опасным для жизни больного воздействиям относились еще недавно фигурировавшие в литературе советы применять в терапии ДВЗ-синдрома внутривенные введения фибриногена, антифибринолитиков, активированных факторов свертывания крови и т.д.» [1].

В едукативній програмі з'їзду Європейської асоціації гематологів за 2006 р. читаємо: «Якщо ДВЗ асоціюється з гострою кровотечею, лікування повинно бути сконцентроване, головним чином, на кровотечі: введення свіжозамороженої плазми, кріопреципітату, концентрату тромбоцитів, концентратів протромбінового комплексу, концентрату фібриногену, в особливо важких випадках – рекомбінантного активованого фактора VII (NovoSeven)» [11].

Важко погодитися з такою рекомендацією, враховуючи останні дані відносно генезу ДВЗ-синдрому, а саме

виснаження всіх ланок гемостазу (тромбоцитопенія, коагулопатія споживання, виснаження системи антикоагулянтів та пригнічення системи фібринолізу). Зазначені препарати є незбалансованими, замінити СЗП вони ніяк не можуть. СЗП містить усі необхідні компоненти для корекції порушеного гемостазу (фібриноген та інші прокоагулянти, антитромбін III, протеїн C, компоненти фібринолітичної системи). Введення СЗП сприяє відновленню гемодинаміки, дезінтоксикації, поповненню об'єму рідини в циркуляції. Таким чином, трансфузії СЗП є основним методом боротьби з кровотечею при ДВЗ-синдромі.

Останнім часом у літературі з'явилися повідомлення про ефективність рекомбінантного активованого фактора VII (NovoSeven) у разі профузних кровотеч у хворих з ДВЗ-синдромом [23, 26]. NovoSeven вводять внутрішньовенно болюсом протягом 2–5 хв. Доза препарату складає 60–90 мкг/кг на одне введення, повторне введення – через 2 год. Механізм дії NovoSeven полягає в тому, що активований фактор VII зв'язується з тканинним фактором у місці ураження, формуючи комплекс VIIa/TF. Цей комплекс забезпечує достатню стартову активацію фактора X і за відсутності низки прокоагулянтів, зокрема факторів V, VIII, IX, розпочинає зсідання крові. Враховуючи механізм дії, NovoSeven був створений для зупинки кровотечі у хворих з інгібіторними формами гемофілії. Пізніше його з успіхом застосовували під час неконтрольованих кровотеч різного генезу.

Щодо зупинки кровотечі у хворих ДВЗ-синдромом, то слід зазначити, що в усіх випадках, починаючи з першого повідомлення, зобленого G. Kenet та співавторами [16], NovoSeven вводили після безуспішного застосування високих доз СЗП, кріопреципітату, концентрату тромбоцитів, тобто на фоні препаратів, що містять фібриноген.

В умовах дефібринації або повної блокади фібриногену у фібринмономерних комплексах (коли кров не зсідается при додаванні тромбіну *in vitro*), активація системи зсідання NovoSevenом за відсутності субстрату (фібриногену), з якого може утворитися згусток, є сумнівною. Саме тому хворим з ДВЗ-синдромом введення NovoSeven доцільно проводити паралельно із застосуванням СЗП (як джерела фібриногену) [4].

У випадку значної тромбоцитопенії вводять концентрати тромбоцитів.

У разі значної крововтрати (більше 800–1000 мл крові) виникає потреба поповнення втрачених еритроцитів. З цією метою вводять концентрат еритроцитів або відмиті еритроцити. Не рекомендується введення консервованої крові, яка зберігалась більше 3 діб (вона містить багато мікрозгустків). Не доцільно також проводити прямі переливання крові від донора реципієнту. Особливо прецедійно слід підібрати дозу концентрату еритроцитів. При ДВЗ-синдромі необхідно уникати переливання значної кількості еритроцитів. Як наслідок масивних

гемотрансфузій може розвинути аглютинація еритроцитів та ДВЗ-синдром – «синдром масивних трансфузій», «синдром гомологічної крові». Достатньо підвищити рівень гематокриту вище 25%.

При крововтраті менше 800–1000 мл крові доцільно обмежитися введенням реополіглюкіну та інших розчинів.

Враховуючи блокаду мікроциркуляції фібриновими згустками, у фазі «наслідків», проводилися спроби застосування фібринолітичних препаратів (фібринолізин, стрептокіназа, урокіназа).

Так, Е.С. Золотокриліна [5] у ранній післяреанімаційний період з лікувальною метою рекомендує фібринолізин у дозі 20 тис. од з гепарином у дозі 10 тис. од вводити внутрішньовенно краплинно протягом 1 год 4 рази на добу. Тобто гепарин вводять протягом 1 год краплинно і до наступного його введення є 5 год. Відомо, що період напіврозпаду гепарину під час внутрішньовенного введення складає 100 хв, саме тому його можна вводити тільки в тривалій краплинній інфузії або підшкірно. Перерви у внутрішньовенному введенні гепарину є небезпечні через різке коливання коагуляційного потенціалу.

Останнім часом дискутується доцільність введення фібринолізину, стрептокінази та урокінази у разі гострих і підгострих форм ДВЗ, вказується навіть на небезпеку їхнього застосування. Ведеться пошук препаратів, які б вибірково лізували лише фібрин і не руйнували фібриноген та інші прокоагулянти. Одним з таких препаратів є дефібротид, який вводять у дозі 15–40 мг/кг внутрішньовенно. Механізм його дії полягає в тому, що дефібротид підвищує рівень тканинного активатора фібринолізу в крові, за рахунок якого посилюється лізис фібринних тромбів.

Список літератури

1. Баркаган З.С. Синдромы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. В кн.: Руководство по гематологии (ред. А.И. Воробьева). – М.: Ньюдиамед, 2005. – Т. 3. – С. 90–107.
2. Бессмельцев С.С. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови // Укр. журн. гематол. та трансфузіол. – 2005. – 2(5). – С. 256–263.
3. Виговська Я.І. Геморагічні захворювання. – Львів: ВАТ Біблос, 1999. – 235 с.
4. Виговська Я.І. Дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові (аспекти патогенезу та лікувальної тактики) // Гематологія і переливання крові. – 2006. – № 33. – С. 12–18.
5. Золотокриліна Е.С. Вопросы патогенеза и лечения полиорганной недостаточности у больных с тяжелой сочетанной травмой, массивной кровопотерей в раннем постреанимационном периоде // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – № 1(9). – С. 13.
6. Abraham E., Reinhart K., Svobodab P. et al. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study // Critical Care Medicine. – 2001. – 29. – С. 2081–2089.
7. Alving B.M., Spivak J.L. & DeLoughery T.G. Consultative hematology: Hemostasis and transfusion issues in surgery and critical care medicine. In: Hematology (ed. by J.R. McArthur, G.P. Schechter & S.L. Schrier). – Washington, DC., 1998. – P. 320–341.
8. Baglin T., Barrowcliffe T. W., Cohen A. Guidelines on the use and monitoring of heparin // Brit. J. of Haematology. – 2006. – 133, 1. – P. 19–34.
9. Baudo F., Caimi, T.M., de Cataldo F., Ravizza A. et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study // Intensive Care Medicine. – 1998. – 24, 336. – P. 342.
10. Bick R.L., Arun B., Frenkel E.P. Disseminated intravascular coagulation // Hemostasis. – 1999. – 341. – P. 586–592.
11. Demple C.E. Predicting disseminated intravascular coagulation the intensive care unit // Hematol. – the European hematology association education program. – 2006. – 2 (1). – P. 235–238.
12. Eisele B., Lamy M., Thijs L.G. et al. Antithrombin III in patients with severe sepsis. A Randomized, placebo-controlled, double-blind trials with antithrombin III in severe sepsis // Intensive Care Medicine. – 1998. – 24, 663. – P. 672.
13. Esmon C.T. Role of coagulation inhibitors in inflammation // Thrombosis and Haemostasis. – 2001. – 86. – 5(1). – P. 56.
14. Faust S.N., Levin M., Harrison O.B. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis // New Engl. J. Med. – 345. – P. 408–416.
15. Gale A.J., Gordon S.C. Update on tumor cell procoagulant factors // Acta haematol. – 2001. – 106 (1-2). – С. 25–32.
16. Kenet G., Walden R., Eldad A., Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa // Lancet. – 1999. – 354, 9193. – P. 1879.
17. Levi M., ten Cate H., Bauer K.A. Inhibition of endotoxin-induced activation of coagulation and fibrinolysis by pentoxifylline or by a monoclonal anti-tissue factor antibody in chimpanzees // J. of Clinical Investigation. – 1994. – 93, 114. – P. 120.
18. Levi M., ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation // New Engl. J. Med. – 1999. – 341. – P. 586–592.
19. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation // Brit. Journal of haemat. – 2004. – 124, 5. – P. 567–576.

20. Levin E.G., Marzec U., Anderson J., Harker L.A. Thrombin stimulates tissue plasminogen activator release from cultured endothelial cells // J. Clin. Invest. – 1984. – 74. – P. 1988–1993.
21. McKay D.G. Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease // Hoeber Med. Div. – Harper and Row: New York, 1965.
22. Mesters R.M., Florke N., Ostermann H., Kienast G. Increase of plasminogen activator inhibitor levels predicts outcome of leukocytopenic patients with sepsis // Thrombosis and Haemostasis. – 1996, 75. – P. 902–907.
23. Moscardo F., Pekez F., Rubia G. et al. Successful treatment of severe intra-abdominal bleeding associated with disseminated intravascular coagulation using recombinant activated factor VIIa // Brit. J. Haematol. – 2001. – 113. – P. 174–176.
24. Pralong G., Calandra T., Glauser M.P. et al. Plasminogen activator inhibitor-1: a new prognostic marker in septic shock // Thromb. Haemost. – 1989. – 61. – P. 459–468.
25. Seligsohn U. Disseminated intravascular coagulation. W: Williams Hematology (6th Edit. Red E. Benter B.S.). – Collier, New York, 2001. – P. 1677–1695.
26. Shimura M., Wada H., Wakita Y. Plasma tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in patients with disseminated intravascular coagulation // American J. Hematol. – 1997. – 55. – P. 169–174.
27. Taylor F.B., Jr Toh C.H., Hoots K. et al. Towards a definition, clinical and laboratory criteria and a scoring system for disseminated intravascular coagulation // Thrombosis and Haemostasis. – 2000. – 86, 1327. – P. 1330.
28. Van der Poll T., de Jonge E. & Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2001. – 27, 639. – P. 651.
29. Vincent J.L., Angus D.C., Artigas A. Effects of drotrecogin alfa (activates) on organ dysfunction in the PROWESS trial // Critical Care Medicine. – 2003. – 31. – P. 834–840.
30. Warren B.L., Eid A., Singer P. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial // Jama. – 2001. – 286. – P. 1869–1878.

Современные взгляды на патогенез синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и дискуссионные вопросы лечебной тактики при его острых формах

Я.И. Выговская

РЕЗЮМЕ. Представлены современные взгляды на патогенез ДВС-синдрома и спорные вопросы тактики лечения при его острых формах. Учитывая, что при ДВС наблюдается истощение всех звеньев гемостаза – тромбоцитопения, использование прокоагулянтов и антикоагулянтов, угнетение фибринолиза, подтверждается целесообразность применения при кровотечении свежзамороженной плазмы, а не криопреципитата или концентратов отдельных факторов свертывания крови. Использование рекомбинантного фактора VIIa (NovoSeven) при полной несвертываемости крови целесообразно только с одновременным введением свежзамороженной плазмы как источника фибриногена. **Ключевые слова:** диссеминированное внутрисосудистое свертывание, фибринолиз, гемостаз, приобретенные коагулопатии.

Modern views on pathogenesis of disseminated intravascular blood clotting syndrome and controversial issues relative its treatment strategy

Ya.I. Vygovskaya

SUMMARY. Dealt with are the current views on disseminated intravascular blood clotting (DIC) syndrome and controversial issues relative treatment strategy of its severe forms. Considering that at DIC one observes an exhaustion of all links of hemostasis (thrombocytopenia, use of pro-coagulants and anticoagulants, fibrinolysis suppression), our study data lend support to the use of freshly frozen plasma during bleeding rather than cryoprecipitate or some other blood coagulation factor concentrates. The use of recombinant f. VIIa (NovoSeven) in case of complete blood non-coagulation is expedient if only the fresh frozen plasma is injected as source of fibrinogen.

Key words: disseminated intravascular clotting, fibrinolysis, hemostasis, acquired coagulopathies.

Адреса для листування:

Ярослава Іллівна Выговська
Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України
79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

УДК 616-056.52-07:616.15-07

Асоціації маркерів запалення та активації тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу з показниками антропометрії, ехокардіографії, вуглеводного і ліпідного обміну в пацієнтів з метаболічним синдромом

О.Я. Томашевська, Є.І. Дзісь

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

РЕЗЮМЕ

Метаболічний синдром (МС) характеризується протромботичними порушеннями в системі гемостазу та запаленням низького ступеня. Досліджено асоціацію між означеними розладами та компонентами МС. Обстежено 180 пацієнтів з МС і його поєднанням з цукровим діабетом 2-го типу та стабільною ішемічною хворобою серця. Виявлено, що маркери запалення та активації коагуляційного гемостазу позитивно корелюють з показниками ожиріння, глікемією, характерною для МС дисліпідемією, ознаками гіпертрофії лівого шлуночка, дилатації лівих камер серця та зниження його систолічної функції, кількістю критеріїв МС, тяжкістю артеріальної гіпертензії й хронічної серцевої недостатності. Ожиріння також сприяє зростанню агрегабельності тромбоцитів. Отже, протромботичні розлади гемостазу та ознаки запалення пов'язані з усіма компонентами МС, а також зі структурними й функціональними змінами серця.

Ключові слова:

метаболічний синдром, коагуляційний гемостаз, агрегація тромбоцитів, запалення, ехокардіографія.

Метаболічний синдром (МС), який часто призводить до цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, включає такі ознаки, як підвищення артеріального тиску чи артеріальну гіпертензію (АГ), розлади вуглеводного та ліпідного обміну на тлі черевного типу ожиріння. Ці порушення є також чинниками ризику серцево-судинних хвороб (ССХ) атеротромботичного походження. Як відомо, інсулінорезистентність, що лежить в основі МС, асоціюється з дисбалансом між факторами зсідання крові й фібринолізу, активацією тромбоцитів, ендотеліальною дисфункцією та хронічним запаленням низького ступеня [7, 11, 14]. Тромбоз і запалення грають важливу роль у патогенезі як гострих, так і хронічних ішемічних синдромів, у процесі атерогенезу та прогресуванні хвороби. Так, стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС) асоціюється з активацією системи зсідання крові, яку виявляють за підвищеними рівнями фібрин-мономерів – маркера активації тромбіну, а також D-димерів – продукту деградації фібрину (ПДФ), тобто ознаки фібринолізу, що свідчать про наявність тромбозу [6, 10]. Концентрації D-димерів та запального маркера – С-реактивного білка (СРБ) є також прогностичними маркерами виникнення гострих коронарних подій [11].

Мета роботи – дослідити, як асоціюються маркери запалення, гіперкоагуляції та активації тромбоцитарного гемостазу з ознаками МС та морфофункціональними параметрами серця.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 180 пацієнтів з надмірною масою тіла й ожирінням черевного/центрального типу (ІМТ 25,9–50,0 кг/м²) віком 21–75 років: 79 чоловіків та 101 жінку. АГ виявлено у 158 пацієнтів, з них I ступінь – у 45 осіб, II – у 60 і III ступінь – у 53 (за класифікацією Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології, 2003). Високий нормальний рівень АТ відзначено у 7 осіб. На ЦД 2-го типу (легка і середньої тяжкості форми) хворіло 32 пацієнти, на ІХС – 57. Поєднувалися ці дві хвороби в 13 з цих пацієнтів. Діагноз ІХС встановлювали, використовуючи стандартні клінічні методики. В усіх пацієнтів з ЦД та в 56 – з ІХС спостерігалась АГ. 51 хворий з ІХС страждав на стабільну стенокардію, переважно I–III ФК. 19 пацієнтів у минулому перенесли інфаркт міокарда, 6 – інвазивне лікування ІХС. Аритмії спостерігались у 26 хворих, переважно миготіння передсердь – у 15. Із 13 пацієнтів з цереброваскулярною хворобою (ЦВХ) 9 перенесли в минулому ішемічний інсульт. Хронічна серцева недостатність (ХСН) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА) спостерігалась в 100 пацієнтів: I ФК – у 57, II ФК – у 31, III ФК – в 11 та IV ФК – в одного. 75 жінок з 101 (74%) перебували в менопаузі.

Поряд із повним загальноклінічним обстеженням хворим проводили антропометричні виміри: маса, зріст, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ), стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС, сагітальний діаметр (СД), товщина вісцерального жиру (ТВЖ) ультразвуковим методом, відсоток жиру в тілі (ВЖТ) методом біоелектричного імпедансу та ступінь ВЖТ (СВЖТ) – низький, нормальний, високий і дуже високий (введено в статистичну таблицю як числові значення 1, 2, 3 і 4 відповідно) залежно від віку та статі.

Визначали натще концентрацію глюкози глюкозооксидазним методом та інсуліну імунорадіометричним методом за допомогою набору фірми «Immunotech». Вираховували індекс інсулінорезистентності HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) (HOMA-IR=[глюкоза натще ммоль/л × інсулін натще мкОд/мл] : 22,5). Проводили пероральний глюкозотолерантний тест (ГТТ). Визначали рівень тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХ) й холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХЛВЩ) ферментативними методами з використанням наборів фірми «Pointe Scientific». Вираховували: концентрацію холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХЛНЩ) за формулою W.T. Friedewald та співавторів (1972) при рівні ТГ ≤ 4,5 ммоль/л, а також холестерину, що не входить до ліпопротеїнів високої щіль-

ності (ХнеЛВЩ), як різниця між ЗХ і ХЛВГ, співвідношення ЗХ/ХЛВГ, ТГ/ХЛВГ, ТГ/ХнеЛВГ.

Діагностику МС проводили на основі визначення Міжнародної федерації діабету, доступного за адресою: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf.

Як маркер системного запалення визначали високо-чутливий СРБ за допомогою імуноферментного тесту UBI MAGIWEL CRP. Крім того, про активність запального процесу судили за кількістю лейкоцитів у периферичній крові, швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) та концентрацією фібриногену гравіметричним методом за Р.А. Рутберг [1]. Оцінювали тромбоцитарну ланку гемостазу за кількістю тромбоцитів у периферичній крові та їх агрегаційною здатністю з АДФ на основі візуальної оцінки за А.С. Шитиковою (1984) [1]. Для характеристики стану коагуляційної ланки гемостазу визначали: концентрацію фібриногену, протромбіновий час (ПЧ) та індекс за методом Quick, розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК) ортофенантроліновим тестом за допомогою набору реагентів фірми «Технология-Стандарт» (Росія) та присутність у плазмі комплексів фібрин-мономера з ПДФ і фібриногеном паракоагуляційним етаноловим тестом за Godal та співавторами (1971) [1]. Етаноловий тест введено в статистичну таблицю як числові значення: негативний – 0, позитивний (+) – 1, (++) – 2 і (+++) – 3. Концентрацію D-димерів визначали імуноферментним методом за допомогою набору TECHNOZYM® D-Dimer ELISA. Підвищені рівні РФМК, D-димерів та етанолового тесту розцінювали як стан активації зсідальної системи крові/фібринолізу – гіперкоагуляції (гіперкоагулябельності).

Проводили ехокардіографію в В- і М-режимі. Вимірювали товщину міжшлуночкової перегородки (МШП) і задньої стінки (ЗС) лівого шлуночка (ЛШ), діаметр лівого передсердя (ЛП), кореня аорти (КА), діастолічний діаметр ЛШ (ДДЛШ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Масу ЛШ (МЛШ) вираховували за формулою:

$$\text{МЛШ (г)} = 0,8\{1,04[(\text{МШП(см)} + \text{ДДЛШ(см)} + \text{ЗС(см)})^3 - (\text{ДДЛШ(см)})^3]\} + 0,6.$$

Індекс МЛШ (ІМЛШ) вираховували як відношення МЛШ до площі поверхні тіла (ППТ), визначеної за формулою:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \{(\text{зріст(см)} \times \text{маса тіла(кг)}) / 3600\}^{1/2}.$$

Статистичне опрацювання результатів виконували за допомогою пакета програм «Statistica for Windows 5.0» (Statsoft, USA). Для з'ясування корелятивних зв'язків між параметричними і ранговими показниками визначали критерій тау (τ) Kendall.

Результати дослідження та їх обговорення

Усі обстежені пацієнти мали надмірну масу тіла або ожиріння I–III класу відповідно до рекомендацій

Національного інституту серця, легенів і крові США (1998). У 28 пацієнтів виявлено один-два критерії МС (неповний синдром) – абдомінальне ожиріння (7 осіб) або його поєднанням з АГ, зниженням рівня ХЛВЩ (<1,29 ммоль/л у жінок та <1,03 ммоль/л у чоловіків), підвищенням рівня ТГ ($\geq 1,7$ ммоль/л) чи глюкози натще ($\geq 5,6$ ммоль/л). Три-п'ять ознак МС (повний синдром), але без ЦД чи ССХ було діагностовано в 68 пацієнтів та МС у поєднанні з хворобами, що з нього випливають – ЦД 2-го типу і/або ССХ (переважно ІХС, а також ЦВХ, гіпертензивне серце), – у 84. 50 хворих приймали ацетил-

саліцилову кислоту в дозі 100 мг/добу з антиагрегантною метою, з них 1 пацієнт з одним-двома критеріями МС, 6 – з повним МС без ССХ/ЦД та 43 – із ССХ/ЦД на тлі МС.

Між вивченими маркерами гіперкоагуляції, гострофазовими показниками та параметрами антропометрії виявлено тісні корелятивні зв'язки (таблиця). Так, зріст позитивно корелює з рівнем РФМК ($\tau=0,11$; $p=0,026$), а негативно – з концентрацією фібриногену ($\tau=-0,14$; $p=0,006$), часом агрегації тромбоцитів ($\tau=-0,10$; $p=0,045$), що вказує на різноспрямовані процеси, пов'язані з конституцією.

Таблиця

Корелятивні зв'язки [(+) – позитивні й (–) – негативні]* між маркерами запалення, гемостатичними показниками та віком, показниками антропометрії, ехокардіографії, вуглеводного, ліпідного обміну в пацієнтів з МС

Показник	Лей	ШОЕ	СРБ	Фг	РФМК	ЕТ	D-д	ПЧ	ЧАТ	Тр
Вік			+						+	
Зріст				+	+				–	
ІМТ			+							
ОС			+							
СД							+			
ТВЖ										–
ВЖТ			+	+						
СВЖТ									–	–
Глюкоза		+				+				
Глюк-120	+								+	
ЗХ		+								
ХЛВГ					–			–		
ТГ				+		+			+	
ЗХ/ХЛВГ		+			+					
ХнелВГ		+								
ТГ/ХЛВГ									+	
ТГ/ХнелВГ									+	
КА						+				
ЛП			+		+	+				
ДДЛШ			+		+	+				
МШП			+		+					
ЗС			+		+					
МЛШ			+		+	+				
ІМЛШ			+		+	+				
ФВ			–		–					
Ступінь АГ				+			+		+	
ФК ХСН					+	+	+		+	
nMC		+			+	+			+	–

Примітки: * – подано лише значущі зв'язки ($p < 0,05$); Лей – кількість лейкоцитів у периферичній крові; Фг – концентрація фібриногену; ЕТ – етаноловий тест; D-д – рівень D-димерів; ЧАТ – час агрегації тромбоцитів; Тр – кількість тромбоцитів; Глюк-120 – концентрація глюкози на 120-й хвилині ГТТ; nMC – кількість критеріїв МС.

ІМТ, ОС, а також вік позитивно корелюють з рівнем СРБ ($\tau=0,22$; $p=0,008$; $\tau=0,28$; $p=0,048$ та $\tau=0,18$; $p=0,028$ відповідно). Виявлено, що ВЖТ з фібриногеном ($\tau=0,18$; $p=0,018$) та ВЖТ із СРБ ($\tau=0,53$; $p=0,008$) знаходяться в позитивній залежності. Із СВЖТ пов'язаний час агрегації тромбоцитів ($\tau=-0,19$; $p=0,014$), а із СД – рівень D-димерів ($\tau=0,40$; $p=0,032$). Отже, можна думати, що ожиріння, загальне та абдомінальне, сприяє запаленню, гіперкоагуляції та зростанню агрегабельності тромбоцитів.

Як відомо, жирова тканина продукує низку цитокінів, які вивільнюються в кров у великій кількості при ожирінні [9], спричиняючи хронічний запальний процес в ендотелії та його дисфункцію. Цитокіни стимулюють вироблення печінкою чинників ризику атеросклерозу, таких, як фібриноген. Відомим є зв'язок між ожирінням, зокрема черевного типу, та персистентною активацією кров'яних пластинок із звільненням з них значної кількості тромбогенних субстанцій, зокрема інгібітора активатора плазміногену 1 (ІАП-1), тромбосану А2, що зумовлено запальними тригерами [3]. Зростання ІМТ та співвідношення ОТ/ОС асоціюється з гіперкоагуляцією й порушенням фібринолізу [12]. Все це визначає ожиріння як чинник серцево-судинного ризику, частково опосередкованого протромботичним станом.

Цитокіни інтерлейкін 6 (ІЛ-6) та фактор некрозу пухлин α (ФНП- α) підвищують печінковий синтез СРБ [2]. СРБ розцінюється як незалежний предиктор майбутніх серцево-судинних подій [11], а також за результатами дослідження WOSCOPS – як фактор ризику розвитку ЦД 2-го типу [4]. Запалення асоціюється зі зниженою чутливістю до інсуліну, що підтверджується результатами дослідженнями, в яких введення цитокінів людям і тваринам індукує інсулінорезистентність та гіпертригліцеридемію [9]. Отже, запалення та протромботичні зміни гемостазу, які значним чином пов'язані з ожирінням, сприяють розвитку атеросклерозу та ЦД 2-го типу.

Із показників вуглеводного обміну з рівнем глюкози натще позитивно корелюють ШОЕ ($\tau=0,16$; $p=0,006$) та етаноловий тест ($\tau=0,16$; $p=0,001$), а з глюкозою на 120-й хвилині ГТТ – кількість лейкоцитів ($\tau=0,40$; $p=0,02$) (див. таблицю). Отже, зростання концентрації глюкози натще та зниження толерантності до неї асоціюються з підвищенням рівнів показників запалення й активацією зсідання крові. Ці результати узгоджуються з даними літератури. Виявлено, що глюкоза може прямо порушувати локальний фібриноліз через збільшення синтезу ІАП-1 [8]. Із ступенем глікемії, зокрема при ЦД 2-го типу, позитивно корелюють рівні протромботичних та запальних субстанцій (СРБ, ІЛ-6, фібриноген, ІАП-1, амілоїд А, сіалова кислота) [2, 9].

Щодо асоціацій показників запалення та гемостазу з рівнями ліпідів крові, то обернену залежність виявлено між концентрацією РФМК та рівнями ЗХ ($\tau=-0,09$; $p=0,08$ – як тенденція), ХЛВГ ($\tau=-0,23$; $p=0,000009$) та пряму – між РФМК та співвідношенням ЗХ/ХЛВГ

($\tau=0,13$, $p=0,015$) (див. таблицю). Позитивно пов'язані між собою рівні ТГ та фібриногену ($\tau=0,11$; $p=0,028$), ТГ та етанолового тесту ($\tau=0,12$; $p=0,021$). Таким чином, характерна для МС дисліпідемія – зниження концентрації ХЛВЩ та підвищення ТГ – асоціюється із станом гіперкоагуляції та системного запалення. Причому зниження рівня ХЛВЩ з високим ступенем імовірності співвідноситься зі зростанням концентрації РФМК, яке є маркером тромбемії.

Згідно з літературними даними, підвищений рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ) або оксидизовані ЛНЩ можуть сприяти утворенню тромбіну, тоді як ліпопротеїни високої щільності (ЛВЩ) здатні посилювати антикоагулянтний шлях протеїну С і знижувати генерацію тромбіну [5]. Тому збільшене співвідношення ЛНЩ до ЛВЩ, відображене в значеннях апоВ/апоАІ або ХЛНЩ/ХЛВЩ, може сприяти тромбозу через дисбаланс в генерації тромбіну, що призводить до підвищеної здатності крові до зсідання.

Зв'язок запального маркера фібриногену з рівнем ТГ можна пояснити тим, що при ожирінні багато цитокінів, особливо І-1, ІЛ-6 і ФНП- α , діють на печінку, стимулюючи продукцію не тільки фібриногену, але й ліпопротеїнів дуже низької щільності, що спричиняє характерну для МС та ЦД 2-го типу дисліпідемію.

Цікаві асоціації знайдено також між вивченими показниками гемостазу й запалення та параметрами ехокардіографії (див. таблицю). Етаноловий тест перебуває в прямій залежності з діаметром КА ($\tau=0,14$; $p=0,016$), ЛП ($\tau=0,20$; $p=0,0004$), ДДЛШ ($\tau=0,12$; $p=0,037$), МЛШ ($\tau=0,13$; $p=0,02$) та ІМЛШ ($\tau=0,14$; $p=0,018$). Концентрації РФМК та СРБ позитивно корелюють з товщиною МШП (відповідно $\tau=0,18$; $p=0,017$ та $\tau=0,41$; $p=0,0001$), ЗС ($\tau=0,18$; $p=0,001$ та $\tau=0,35$; $p=0,0008$), МЛШ ($\tau=0,19$; $p=0,0005$ та $\tau=0,31$; $p=0,004$), ІМЛШ ($\tau=0,19$; $p=0,0007$ та $\tau=0,27$; $p=0,012$), діаметром ЛП ($\tau=0,18$; $p=0,0008$ та $\tau=0,29$; $p=0,006$), ДДЛШ ($\tau=0,13$; $p=0,021$ та $\tau=0,22$; $p=0,035$) та негативно – із ФВ ($\tau=-0,11$; $p=0,05$ та $\tau=-0,31$; $p=0,003$ відповідно). Рівень D-димеру має тенденцію до оберненого зв'язку з ФВ ЛШ ($\tau=-0,23$; $p=0,059$), що узгоджується з дослідженням М.-С. Tatachi співавторів [13], в якому ця залежність є значущою. Таким чином, дилатація лівих камер серця та зниження систолічної функції ЛШ, а також потовщення його стінок і гіпертрофія, показником якої є підвищений ІМЛШ, асоціюються з гіперкоагуляцією та запаленням. Виявлені нами співвідношення відображають вплив гемодинамічної ситуації на процеси запалення, утворення фібрину та фібринолізу.

Кількість критеріїв МС позитивно корелює з рівнем РФМК ($\tau=0,14$; $p=0,006$), етаноловим тестом ($\tau=0,19$; $p=0,0002$) та ШОЕ ($\tau=0,18$; $p=0,002$) (див. таблицю). Тобто наростання числа метаболічних порушень поєднується з активацією коагуляційного гемостазу й запалення. Ступінь АГ асоціюється з концентраціями фібри-

ногену ($\tau=0,15$; $p=0,0003$) та D-димерів ($\tau=0,28$; $p=0,008$), а ФК ХСН – з рівнями РФМК ($\tau=0,13$; $p=0,009$), D-димерів ($\tau=0,23$; $p=0,028$) та етанолового тесту ($\tau=0,13$; $p=0,014$). Отже, із прогресуванням АГ і ХСН наростає активація зсідальної системи крові.

Щодо агрегаційної здатності кров'яних пластинок, то час їхньої агрегації перебуває в прямому зв'язку з рівнем глюкози на 120-й хвилині ГТТ ($\tau=0,38$; $p=0,021$), ТГ ($\tau=0,14$; $p=0,006$), віком ($\tau=0,15$; $p=0,003$), ступенем АГ ($\tau=0,14$; $p=0,007$), ФК ХСН ($\tau=0,13$; $p=0,008$) та кількістю ознак МС ($\tau=0,19$; $p=0,0002$) (див. таблицю). Тобто зниження толерантності до глюкози, гіпертригліцеридемія, прогресування АГ, ХСН та приєднання нових метаболічних розладів асоціюються зі зниженням здатності тромбоцитів до агрегації. Причини таких залежностей потребують вивчення. Можливо, це компенсаторна реакція у відповідь на стан гіперкоагуляції при МС. Крім того, зменшення агрегабельності тромбоцитів за прогресування хвороби та метаболічних розладів може бути спричинено тим, що пацієнти з більш важким станом часто перебувають на антиагрегантній терапії ацетилсаліциловою кислотою та поліфармакотерапії, яка також може впливати на функцію тромбоцитів.

Щодо оберненого відношення між кількістю тромбоцитів та показниками ожиріння (ТВЖ – $\tau=-0,22$; $p=0,018$, СВЖТ – $\tau=-0,25$; $p=0,011$), то таких даних у літературі ми не знайшли. Можливо, надмірна активація тромбоцитів при ожирінні призводить до зменшення їхньої кількості, або це пов'язано з ендотеліальною дисфункцією. Наприклад, Т.Е. Warkentin та співавтори [15], обговорюючи взаємодію тромбоцитів й ендотелію, вказують, що при сепсисі тромбоцитопенія спричиняється і/або поєднується з інтенсивною активацією тромбоцитів, зростанням їхньої взаємодії й ендотелієм та станом гіперкоагулабельності. Слід відзначити, що тромбоцитопенії в обстежених нами пацієнтів практично не спостерігалось, кількість пластинок менша, ніж $180 \cdot 10^9/\text{л}$, була лише в 4 з них (мінімум складав $112 \cdot 10^9/\text{л}$). Співвідношення ознак МС та кількості й функції тромбоцитів, а також механізми цих зв'язків потребують подальшого вивчення.

Виходячи з отриманих результатів, такі прості лабораторні проби, як визначення концентрації РФМК, фібриногену, етаноловий тест, ШОЕ, тест агрегації тромбоцитів з АДФ, можуть бути використані для оцінки активації коагуляційного й тромбоцитарного гемостазу та системного запалення в пацієнтів з МС, а для поглибленої характеристики слід застосовувати імуноферментне дослідження СРБ та D-димерів. Наявність гіпертрофії й дилатації серця, зниження його скоротливості слід розцінювати як стан підвищеного ризику розвитку тромбозу.

Висновки

У пацієнтів з МС та його поєднанням із ССХ і/або ЦД 2-го типу наростання загального та абдомінального

ожиріння, порушень вуглеводного, ліпідного обміну, дилатації лівих камер серця, його систолічної дисфункції, ступеня гіпертрофії ЛШ, АГ, ФК ХСН та кількості метаболічних порушень асоціюється з активацією системного запалення, зсідання крові та фібринолізу, а також (крім показників ожиріння та ехокардіографії) – зі зниженням агрегаційної здатності тромбоцитів, тоді коли збільшення СВЖТ поєднується із зростанням їхньої агрегабельності.

Список літератури

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – 2-е изд., доп. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
2. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A., Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 2422–2429.
3. Davi G., Guagnano M.T., Ciabattoni G. et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress // JAMA. – 2002. – Vol. 288, N 16. – P. 2008–2014.
4. Freeman D.J., Norrie J., Caslake M.J. et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 1596–1600.
5. Griffin J.H., Fernandez J.A., Deguchi H. Plasma lipoproteins, hemostasis and thrombosis // Thromb. Haemost. – 2001. – Vol. 86. – P. 386–394.
6. Koenig W., Rothenbacher D., Hoffmeister A., Griesshammer M., Brenner H. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large case-control study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 1701–1705.
7. Meigs J.B., Mittleman M.A., Nathan D.M. et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study // JAMA. – 2000. Vol. 283, N 2. – P. 221–228.
8. Nordt T.K., Klassen K., Schneider D.J. et al. Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 in arterial endothelial cells by glucose and its implications to local fibrinolysis // Arterioscler. Thromb. – 1993. – Vol. 13. – P. 1822–1828.
9. Pickup J.C., Crook M.A. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41. – P. 1241–1248.
10. Redondo M., Caliezi C., Biasiutti F.D., Lammle B., Willemin W.A. Increased fibrin monomer plasma concentration in stable coronary artery disease in patients without oral anticoagulation // Atherosclerosis. – 2001. – Vol. 157, N 2. – P. 417–422.

11. Ridker P.M., Wilson P.W., Grundy S.M. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2818–2825.
12. Rosito G.A., D'Agostino R.B., Massaro J. et al. Association between obesity and a prothrombotic state: the Framingham Offspring Study // *Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 91. – P. 683–689.
13. Tataru M.-C., Heinrich J., Junker R. et al. D-dimers in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction // *Europ. Heart J.* – 1999. – Vol. 20. – P. 1493–1502.
14. Trovati M., Antossi G. Influence of insulin and insulin resistance on platelet and vascular smooth muscle cell function // *J. Diabetes Complic.* – 2002. – Vol. 16. – P. 3540.
15. Warkentin T.E., Aird W.C., Rand J.H. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. – 2003. – P. 497–519.

Асоціації маркерів запалення і активації тромбоцитарного і коагуляційного гемостазу з параметрами антропометрії, ехокардіографії, вуглеводного і ліпидного обміну у пацієнтів з метаболічним синдромом

А.Я. Томашевська, Е.І. Дзись

РЕЗЮМЕ. Метаболічний синдром (МС) характеризується протромботическими порушеннями в системі гемостазу і запаленням низької ступені. Исследована асоціація між цими розладами і компонентами МС. Обстежено 180 пацієнтів з МС і його поєднанням з цукровим діабетом 2-го типу і стабільною ішемічною хворобою серця. Виявлено, що маркери запалення і активації коагуляційного гемостазу позитивно корелюють з показателями ожиріння, глікемією, характерною для МС дисліпідемією, ознаками гіпертрофії лівого шлуночка, дилатації лівих камер серця і зниження його систолічної функції, кількістю критеріїв МС, тяжкістю артеріальної гіпертензії і хронічної серцевої недостаточності. Ожиріння також сприяє наростанню агрегабельності тромбоцитів. Таким чином, протромботическі розлади гемостазу і ознаки запалення пов'язані з усіма компонентами МС, а також со структурними і функціональними змінами серця.

Ключові слова: метаболічний синдром, коагуляційний гемостаз, агрегація тромбоцитів, запалення, ехокардіографія.

Correlation between inflammation and platelets/coagulation hemostasis activation markers and anthropometry/echocardiography/carbohydrate/lipid metabolism parameters in patients with metabolic syndrome

O.Ya. Tomashevska, E.I. Dzis

SUMMARY. Metabolic syndrome (MS) is characterized by prothrombotic disturbances of the hemostasis and low-grade inflammation. The aim of the study was to investigate correlations between these disturbances and MS components. We examined 180 patients with MS and its combination with type II diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. It has been found that markers of inflammation and blood coagulation activation positively correlate with the following: obesity indices, glycemia which is typical of MS dyslipidemia, signs of left ventricle hypertrophy, dilation of chambers of the left heart and decrease of its systolic function, number of MS criteria, and arterial hypertension/chronic heart failure severity. The obesity also enhances platelet aggregation capacity. Thus, prothrombotic disturbances of hemostasis and inflammation symptoms correlate with all MS components as well as with structural and functional changes of the heart.

Key words: metabolic syndrome, blood coagulation, platelets aggregation, inflammation, echocardiography.

Адреса для листування:

Олександра Яремівна Томашевська
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
79010, Львів, вул. Пекарська, 69

УДК 616-07+616-005.1-08+616.314.17-008.1

Експрес-діагностика порушень первинного гемостазу в стоматологічній клініці

Н.Н. Коваль, Н.М. Павелко, В.І. Герелюк

Івано-Франківський державний медичний університет

РЕЗЮМЕ

До сьогодні в стоматологічній клініці недостатньо використовуються методи комплексної оцінки первинного гемостазу, що дозволяють реєструвати зміни в стані мікросудин та функціональної активності тромбоцитів. Обстежено 90 хворих з генералізованим пародонтитом і 15 здорових осіб віком від 20 до 52 років. Визначено значущість тестів експрес-діагностики (досліджень резистентності мікросудин, часу капілярної кровотечі, показників адгезивно-агрегаційної здатності тромбоцитів) у класичній постановці та за власними модифікаціями для раннього виявлення змін у судинно-тромбоцитарному гемостазі при системних ураженнях пародонту. Доведено, що розвиток дистрофічно-запальних процесів у пародонтальних тканинах супроводжується зниженням резистентності мікросудин та підвищенням адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів за відсутності суттєвих змін коагуляційної та фібринолітичної активності плазми.

Ключові слова:

генералізований пародонтит, судинно-тромбоцитарний гемостаз, експрес-діагностика.

За результатами досліджень, проведених протягом останніх років, встановлено визначну роль ендотеліальної дисфункції в розвитку і прогресуванні основних форм серцево-судинної патології: ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, ангіопатій при цукровому діабеті та інших захворюваннях. Переконаливо доведено, що клітини ендотелію – пограничної тканини судинного русла – не тільки модулюють судинно-рухові реакції, але й беруть активну участь у регуляції гемостазу, інтенсивності запального процесу, репарації судинних і тканинних дефектів тощо [7, 8].

У цьому аспекті, враховуючи морфологічні особливості кровопостачання тканин пародонта, доцільним є проведення досліджень стану первинного гемостазу при дистрофічно-запальних процесах у стоматологічній клініці.

Терміном «первинний гемостаз» прийнято позначати судинно-тромбоцитарну реакцію на пошкодження мікросудин, внаслідок якої відбувається формування первинного тромбоцитарного тромба [1]. Нещодавно методами мікроаналізу було встановлено накопичення в ясенній рідині у разі ураженні пародонта продуктів деградуляції

тромбоцитів (тромбоцитарного фактора 4, β-тромбоглобуліна) [5], що розглядається авторами як прояв вторинної локальної активації тромбоцитів при ендотеліальній дезорганізації, спричиненої активованими поліморфоядерними лейкоцитами.

У той же час у стоматологічній клініці дотепер практично не використовуються методи комплексної оцінки первинного гемостазу, які дозволяють реєструвати динаміку змін у стані мікросудин і адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів. Загальноприйняті лабораторні тести, що використовуються для виявлення порушень ланки первинного гемостазу, включають [2, 3, 6]:

1. Загальний аналіз крові з підрахунком кількості тромбоцитів.
2. Визначення резистентності (ламкості) мікросудин.
3. Встановлення часу капілярної кровотечі.
4. Дослідження адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів.

Серед перерахованих ключовим скринінговим дослідженням вважають визначення часу капілярної кровотечі за Д'юком (Duke). Під час класичного проведення проби враховують тривалість кровотечі після дозованого

проколу (на 3,5 мм) мочки вуха і промокання крапель крові (а не «витискання») фільтрувальним папером через кожні 30 с. У здорових людей цей показник складає 2–4 хв. Подовження часового інтервалу свідчить або про зменшення (менше $100 \cdot 10^9/\text{л}$) кількості тромбоцитів, або про порушення їхньої адгезивно-агрегаційної функції. Скорочення часу капілярної кровотечі відображає підвищення агрегаційної активності пластинок [2, 3].

Більш чутливими для оцінки адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів є тести, під час постановки яких використовують не цільну кров, а багату на тромбоцити плазму і набори індукторів агрегації: АДФ, колаген, тромбін, адреналін тощо. Як агрегуючі агенти також застосовують розчини гемолізату еритроцитів, який є специфічним індуктором агрегації тромбоцитів. Використання різних концентрацій індукторів дозволяє створити умови для визначення мінімального порогу, при якому реєструють агрегацію тромбоцитів («субпорогова» концентрація). Чим нижча ця концентрація, тим вищу агрегаційну активність мають тромбоцити [2, 3].

Графічну реєстрацію агрегаційного процесу здійснюють на спеціальних приладах – агрегометрах різних конструкцій (оптичних, кондуктометричних, люмі-агрегометрах тощо), які дозволяють досліджувати не тільки процес агрегації тромбоцитів, але й «реакцію вивільнення».

Для експрес-діагностики агрегації тромбоцитів використовують візуальні методи: А.С. Шитікової (1984), гемолізат-агрегаційний тест (Баркаган Л.З. та ін., 1986) [2, 3].

Мета роботи – оцінка діагностичного значення і удосконалення експрес-методів дослідження первинного гемостазу при хронічних дистрофічно-запальних ураженнях тканин пародонта.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 90 хворих з генералізованим пародонтитом (ГП) віком від 20 до 52 років. Критеріями розподілу хворих в групи спостереження була верифікація діагнозу згідно з класифікацією Н.Ф. Данилевського (1996): І ст. – 49 осіб, II – 41. Активність процесу підтверджувалась клінічно та рентгенологічно. Як контроль було обстежено 15 практично здорових осіб аналогічного віку.

Для оцінки стану первинного гемостазу всім обстежуваним призначали загальний аналіз крові з підрахунком кількості тромбоцитів, визначали резистентність (ламкість) мікросудин, час капілярної кровотечі та досліджували адгезивно-агрегаційну функцію тромбоцитів. Характеристику резистентності (ламкості) мікросудин проводили з використанням прийнятих у стоматологічній клініці методів: показників вакуумної проби В.І. Кулаженко (1969), індексів кровоточивості за Kotzshke, Muhlemann (1971) [4, 10]. Враховуючи, що традиційні методи оцінки стану мікросудин (манжеточна проба Кончаловського, Румпель–Леєде, варіант за Борхгревінком

(1971), баночна проба) передбачають створення венозного стазу з наступним підрахунком кількості петехій, що утворилися, особливу увагу приділяли пробі В.І. Кулаженко (постановка цього тесту, на відміну від визначення індексів кровоточивості ясен за Kotzshke (за допомогою анамнестичних даних) та Muhlemann (кровоточивість під час зондування), передбачає реєстрацію часу появи гематоми в умовах вакууму). Час капілярної кровотечі визначали, як у класичній постановці за Д'юком, так і у власній модифікації: після дозованого (на 3,5 мм) проколу ясен у ділянці основи сосочка. Для дослідження агрегації тромбоцитів здійснювали забір крові з кубітальної вени, готували плазму, багату на тромбоцити, згідно з прийнятими рекомендаціями [2, 3]. Скринінгове дослідження адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів проводили візуальним методом А.С. Шитікової (1984). У класичній постановці цієї проби час агрегації тромбоцитів визначають після додавання до плазми оптимальної дози індуктора. У разі застосування розчину гемолізату еритроцитів ця концентрація дорівнює 10^{-2} . У нормі час агрегації за методом А.С. Шитікової (1984) складає 14–18 с. Зниження адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів супроводжується затримкою часу агрегації більше 18 с, за її активації «снігову бурю» реєструють раніше 14 с. У хворих з ГП і в групі контролю постановку тесту здійснювали у власній модифікації: в лунки планшета (на предметне скло) одночасно розміщували дві проби багаті тромбоцитами плазми (по 0,02 мл), до яких додавали рівну кількість розчинів гемолізату аутоеритроцитів: у субпороговій (10^{-6}) і в максимальній (10^{-2}) концентраціях. Внесена модифікація з одночасним визначенням агрегації тромбоцитів при субпороговій і оптимальній концентраціях гемолізата дозволяла підвищити чутливість методу, а також отримати дані для обчислення ще одного важливого показника – індексу агрегації тромбоцитів (ІАТ) за допомогою нормативних таблиць [3]. Межі нормальних коливань ІАТ під час проведення гемолізат-агрегаційного тесту, за даними авторів, складають 0,82–1,17. Зниження значення ІАТ спостерігається при дезагрегаційних тромбоцитопатіях, підвищення – при гіперагрегаційних зсувах.

Крім візуальної оцінки агрегаційної функції тромбоцитів у 18 хворих з ГП і в 15 здорових осіб було проведено інструментальне дослідження адреналін-індукованої агрегації із записом агрегатограм на аналізаторі AP2110 SOLAR (Білорусь, 1995). Як індуктор агрегації використовували адреналін «Технологія-Стандарт» (Барнаул) у кінцевій концентрації в кюветі 2,5 мкг/мл. Реєстрація агрегатограм дозволяла отримувати кількісні показники: ступінь агрегації (%), швидкість агрегації (%/хв), час агрегації (хв).

Для вирішення питання щодо можливої активації вторинного (коагуляційного) гемостазу у хворих з ГП визначали показники активованого часткового тромбопласти-

нового часу (АЧТЧ), вміст у плазмі маркерів тромбінемії – розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) за допомогою наборів РФМК-тест «Технологія-Стандарт» (Барнаул) [3, 9]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм «Статистика» та критерію Стьюдента. Достовірними вважали значення $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз проведених комплексних досліджень 96 хворих з ГП виявив суттєві порушення в реакціях первинного гемостазу при дистрофічно-запальних ураженнях тканин пародонта. Як особливість судинно-тромбоцитарної відповіді при ГП у першу чергу слід відзначити переважно локальний характер зниження резистентності (підвищення ламкості) мікросудин (табл. 1) за відсутності кількісних змін тромбоцитів (їхній вміст у периферичній крові коливався в межах від 220 до 325·10⁹/л).

Таблиця 1
Результати досліджень резистентності мікросудин
ясен у хворих з ГП

Метод дослідження	Хворі з ГП		Контроль (здорові) (n=15)
	I ст. (n=49)	II ст. (n=41)	
Індекс Kotzshke (бали)	1,11±0,06*	1,68±0,09*	0
Індекс Muhlemann (бали)	1,69±0,05*	2,91±0,09*	0
Проба Кулаженко (фронтальна ділянка) (с.)	16,65±0,26*	15,58±0,28*	58±3,0

Примітка. Тут і в табл. 2: * – статистично вірогідна різниця між основною і контрольною групами ($p < 0,05$).

Для оцінки часу капілярної кровотечі (ЧКК), крім стандартного методу Д'юка (після проколу мочки вуха), в даній роботі було апробовано власну модифікацію тесту з визначенням цього показника після дозованого проколу ясен (ЧККя). Дослідження групи контролю показало, що в цілому час формування тромбоцитарного тромба у разі проколу ясен перебуває в тих самих межах, що і при пробі Д'юка: від 2 до 4 хв. У середньому цей показник склав 178,27±1,25 с. У хворих з ГП чітко спостерігалось вкорочення ЧКК як у пробі Д'юка, так і в більш вираженому ступені після дозованого проколу ясен (табл. 2). Залеж-

Таблиця 2
Час капілярної кровотечі у хворих з ГП (с)

Метод дослідження	Хворі з ГП		Контроль (здорові) (n=15)
	I ст. (n=49)	II ст. (n=41)	
Проба за Д'юком (ЧКК)	98,05±3,08*	90,82±3,34*	181,6±2,11
Після проколу ясен (ЧККя)	89,68±3,49*	78,82±3,34*	178,27±1,25

ність змін ЧКК від ступеня розвитку захворювання вдалося виявити тільки у разі постановки проби в модифікації: ЧККя у хворих з ГП I ст. – 89,68±3,49 с, у хворих з ГП II ст. – 78,82±3,34 с ($p < 0,05$).

Таким чином, скринінгове дослідження тривалості капілярної кровотечі свідчить про посилення адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів при хронічних дистрофічно-запальних ураженнях пародонта. При цьому більшу чутливість та інформативність має постановка тесту з визначенням ЧККя, що відображає більшою мірою процеси локальної активації тромбоцитів при захворюваннях пародонта.

Підвищення адгезивно-агрегаційної властивості тромбоцитів у хворих з ГП було підтверджено також гемолізат-агрегаційним тестом (Баркаган Л.З. і співавт., 1986) з візуальною оцінкою за А.С. Шитковій (1984) при використанні різних концентрацій індукторів агрегації (табл. 3). Під дією максимальної дози гемолізату (10⁻²) час агрегації тромбоцитів скорочувався незалежно від ступеня захворювання (ГП I ст. – 12,87±0,24 с, ГП II ст. – 12,53±0,12 с; контроль – 13,57±0,08 с; $p < 0,05$). У разі використання мінімальної (субпорогової) дози гемолізату (10⁻⁶) зміни агрегаційної активності тромбоцитів були більш вираженими (ГП I ст. – 40,87±0,98 с, ГП II ст. – 40,00±0,50 с; контроль – 46,60±0,1 с; $p < 0,01$).

Таблиця 3
Показники адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів
(гемолізат-агрегаційний тест) у хворих з ГП

Показник	Хворі з ГП		Контроль (здорові) (n=15)
	I ст. (n=49)	II ст. (n=41)	
Час гемолізат-індукованої агрегації тромбоцитів, с: – за максимальної концентрації (10 ⁻²) – за субпорогової концентрації (10 ⁻⁶)	12,87±0,24*	12,53±0,12*	13,57±0,08
	40,87±0,98**	40,00±0,50**	46,60±0,10
Індекс агрегації тромбоцитів (ІАТ)	1,12±0,07*	1,34±0,04*	0,97±0,01

Примітки: * – статистично вірогідна різниця між основною і контрольною групами ($p < 0,05$); ** – статистично вірогідна різниця між основною і контрольною групами ($p < 0,01$).

Потрібно також зазначити діагностичну значущість визначення індексу активації тромбоцитів (ІАТ): при ГП I ст. – відзначено лише тенденцію до підвищення цього показника (1,12±0,07), при ГП II ст. – ріст індексу в порівнянні з контролем був статистично значущим (1,34±0,04, контроль – 0,97±0,01; $p < 0,05$).

Системний характер підвищення адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів при ГП підтвердили результати інструментальних досліджень агрегаційного процесу за показниками: ступеня агрегації, швидкості агрегації за 30 с та часу індукованої адреналіном агрегації. Проведене в цій групі хворих паралельне дослідження

стану коагуляційного гемостазу в умовах високої стандартизації по контактній (коалін) і фосфоліпідній (кефалін) активації тестом АЧТЧ не виявило суттєвих змін часу зсідання цитратної плазми. В крові хворих з ГП не визначено наявності маркерів внутрісудинного зсідання крові і фібринолізу: рівень розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) не перевищував межі норми.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про суттєві порушення в стані первинного (судинно-тромбоцитарного) гемостазу у хворих з ГП. Найважливішим підсумком роботи слід вважати встановлення факту підвищення адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів, що підтверджує правомірність уявлень [5] про участь тромбоцитів в ураженнях пародонта та їх прогресуванні. У зв'язку з цим, незважаючи на відсутність суттєвих зсувів у плазменній (коагуляційній) ланці гемостазу, підвищення агрегаційної активності тромбоцитів у хворих з ГП потрібно розглядати як чинник високого ризику тромбоцичних ускладнень у даного контингенту (формування тромбоцитарних агрегатів, блокування мікросудин і розвиток локальних порушень гемоциркуляції).

Вибір для виявлення активації тромбоцитарної ланки при ГП простих і доступних методів експрес-діагностики (визначення резистентності мікросудин, часу капілярної кровотечі, гемолізат-агрегаційного тесту з візуальною оцінкою) в класичній постановці та із запропонованими модифікаціями підтвердив їхню значущість як об'єктивних критеріїв лабораторного контролю. Вищесказане дозволяє рекомендувати більш широко використовувати дані тести в стоматологічній клініці для оцінки порушень первинного гемостазу і ефективності лікування.

Висновки

1. Розвиток генералізованих дистрофічно-запальних уражень пародонта супроводжується порушенням судинно-тромбоцитарного гемостазу: зниженням резистентності мікросудин та підвищенням адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів (локального і системного характеру).

2. Активация первинного гемостазу у хворих з ГП I та II ст. не супроводжується суттєвими змінами коагуляційної активності та появою в плазмі розчинного фібрину.

3. До програми лабораторного моніторингу за динамікою запально-дистрофічного процесу та контролю за ефективністю терапії хворих з ГП доцільно включати тести експрес-діагностики порушень первинного гемостазу, що легко виконуються: дослідження резистентності мікросудин (вакуумної проби В.І. Кулаженко (1969), індексів кровоточивості за Koltshke, Muhlemann (1971), часу капілярної кровотечі (проба за Д'юком з модифікацією – дозований прокол ясен), визначення адгезивно-агрегаційної функції тромбоцитів з максимальною та субпороговою дозами індуктора, індексу активації тромбоцитів.

Список літератури

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
2. Баркаган З.С., Мамот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 1999. – 217 с.
3. Баркаган З.С., Мамот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
4. Дмитриева Л.А. Терапевтическая стоматология. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 549 с.
5. Канкян А.П., Леонтьев В.К. Болезни пародонта: новые подходы в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении. – Ереван: Тигран Мед, 1998. – 360 с.
6. Коваль Н.Н. Геморрагические заболевания и синдромы: методология скрининговой лабораторной и клинической диагностики // Укр. журн. гематології та трансфузіології. – 2003. – № 4. – С. 39–44.
7. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
8. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балкова Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Х.: Торсинг, 2000. – 432 с.
9. Мельник О.О. Скрининговые методы исследования системы гемостаза // Лабор. диагностика. – 2002. – № 2. – С. 40–45.
10. Орехова Л.Ю. Заболевания пародонта. – М.: Поли Медиа Пресс, 2004. – 432 с.

Експрес-діагностика порушень первичного гемостазу в стоматологічній клініці

Н.Н. Коваль, Н.М. Павелко, В.И. Герелюк

РЕЗЮМЕ. К настоящему времени в стоматологической клинике недостаточно используются методы комплексной оценки первичного гемостаза, которые позволяют регистрировать изменения в состоянии микрососудов и функциональной активности тромбоцитов. Обследованы 90 больных с генерализованным пародонтитом и 15 здоровых лиц в возрасте от 20 до 52 лет. Определено значение тестов экспрес-диагностики (исследование резистентности микрососудов, времени капиллярного кровотечения, показателей адгезивно-агрегационной способности тромбоцитов) в классической постановке и в собственной модификации для раннего выявления изменений в сосудисто-

тромбоцитарном гемостазе при системных поражениях пародонта. Доказано, что развитие дистрофически-воспалительных процессов в пародонтальных тканях сопровождается снижением резистентности микрососудов и увеличением адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов при отсутствии существенных изменений коагуляционной и фибринолитической активности плазмы.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, экспресс-диагностика.

Primary hemostasis violations express diagnostic in stomatology clinic

N.N. Koval, N.M. Pavelko, V.I. Gerelyuk

SUMMARY. The present day stomatology clinics do not adequately use methods of complex evaluation of primary hemostasis enabling registration of changes in micro vessels and platelets functional activity. Ninety patients with generalized parodontitis and 15 healthy persons at age range 20 to 52 years have been examined. The results of study confirmed the significance of express diagnostic tests, both in classical setting and in our modification (capillary resistance, time period of capillary bleeding, adhesive and aggregative capacity of platelets) for early detection of changes in the vascular-platelet hemostasis in systemic parodontium lesions. The data obtained have documented that the onset of dystrophic and inflammatory processes in parodontal tissues is accompanied by decrease of capillary resistance and increase of adhesive/aggregative capacity of platelets with no essential changes in coagulative and fibrinolytic activities of the plasma.

Key words: generalized parodontitis, vascular and platelet hemostasis, express diagnosis.

Адреса для листування:

Наталя Михайлівна Павелко

76000, Івано-Франківськ, вул. Хотинська, 9/64

НОВИНИ

Метаболический синдром предсказывает сердечно-сосудистые события у гипертоников даже при наличии гипертрофии левого желудочка

В исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) вошли 9193 гипертоника с ЭКГ-признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Д-р G Simone и коллеги (Неапольский Университет Федерико II, Италия) проанализировали данные 8243 участников с индексом массы тела не менее 20 кг/м² и известными исходными уровнями глюкозы и липидов. Метаболический синдром (МС) диагно-

стировали как сочетание артериальной гипертензии (АГ) и как минимум двух из следующих факторов риска: ожирение, низкие уровни холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности, тощаковая или постпрандиальная гипергликемия, сахарный диабет. Исходные уровни триглицеридов для когорты LIFE известны не были.

Согласно этим критериям, МС был выявлен у 1591 (19,3%) участников. За 4,8 года наблюдения для пациентов с МС отношение рисков (ОР), по сравнению с лицами без МС, составило 1,47 в отношении комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда). Для смер-

ти от сердечно-сосудистых причин ОР достигало 1,73. После поправки на отдельные компоненты МС и другие факторы сосудистого риска, в том числе наличие клинически манифестированной сердечно-сосудистой патологии, несколько увеличивало ОР: до 1,61 и 1,97 соответственно.

По мнению авторов, полученные данные подчеркивают необходимость агрессивного контроля суммарного риска на всех этапах сердечно-сосудистого континуума и позволяют предположить, что при МС потребность в лечении наиболее велика.

J. Hum. Hypertens 2007; advance online publication.

УДК 616.127-005.8: 615.273.55]- 07:616.15-07

Лабораторний моніторинг ефективності і недостатності системного тромболізису

Т.Й. Мальчевська

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

РЕЗЮМЕ

Необхідність гемостазіологічного моніторингу очевидна для визначення медикаментозної ефективності чи недостатності системного тромболізису. Зворотня гіперкоагулябельність плазмового гемостазу на тлі виснаженої системи фібринолізу на 10-ту добу Q-інфаркту міокарда призводить до гемокоагуляційного «крикошету» з подальшим розвитком реоклюзій і ретромбозів. Використання стандартних методів моніторингу системи гемостазу забезпечить контроль проведеного лікування і оцінку його ефективності.

Ключові слова:

інфаркт міокарда, тромболізис, гемостаз.

Відомо, що у 10–15% пацієнтів тромби в коронарних артеріях є стійкими до дії тромболітичних засобів, а за даними деяких авторів, ця цифра сягає 40% [5, 8, 9, 10, 13]. Нечутливість до введення тромболітичного засобу пов'язують з певними генними змінами (наявність алеля лейцина (Leu) у XIIIа факторі зсідання крові), що призводить до зниження ефекту від тромболітичної терапії (ТЛТ) через зростання активності XIII фактора зсідання крові. Ось чому пошук шляхів підвищення ефективності тромболізису, розкриття механізмів рефрактерності до ТЛТ при гострому інфаркті міокарда (ГІМ) є актуальним.

Основною причиною первинної резистентності до реканалізації внутрішньокоронарного тромбу вважають його гетерогенність. Тобто різноманітна питома вага ділянок, багатих тромбоцитами і еритроцитами, неоднаково чутлива до ТЛТ. Багаті тромбоцитами тромби утворюються у разі глибокого пошкодження фіброзного остова атеросклеротичної бляшки з її розривом і оголенням колагену і холестерину, до яких легко прилипають тромбоцити. Такі тромби резистентні до лізису [12, 16, 18]. Певну роль у цьому можуть відігравати виділення тромбоцитами інгібіторів активатора плазміногену (РАІ-1). Тромби, які утворюються в місцях відносно невеликого пошкодження ендотелію, мають високу чутливість до тромболітичного агента, що можна пояснити значною кількістю еритроцитів і фібрину. Іншими можливими причинами неефективності тромболізису є механічне передавлювання судини ззовні

внаслідок крововиливу в бляшку, її розриву або розшарування коронарної артерії, а також варіабельність фібринолітичної відповіді на тромболітичний агент, його антигенність і, можливо, недостатня ефективність існуючих тромболітичних засобів і режимів їхнього введення.

Як відомо, частота досягнення реканалізації певною мірою залежить від тромболітичного агента, режиму його введення, термінів від початку лікування [20, 21]. Суттєвий вплив на ранні результати фібринолізу має фактор часу від початку захворювання [22, 24, 25, 28]. Так, у разі системного введення стрептокінази (СК) частота ранньої (до 90 хв) реканалізації, за даними коронарографії, складає 43–64% [23]. Залежно від фібринспецифічності і дози екзогенного активатора плазміногену відбуваються різного ступеня гемостазіологічні порушення, які супроводжуються зниженням концентрації циркулюючого фібриногену (ФГ) і збільшенням продукції деградації фібриногену (ПДФ).

Активация ФГ обумовлює збільшення часу зсідання крові, зниження вмісту плазміногену, V і VIII факторів зсідання крові і підвищення рівня вільного плазміну. Суперечливими є дані стосовно вираженості гемостазіологічних змін і ефективності ТЛТ та відновлення коронарного кровоплину. Так, деякі автори вказують на вираженість гемостазіологічних змін при відкритій коронарній артерії, натомість інші не встановили таких відмінностей [12–16]. Лізис тромбу супроводжується вищим вмістом D-димеру, що не було підтверджено іншими авторами [14–16].

Останнім часом з'являються поодинокі повідомлення про те, що прокагулянтний ефект ТЛТ погіршує результати лікування [8, 12]. На тлі системної ТЛТ СК клінічно потрійне підвищення активності тромбіну, що утримується протягом 6 год від початку терапії, асоціюється з неефективним тромболізисом або ранньою реоклюзією. Прямого лабораторного визначення кількості тромбіну в крові не існує через його зв'язок з ендотелієм і тромбоцитами.

У великих проспективних дослідженнях (Northwick Park Heart Study) з вивчення ролі коагуляційних факторів у розвитку атеросклерозу і таких грізних його ускладнень, як інсульт та ІМ, було встановлено, що рівень ФГ поряд з активністю фактора VII тісно і незалежно пов'язаний зі смертністю впродовж 5 років спостереження від серцево-судинних причин, серед яких найчастішою є ішемічна хвороба серця (ІХС). У Гьотеборзькому дослідженні рівень ФГ став незалежним чинником ризику не лише виникнення інсульту. У разі поєднання високого рівня ФГ з підвищеним артеріальним тиском ризик виникнення ІМ також збільшувався [26, 27].

Багатофакторний аналіз результатів Фремінгемського дослідження продемонстрував значення ФГ як незалежного предиктора серцево-судинних захворювань, і його прогностична цінність не поступалась такій холестерину [9, 11, 19]. ФГ – глікопротеїн великої молекулярної маси, просторо асиметричний, маючи електричний заряд, взаємодіє із судинною стінкою, мембранами формених елементів крові, регулює процеси адгезії та агрегації тромбоцитів. Прогностичне значення підвищення рівня ФГ незалежило від ЕКГ-змін і рівня тропонінів впливало на короткосрочний і віддалений прогноз ризику інфаркту міокарда та смерті (FRISC). Суперечливими є дані щодо підвищення рівня ФГ як чинника ризику ГІМ на тлі проведеної ТЛТ [17]. Так, у дослідженні ТІМІ-III підвищена концентрація ФГ була асоційована з ішемічними ускладненнями госпітального періоду, але не мала зв'язку з подальшими випадками смерті впродовж 42 діб спостереження. В деяких дослідженнях підвищений вміст ФГ пов'язували з ризиком як повторного ІМ, так і раптової смерті [12, 13, 14]. Некоректною є думка про те, що показники гемостазу не рекомендовані для оцінки ризику і вибору лікування у разі дестабілізації ІХС. Суперечливість літературних даних стосовно місця і ролі гемостазіологічних порушень у хворих з Q-ІМ, його перебігу, прогнозу і ефективності проведеної терапії спонукало нас до вивчення цих аспектів. Невизначеним досі залишається питання, що є первинним: чи зміни гемостазу спричинюють ГІМ, чи вони є наслідком його розвитку.

Мета дослідження – оцінка динамічності системи гемостазу в умовах проведеного системного тромболізу.

Матеріали і методи дослідження

Хворі з Q-ІМ, яким здійснювали тромболізис у перші 6 год від початку ГІМ, склали групу із 22 чоловіків віком

від 35 до 82 років, 15 із них отримували внутрішньовенно СК у дозі 1,5 млн ОД, інші – альтеплазу в дозі 100 мг за протоколом. Діагноз ГІМ встановлювали відповідно до існуючих європейських рекомендацій [6, 7]. Усі пацієнти впродовж 24–48 год отримували внутрішньовенно інфузію нефракціонованого гепарину (болюс 70 ОД/кг з подальшим проведенням інфузії зі швидкістю 15 ОД/кг·год). Швидкість інфузії гепарину коригували відповідно до значень АЧТГ. Ацетилсаліцилову кислоту в дозі 160–325 мг призначали всім пацієнтам відразу після госпіталізації. За показаннями призначали відразу ІАПФ, статини, β -адреноблокатори. За даними анамнезу 70% обстежених відзначали паління, цукровий діабет II типу діагностовано у 4, порушення толерантності до глюкози – у 6, перенесений гепатит – у 4. Показники системи гемостазу оцінювали на момент госпіталізації, через 24 год після ТЛТ і на 10-ту добу захворювання. Контрольну групу склали 15 цілком здорових чоловіків. Визначали згортальну, протизгортальну та фібринолітичну активність показників системи гемостазу: рівень ФГ (г/л), фібринолітичну активність крові (ФАК, хв), Хагеманзалежну фібринолітичну активність (ХЗФА, хв), плазміноген (ПГ, %), продукти деградації фібрину/фібриногену (ПДФ, мкг/мл), фібринстабілізуювальний XIII фактор зсідання крові (с) за загальними методиками [1–4].

Результати дослідження та їх обговорення

У 70% ($p < 0,02$) хворих з Q-ІМ на момент госпіталізації відзначали високий рівень ФГ, що в 1,6 разу ($p < 0,001$) перевищував контрольні показники. Через 24 год після проведеного системного тромболізу спостерігалася тенденція до зниження його рівня лише у 40% хворих, який незначно перевищував норму в 1,1 разу, але це не було статистично достовірним. У той час як на 10-ту добу захворювання рівень ФГ стрімко зростав, у 100% ($p < 0,001$) хворих його рівень майже вдвічі ($p < 0,001$) перевищував контрольні значення. Зміни з боку фібринстабілізуючого фактора, як свідчення міцності фібринового згустка, за даними абсолютних величини були недостовірними. За частотним розподілом у 100% ($p < 0,001$) хворих на момент госпіталізації він коливався в межах норми, а наступного дня після проведеного тромболізу – лише у 25% хворих, і у такого ж самого відсотка хворих недостовірно перевищував такий його рівень. Натомість на 10-ту добу в 70% ($p < 0,001$) пацієнтів цей показник став достовірно вище від такого в контролі ($p < 0,01$), і в 2,3 рази ($p < 0,001$) перевищував його на момент госпіталізації. Щодо активності фібринолізу, то подовження часу еуглобулінового лізису у 70% ($p < 0,001$) пацієнтів до проведення ТЛТ, через 24 год достовірно порівну розподілилось відсотком пацієнтів як у бік його збільшення, так і відсотком пацієнтів, показники яких не відрізнялись від вихідного рівня. Достовірно підвищеним час еуглобулінового лізису (ЧЕЛ) був по

відношенню до контролю як на момент, так і на 10-ту добу госпіталізації. Проте на 10-ту добу відзначалось таке пригнічення ФАК, яке проявлялось найбільшим подовженням часу ЧЕЛ за момент динамічного спостереження у 80% пацієнтів ($p < 0,001$). Високий рівень ПДФ на момент госпіталізації, можливо, був зумовлений спонтанним фібринолізом, протягом усього терміну спостереження у 100% ($p < 0,001$) хворих він залишався вищим за норму з піковим рівнем на 10-ту добу захворювання. Найвищий рівень ПДФ, можливо, окрім свідчень достатнього потенціалу плазмінової системи в таких концентраціях потенційно міг порушувати і реологічні властивості крові та виступати маркером її погіршення. У 100% ($p < 0,001$) хворих підвищення вдвічі ($p < 0,02$) рівня плазміногену на 10-ту добу захворювання, порівняно з вихідним рівнем, є свідченням виснаженого плазмінового потенціалу крові і більшої ймовірності гемокоагуляційних катаклізм. Односпрямовані зміни з боку системи гемостазу відзначали у хворих, яким вводили актилізе. Враховуючи невелику групу пацієнтів, ці зміни не носили достовірного характеру, дещо меншою мірою через 24 год після ТЛТ у них знижувався рівень ФГ, порівняно з пацієнтами, які отримували СК, хоча на 10-ту добу ці зміни перевищували вихідні значення.

Висновки

1. На момент госпіталізації у переважної більшості хворих з боку системи гемостазу відзначалися гіперкоагуляція і депресія фібринолізу, яка через 24 год після ТЛТ змінилась значним зниженням процесів зсідання крові на фоні незначної активації фібринолізу.

2. Проте на 10-ту добу захворювання після проведення системного тромболізу ми встановили повторне зростання потенціалу зсідання крові і різке пригнічення та виснаження системи фібринолізу. Це пов'язано не стільки з видом застосованої тромболітичної терапії, скільки з особливостями відповіді системи гемостазу на екзогенну активацію фібринолізу та його вихідним фібринолітичним потенціалом, а також рівнем інгібіторів і активаторів плазміногену.

3. Частотний розподіл змін системи гемостазу у пацієнтів, яким здійснювали системний тромболізис, є підґрунтям для диференційованої та індивідуалізованої корекції змін системи гемостазу в конкретного хворого.

4. Появу синдрому «рикошету», торпідність відповіді системи гемостазу на введений екзогенно тромболітичний агент слід враховувати для прогнозування можливих ускладнень.

5. Лабораторний моніторинг доцільно здійснювати як з метою підбору хворих для проведення тромболітичної терапії, так і оцінки її ефективності.

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., Тлепшуков Н.К. Физиология системы гемостаза. – М., 1995. – 145 с.
3. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушенный гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 1999. – 210 с.
4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушенный гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 296 с.
5. 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.
6. Management of Acute Myocardial Infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force of the ESC / Van de Werf Chair F. Bertrand, D. Ardissino, A. Betriu et al. // Eur. Heart J. – 2003. – N 24. – P. 28–66.
7. Monte S., Lyons G. *In vitro* evidence of gender-related heparin resistance // Int. J. Obstet. Anesth. – 2004. – Vol. 13 (2). – P. 91–94.
8. 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.
9. Lowe G.D. Haemostatic risk factors for arterial and venous thrombosis // Recent advances in blood coagulation / Ed.L. Poller, C.A. Ludlam. – Edinburgh: Churchill Livingstone, 1997. – P. 69–96.
10. Maas A.C.P., van Domburg R.T., Deckers J.W. Sustained benefit at 10–14 years follow-up after thrombolytic therapy in myocardial infarction // Europ. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 819–826.
11. Maresca G., Di Blasio A., Marchioli R. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vase Biol 1999; 19:1368-1377.
12. Metz B. et al. Randomized comparison of direct thrombin inhibition versus heparin in conjunction with fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-IIb Trial. JACC 1998; 31: 1493-1498.
13. Morrison L. et al. Mortality and Prehospital Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. Meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686-2692.
14. Morrow D.A., Cannon C.P., Rifai N. et al. For the TACTICS – Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 investigators. Ability of minor elevations of troponin I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Results of a randomized trial. JAMA 2001; 286:2405-2412.
15. Myocardial Infarction Redefined – A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology / American College of Cardiology Committee for the

- Redefinition of Myocardial Infarction. J. Am. Coll. Cardiol 2000; 36:959-1062.
16. Newby L.K., Califf R.M., Guerci A. Early discharge in the thrombolytic era: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27 (3). – N 1. – P. 625-632.
 17. Ohman E. et al. Intravenous Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction. In: Sixth ACCP Consensus Conference. Chest 2001; 119 (suppl.): 253S-277S.
 18. Rich M. W Treatment of Acute Myocardial Infarction // Am. J. Geriatr. Cardiol. 2001;10(6):328-336.
 19. Ridker P.M. Fibrinolytic and inflammatory markers for arterial occlusion: the evolving epidemiology of thrombosis and hemostasis. Thromb Haemost 1997; 78:53-9.
 20. Ryan T.J., Amman E.M., Brooks N.H. et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of acute myocardial infarction). Circulation 1999;100: 1016-1030.
 21. Satumo P., Felices F., Segura J., Vera A., Rodriguez J.J. Reducing time delay in the thrombolysis of myocardial infarction: An internal quality improvement project. American Journal Medical Quality 2000; 15:85-93.
 22. Scharfstein J.S., Abendschein D.R., Eisenberg P.R. et al. Usefulness of fibrinogenolytic and procoagulant markers during thrombolytic therapy in predicting clinical outcomes in acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiology. – 1996. – Vol. 78. – P. 503–510.
 23. Squire I. et al. Humoral and cellular responses up to 7,5 years after administration of streptokinase for acute myocardial infarction. Eur Heart J 1999; 20: 1245-1252.
 24. The Sixth (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis. Chest 2001; 19: Suppl.
 25. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction syndromes in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003; 24: 28-66.
 26. Toss H., Lindahl B., Siegbahn A., Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. Circulation 1997; 96:4204-4210.
 27. Tracy R., Arnold A., Ettinger W. The relationship of fibrinogen to incident cardiovascular disease and death in elderly. Atheroscler Thromb Vase Biol 1999; 19:1776-1783.
 28. Van de Werf F., Ardissino D., Betriu A. 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.

Лабораторный мониторинг эффективности и недостаточности системного тромболиза

Т.И. Мальчевская

РЕЗЮМЕ. Для оценки эффективности и недостаточности системного тромболиза необходим гемостазиологический мониторинг. На 10-е сутки Q-инфаркта миокарда развивается гемостазиологический «рикошет» с проявлениями еще более выраженной гиперкоагуляции и депрессии системы фибринолиза, что неминуемо приводит к развитию ретромбозов и реокклюзий. Использование стандартных методов мониторинга системы гемостаза обеспечит контроль и оценку эффективности проведенного лечения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболизис, гемостаз.

Laboratory monitoring of efficacy and insufficiency of systemic thrombolysis

T.Yo. Malchevskaya

SUMMARY. Laboratory monitoring is essential for evaluating systemic thrombolysis efficacy and insufficiency. According to our observations, on 10th day after Q-myocardial infarction there develops a recurring suppression of fibrinolytic activity and hypercoagulation of plasma hemostasis leading to the development of repeated thromboses and occlusions. The use of standard monitoring methods for hemolysis system will ensure control and efficacy of treatment.

Key words: myocardial infarction, thrombolysis, hemostasis.

Адреса для листування:

Тетяна Йосипівна Мальчевська
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб № 1
03049, м. Київ, Повітрофлотський пр-т, 9

УДК 616.127-005.8-036.11-02:616.127-009.56]-092-091.8

Гібернація міокарда у разі гострого інфаркту міокарда: клініко-функціональні прояви та ультраструктурні зміни

Ю.Г. Кияк, Г.В. Чнгрян

Національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів

РЕЗЮМЕ

На підставі результатів електронно-мікроскопічного дослідження експрес-некропатів різних зон серця встановлено, що гострий інфаркт міокарда призводить до гібернації значної кількості кардіоміоцитів у навколоінфарктних та в інтактних ділянках лівого шлуночка і значно меншою мірою – у зоні некрозу. Проаналізовано ультраструктурні зміни, характерні для короткотривалої і довготривалої гібернації, а також оглушеності кардіоміоцитів. З'ясовано причини і механізми апоптозу і некрозу міофібрил. Виявлено, що гібернації кардіоміоцитів передують їхня оглушеність і післяінфарктне ремоделювання міокарда. Вперше проведено співставлення показників функціонального дослідження серця (електрокардіографія, ехокардіографія) і змін у кардіоміоцитах на субмікроскопічному рівні. Встановлено, що набряк легень і кардіогенний шок є причиною гострої гібернації кардіоміоцитів. Визначено терміни, протягом яких виникає гібернація кардіоміоцитів і коли цей процес стане необоротним.

Ключові слова:

гострий інфаркт міокарда, гібернація кардіоміоцитів, функціональні порушення, ультраструктурні зміни.

Останніми роками увагу кардіологів та кардіохірургів все частіше привертають «нові ішемічні синдроми» [9, 12, 13] – оглушеність, гібернація міокарда (ГМ) та прекодиціювання (метаболічна адаптація міокарда до ішемії). Термін «гібернація» було запозичено із зоології [6, 12, 14, 15]. Він означає пристосувальне зменшення скоротливості кардіоміоцитів (КМЦ) у відповідь на погіршення коронарного кровопостачання. За наявності гібернації зменшується скоротливість КМЦ як результат енергетичного дефіциту та реакція, спрямована на збереження життєздатності міокарда [2, 6, 10, 13, 14].

Концепцію про ГМ вперше було запропоновано на початку 80-х років ХХ століття американським кардіологом індійського походження Шахбудіном Рахімтулою (S.H. Rahimtoola). Він звернув увагу на те, що після реваскуляризації міокарда з приводу ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів зменшується ступінь дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) [6, 13, 14]. Згідно з його визна-

ченням, ГМ – це «порушення локальної скоротливості міокарда лівого шлуночка, яка виникає внаслідок вираженого та тривалого зниження коронарного кровоплину». В гібернованих КМЦ не порушується цілість сарколеми. Вони залишаються життєздатними, про що свідчить внутрішньоклітинне надходження як глюкози, так і іонів калію. Зберігається також здатність КМЦ реагувати на інотропні стимули [1–3, 7, 11]. При цьому відсутній або є лише наявний фіброз міокарда [8, 9, 12]. Після реваскуляризації міокарда відбувається його швидке і значне функціональне відновлення [1–3, 11, 14, 16].

На сьогодні не визначено, як довго міокард може перебувати в стані гібернації і який мінімальний рівень кровоплину необхідний для того, щоб не загинули КМЦ. ГМ включає цілу низку пристосувальних реакцій: від пригнічення метаболічних процесів до більш складних та тривалих патофізіологічних змін, які призводять до

зниження скоротливої здатності міокарда, дегенерації КМЦ та їхнього апоптозу [4, 5, 7–10].

За умов гіперперфузії ГМ може бути як короткотривалою (гострою), так і довготривалою (хронічною) [4–6, 13, 16]. Короткотривалу ГМ можна спричинити в експериментальних умовах у тварин шляхом перев'язування коронарної артерії на декілька годин, що призводить до погіршення коронарного кровообігу і енергетичного забезпечення КМЦ і зменшення скоротливої здатності міокарда. За цих умов також виникає нетривале збільшення продукції молочної кислоти, але поступово цей показник нормалізується і відновлюється кислотно-основний стан [4, 6, 14–16]. Регіональну нетривалу ГМ в деяких експериментах на тваринах вдавалося підтримувати протягом від 3 год до 7 днів [4, 6, 16].

За гіперперфузії міокарда синтез АТФ (креатинфосфату) суттєво пригнічується, але поступово, протягом 90 хв, він відновлюється. Цей процес частково відбувається в анаеробних умовах, тому запасів АТФ вистачає лише для енергетичної підтримки життєздатності КМЦ, але недостатньо для забезпечення їхньої скоротливої здатності [4–6, 11, 12, 16]. Упродовж 90 хв регіонарної ГМ не спостерігалось посиленої експресії проапоптичних протеїнів, у той час як за довготривалої (5–7 год) гіперперфузії в КМЦ з'являлися перинуклеарні агрегати та розриви міофібрил у навколядерній зоні, акумуляція глікогену в саркоплазмі та конденсація гетерохроматину вздовж внутрішньої оболонки ядра [4, 6, 9, 10]. За тривалої ГМ прогноз щодо повного відновлення скоротливості КМЦ є сумнівним, оскільки гіперперфузія міокарда зумовлює прогресивне зменшення синтезу АТФ у мітохондріях, дисфункцію і, відповідно, редукцію міофібрил, а також появу дегенеративних змін у КМЦ та інтерстиційний фіброз [2, 4, 6, 7, 9]. З часом КМЦ втрачали здатність реагувати на інотропні стимули, і виникав їхній апоптоз [8–10]. У деяких гіпернованих КМЦ цілість сарколеми і резерв скоротливих елементів – міофібрил зберігається досить довго [8–11], але після ревазуляризації тривало гіпернованого міокарда функціональне відновлення КМЦ є досить проблематичним і, переважно, неповним. Тому важливою є своєчасна ревазуляризація життєздатного міокарда [1–3, 9, 13, 14].

Відсоток гіпернованих КМЦ у пацієнтів з різними формами ІХС остаточно невідомий. Результати деяких досліджень, проведених протягом останніх років, дозволяють припустити, що майже у половини пацієнтів з вираженою дисфункцією ЛШ, в яких фракція викиду (ФВ) ЛШ менша ніж 30%, наявна ГМ [2, 3, 11, 15]. Є дані, що після проведення ангіопластики або аортокоронарного шунтування функція ЛШ покращується у 34% хворих зі стабільною стенокардією [1, 2, 11]. У той же час прогноз за наявності ГМ без відповідного хірургічного лікування залишається незадовільним, а смертність пацієнтів через рік після діагностики дисфункції міо-

карда ЛШ досягає 50%. Таким чином, актуальним стає проведення ревазуляризації міокарда у тих пацієнтів, в яких, за даними стрес-ехокардіографії з добутамінном, є ГМ на тлі зниженої ФВ ЛШ. Хірургічне лікування в таких випадках знижує ризик смерті, асоційованої з хронічною дисфункцією ЛШ. Відновлення функції міокарда після оперативного втручання чи медикаментозного лікування часто відбувається протягом кількох днів, тижнів чи місяців [2, 9, 11, 12, 14].

Клініко-функціональне обстеження пацієнтів та точна діагностика життєздатності міокарда мають велике значення для визначення тактики лікування. Однак проблематичність такої діагностики зумовлена складністю виявлення ГМ. Застосування позитронно-емісійної томографії чи скінтиграфії міокарда з аналізом перерозподілу радіоактивного талію, а також стрес-ехокардіографії з добутамінном має найбільше значення для виявлення ГМ [1–3, 11, 12, 14, 15]. Тим не менше, «золотим стандартом» для виявлення морфологічних змін у разі гострої і хронічної ГМ залишається електронно-мікроскопічне дослідження біоптатів, отриманих під час аортокоронарного шунтування, або експрес-некроптів міокарда [9].

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 80 хворих з ІМ. Ультроструктуру міокарда вивчали у 38 осіб (28 чоловіків та 10 жінок) віком 39–89 років (середній вік – 63 роки), які померли від першого або повторного ІМ. Хворі померли в різні терміни гострого ІМ: від 2 год до 38 днів з моменту захворювання. Контрольну групу склали 5 осіб, які померли від екстракардіальних причин. Тканину для дослідження отримували шляхом трансторакальної експрес-некропсії серця в умовах стаціонару через 10–15 хв після констатації біологічної смерті хворих. Досліджували різні зони серця: некрозу, навколоінфарктні та інтактні ділянки ЛШ. Фіксацію некроптів міокарда проводили 1% розчином осмію (OsO_4) з їхньою префіксацією глутаральдегідом. Зрізи тканини досліджували та фотографували в електронних мікроскопах при збільшенні від 2600 до 18 000. Отримані результати порівнювали з прижиттєвими показниками стану серцево-судинної системи, даними ЕКГ і ехоКГ.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час ехоКГ обстеження в усіх пацієнтів у зоні інфаркту виявлено сегментарні порушення скоротливості ЛШ. У 38 з них була акінезія, у 24 – гіпокінезія, а у 18 – дискінезія міокарда передньої чи задньої стінки ЛШ. ФВ ЛШ менше 40% виявлено у 27 пацієнтів з повторним ІМ та ознаками гострої серцевої недостатності. У більшості померлих ФВ ЛШ була у межах 40–45%, а у 18 осіб – 45–55%.

При аналізі ЕКГ реципрокна елевація сегмента ST, а також інверсія зубця T у навколоінфарктних ділянках спостерігалися у всіх пацієнтів. Повернення до ізолінії

піднятого або зниженого сегмента *ST*, а також збільшення амплітуди зубців *R* та реверсія зубців *T* від 2–3 днів до 2 тиж свідчили про відновлення функціонального стану оглушених і гостро гібернованих КМЦ. У хворих із позитивною динамікою ЕКГ-змін було також виявлено покращання сегментарної скоротливості міокарда за даними ехоКГ у ділянках, що відповідали відведенням ЕКГ.

Повільна реверсія зубців *T* і поява зубців *r* у зоні трансмурального ІМ через декілька тижнів чи 2–3 міс свідчили про вихід частини КМЦ із стану тривалої гібернації. Підставою для такого твердження були результати ультраструктурного дослідження навколоінфарктних зон, де було виявлено КМЦ із різним ступенем гібернації.

У перші 6–12 год ІМ у зоні реципрокного підвищення сегмента *ST* КМЦ переважно мали ознаки ішемічного ураження та некрозу. Для них характерними були перескорочення міофібрил (рис. 1), виражений набряк мітохондрій, розрив сарколеми і вихід ядра та органел у набряклий інтерстицій (рис. 2). Останні зміни є характерними для ішемічного некрозу. У випадках повторного

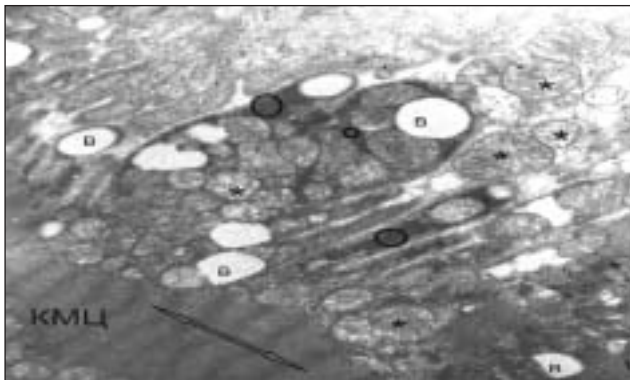


Рис. 1. Фрагмент гібернованого та оглушеного КМЦ з ознаками контрактурних змін (↔). Типове для гібернованого КМЦ скупчення гранул глікогену (o) в субсарколемальному просторі. Вакуолізація саркоплазми (B). Наявність мітохондрій в інтерстиції (*) свідчить про некроз деяких КМЦ. Повторний інфаркт міокарда, 6–12 год захворювання, набряк легень. $\times 6000$

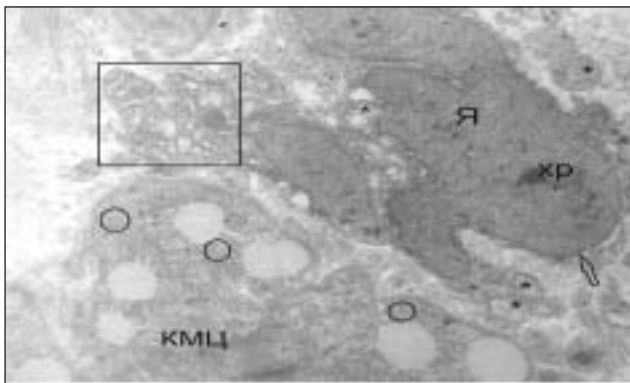


Рис. 2. Поряд із гібернованим КМЦ в інтерстиції знаходиться ядро (Я) з ознаками апоптозу (скупчення гетерохроматину (хр) і розширення навколоядерної (↑) мембрани), фрагмент вакуолізованого комплексу Гольджі (□) та мітохондрій (*), які вийшли із некротично зруйнованого КМЦ в інтерстицій. Значне збільшення кількості гранул глікогену (o) в саркоплазмі КМЦ. Попередній випадок. $\times 8000$

ІМ в деяких структурно досить добре збережених КМЦ виявлено значне скупчення гранул глікогену в саркоплазмі і навколо мітохондрій як прояв тривалої ГМ, характерної для післяінфарктного кардіофіброзу. В подальшому частина гібернованих КМЦ загинула внаслідок апоптозу або вторинного міоцитолізу (рис. 3), а ті клітини, кровопостачання яких відбувалося через шунти і колатералі, могли тривало персистувати серед некротично уражених клітин.

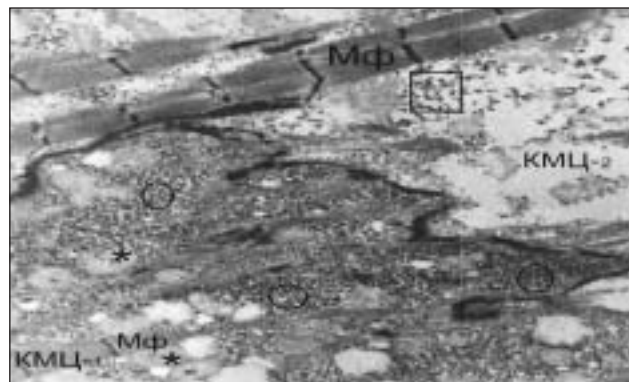


Рис. 3. Фрагмент двох КМЦ з ознаками тривалої ГМ. Нагромадження гранул глікогену (o) в одному з них (КМЦ₁) та залишки глікогену (□) в іншому (КМЦ₂) внаслідок приєднання вторинного цитолізу. Тотальна деструкція мітохондрій (*) та залишки міофібрил (Мф). Повторний ІМ, 1-ша доба, набряк легень. $\times 18\,000$

У наступні 12–36 год захворювання більшість КМЦ у зоні ІМ загинули шляхом коагуляційного некрозу або міоцитолізу, але незначна частина гібернованих КМЦ, переважно в периферичних ділянках некрозу і в епікардіальному шарі, продовжувала зберігати життєздатність. Вони не брали участі в скороченні, тому в них прогресувала редукція міофібрил, зникали мітохондрії, а на їхньому місці з'являлися скупчення гранул глікогену. В розширених каналах ендоплазматичної сітки з'являлися ліпіди. За несприятливого перебігу ІМ об'єм гібернованих КМЦ зменшувався і вони розпадалися на апоптичні тільця, заповнені глікогеном і оточенні сарколемою із потовщеним базальним шаром. Такі зміни спостерігалися і в стінці гострої аневризми серця на 38-му добу гострого ІМ (рис. 4). До відомих ультраструктурних ознак апоптозу гібернованих КМЦ належать локальні здуття ядерної оболонки, а також нерівномірна конденсація ядерного хроматину. Апоптичні КМЦ найчастіше зустрічалися у навколоінфарктних ділянках у разі тривалої і тяжкої серцевої недостатності, а також у зонах післяінфарктного рубця, де за допомогою ехо-КГ визначали акінезію чи дискінезію міокарда.

У навколоінфарктних зонах ознаки помірної (оборотної) оглушеності мали 30–70% КМЦ і лише 5–10% клітин були необоротно оглушеними. Для оглушених КМЦ характерним було перескорочення та перерозтягнення міофібрил і нерівномірне скупчення набряклих мітохондрій між ними (рис. 5). У разі необоротного ураження виникали набряк саркоплазми, а також розриви сарколеми і

вихід ядра, мітохондрій та гранул ліпофусцину в інтерстицій. Внаслідок реперфузії тривало оглушених КМЦ у мітохондріях з'являлися аморфні та щільні включення (рис. 6) як маркер клітинної смерті. Як відомо, щільні депозити зумовлені захопленням мітохондріями іонів Ca^{2+} ,

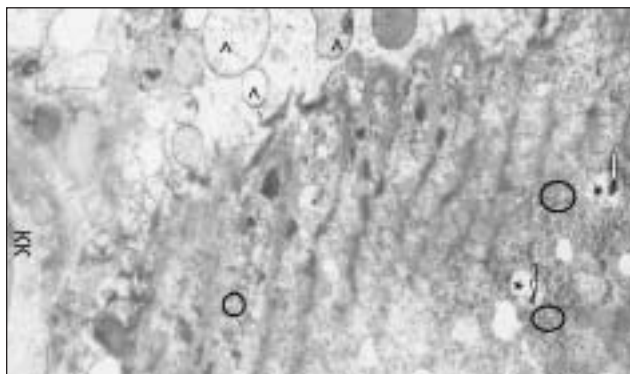


Рис. 4. Фрагмент тривало гібернованого КМЦ і залишки зруйнованого кровоносного капіляра (КК). КМЦ містить велику кількість гранул глікогену (o) і вакуолізовані мітохондрії (*) з щільними депозитами (→). В набряклій інтерстиції – мітохондрії зруйнованого КМЦ і вакуолі (Λ) різного діаметра. Стінка гострої аневризми серця, 38-ма доба гострого ІМ, набряк легень. $\times 6600$



Рис. 5. Ультраструктура гіпертрофованого і оглушеного КМЦ. Зони перескорочення (Φ) і перерозтягнення (Γ) міофібрил. Нерівномірне скупчення ішемічно ушкоджених мітохондрій (*). Ядро КМЦ (Я). Ліпофусцин (Лф). Гострий ІМ, 1-ша доба, кардіогенний шок, повна АВ-блокада. $\times 4000$

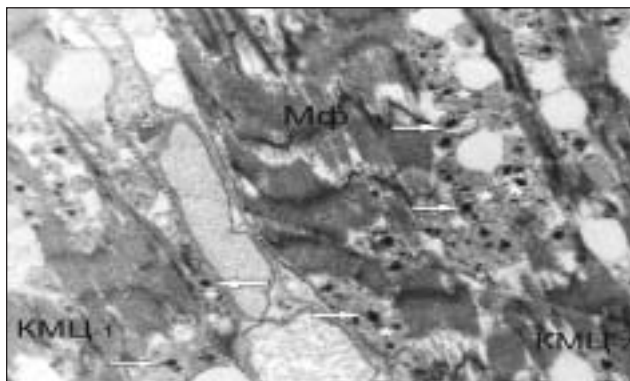


Рис. 6. Фрагмент двох КМЦ з ознаками оглушення і реперфузії. Оглушення виявляється перескороченням міофібрил (Мф) і нерівномірним перерозподілом мітохондрій (*). Для реперфузії характерні численні щільні депозити кальцію в мітохондріях (→). Гострий ІМ, навколоінфарктна зона, 1-ша доба, набряк легень. $\times 14\,000$

який надходить із позаклітинного простору в саркоплазму. Іноді оглушені КМЦ гинули внаслідок прогресування ішемії та виникнення некрозу І-дисків саркомерів (рис. 7), так званого І-дискоїдного некрозу. В саркоплазмі оглушених КМЦ часто були наявні ліпідні краплі. На відміну від апоптозу гібернованих КМЦ, оглушені клітини гинули переважно внаслідок вторинного ішемічного некрозу. У лізисі некротично змінених КМЦ брали участь нейтрофільні лейкоцити та еозинофільні гранулоцити, що виступали доказом наявності асептичних запальних змін у навколоінфарктних зонах, подібно до таких у зоні інфаркту.

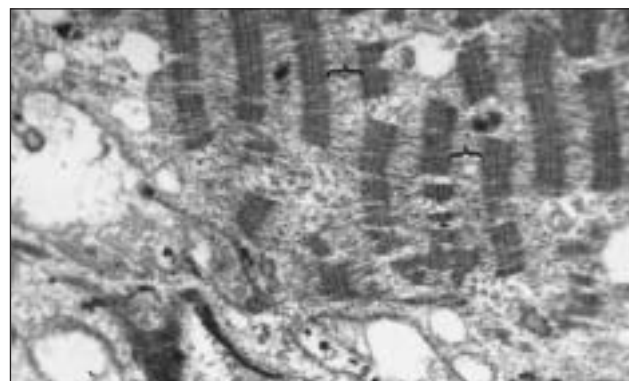


Рис. 7. І-дискоїдний некроз КМЦ на периферії інфаркту. Лізис І-дисків саркомерів (Γ). Гострий ІМ, 18-та доба, фібриляція шлуночків. $\times 16\,000$

В інтактних зонах серця кількість гібернованих КМЦ була значно меншою, ніж у навколоінфарктних ділянках, оглушені клітини зустрічалися ще рідше. Наявність таких ускладнень, як набряк легень і кардіогенний шок, призводили до розвитку гострої ГМ у 30–50% КМЦ. За тривалості гострої серцевої недостатності (набряк легень чи кардіогенний шок) понад 5–6 год частина короткотривало гібернованих КМЦ гинула через приєднання вторинного некрозу, зумовленого набряком саркоплазми і розривом сарколеми. Внаслідок некрозу гостро гібернованих КМЦ гранули глікогену зруйнованих клітин опинялися в інтерстиції (рис. 8).

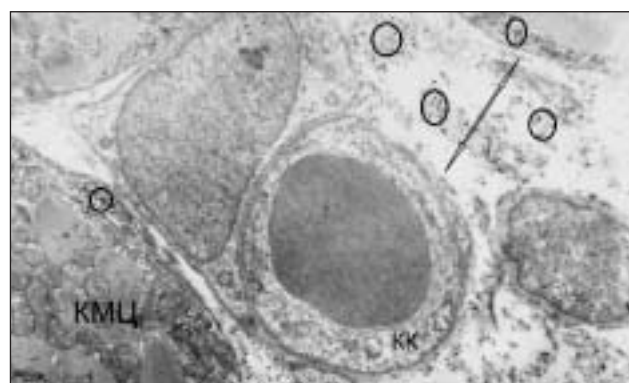


Рис. 8. Ультраструктура міокарда ЛШ у разі повторного ІМ, ускладненого кардіогенним шоком. Загибель гібернованих КМЦ внаслідок виникнення вторинного некрозу. Вихід гранул глікогену (o) в набряклий інтерстицій (↔). Кровоносний капіляр (КК). Гострий ІМ, 1-ша доба. $\times 4000$

У випадках післяінфарктного кардіосклерозу, який за даними ехочКГ супроводжувався гіпокінезією інтактних зон міокарда, кількість хронічно гібернованих КМЦ була значно більшою і досягала 50–60%. Для них були характерними редукція міофібрил, наявність нечисленних дрібних мітохондрій (рис. 9), а також виражений периваскулярний і заміщувачий кардіофіброз (рис. 10). Оглушені КМЦ у цих випадках зустрічалися теж дещо частіше.

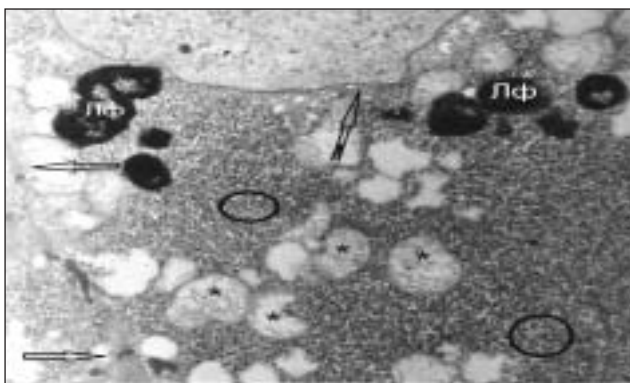


Рис. 9. Класичні зміни в довготривало гібернованому КМЦ. Гранули глікогену (о) займають майже всю площу КМЦ. Тяжкі дегенеративні зміни в мітохондріях (*). Деструкція і тотальний лізис кріст у деяких органелах. Залишки міофібрил (→). Локальне здуття навколоядерної мембрани (↑). Гранули ліпофусцину (Лф). Повторний ІМ, 1-ша доба, набряк легень. $\times 18\,000$

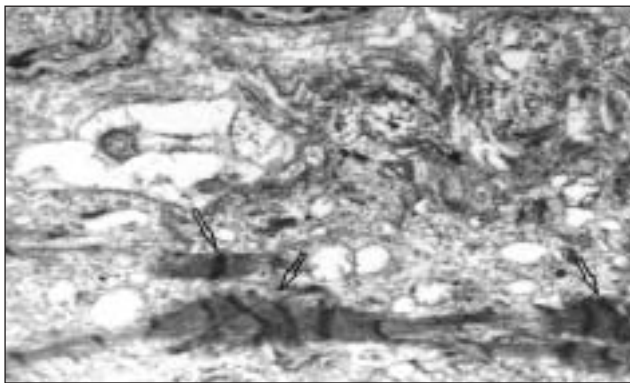


Рис. 10. Електронна мікрофотографія зони некрозу при ІМ. Серед клітинного детриту знаходяться декілька фрагментів зруйнованих міофібрил (←). Повторний ІМ, 18-та доба, фібриляція шлуночків, післяінфарктний кардіосклероз. $\times 5000$

Висновки

Гострий ІМ призводить до ГМ значної частини КМЦ у навколоінфарктних та інтактних зонах ЛШ впродовж гострого періоду захворювання, в той час як некроз та оглушеність виникають у КМЦ, які локалізуються в зоні інфаркту. Резерв скоротливості є переважно в гібернованих клітинах без ознак тяжкої вуглеводно-жирової дистрофії. Оглушені КМЦ часто трансформуються в гіберновані клітини. Гібернація КМЦ передуює їхньому апоптозу. Під час співставлення результатів ЕКГ і двовірної ехо-КГ з ультраструктурними змінами в міокарді можна констатувати, що гіпокінезія здебільшого свідчить про гібернацію та оглушеність міокарда, ніж про його некроз.

Для некрозу і необоротно оглушеного міокарда більше характерні акінезія і дискінезія КМЦ.

Список літератури

1. Долженко М.Н. Проведение стресс-эхокардиографии с добутином у пациентов с ишемической болезнью сердца 1. Выявление ишемии миокарда // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 7–8. – С. 83–87.
2. Лутай М. Систоліческая дисфункція левого желудочка у больных с ИБС. Клиническое значение гибернированного миокарда // Doctor. – 2001. – № 4. – С. 30–34.
3. Пархоменко О.М., Довженко М.М., Іркін О.І. та ін. Выявления життєздатного міокарда у хворих із гострим інфарктом міокарда за даними стрес-ехокардіографії з добутином // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 2. – С. 6–8.
4. Arai A.E., Patenly G.A., Anselone C.G., Bristow J. and Bristow J.D. Active downregulation of myocardial energy requirements during prolonged moderate ischemia in swine // Circ Res. – 1991. – V. 69. – P. 1458–1469.
5. Gerd Heusch, Rainer Schulz. Features of short-term myocardial hibernation // Molecular and Cellular Biochemistry. – 1998. – V. 186. – P. 185–193.
6. Gerd Heusch, Rainer Schulz, and Shahbudin H. Rahimtoola. Myocardial hibernation: a delicate Balance // Am. J. Physiol. – 2005. – March 1. – V. 3, № 288. – P. H984–H999.
7. Gerd Heusch and Rainer Schulz. Characterization on hibernating and stunned myocardium // Eur. Heart J. – 1997. – V. 18 (Suppl. D). – P. D102–110.
8. James T.N. The variable morphological coexistence of apoptosis and necrosis in human myocardial infarction: significance for understanding its pathogenesis, clinical course, diagnosis and prognosis // Coronar Artery Dis. – 1998. – V. 9. – P. 291–307.
9. Kiyak J., Tshngryan G. and Zhukovsky Ya. Myocardial hibernation as a cause of heart failure in acute myocardial infarction // Monduzzi Editor. – International Proceedings Division Editorial Secretariat. – 2002. – P. 147–50.
10. Merhino M.V.S., Keogh B.E., Costa D.C., Lammerstma A.A. et al. Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction. New insights from the measurements of absolute myocardial blood flow and glucose utilization // Circulation. – 1996. – V. 93. – P. 734–744.
11. Jean-Louis J. Vanoverschelde and Jacques A. Melin. The Pathophysiology of Myocardial Hibernation. Current Controversies and Future Directions // Progress in Cardiovascular diseases. – 2001. – V. 43, N 5. – March/April. – P. 387–398.
12. Kloner R.A., Bolli R., Marban E., Reinlib L., Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hiberna-

- tion, and preconditioning: an NHLBI workshop // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 1848–1867.
13. Opie L.H. The new ischemic syndromes and endogenous cardiac cytoprotection: what is the present and future meaning for the clinician? // Medicographia. – 1999. – Vol. 21, № 2. – P. 149–155.
14. Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium // American heart journal. – 1989. – V. 117. – P. 211–221.
15. Schulz R., Heusch G. Hibernating myocardium // Physiological Reviews. – 1998. – October 1. – V. 4, № 78. – P. 1055–1085.
16. Schwarz E.R., Reffelmann Th., Schoendube F. et al. Hypoxic hypoperfusion fails to induce myocardial hibernation in anesthetized swine // J. Cardiovasc. Pharmacol Therapeut. – 1999. – V. 4. – P. 1–13.

Гибернация миокарда при остром инфаркте: клинко-функциональные проявления и ультраструктурные изменения

Ю.Г. Кияк, Г.В. Чнгрян

РЕЗЮМЕ. На основании результатов электронно-микроскопического исследования экспресс-некропатов различных зон сердца установлено, что острый инфаркт миокарда приводит к гибернации значительного количества кардиомиоцитов в перинфарктных и интактных участках левого желудочка и в значительно меньшей мере – в зоне некроза. Проанализированы ультраструктурные изменения, характерные для кратковременной и длительной гибернации, а также оглушенности кардиомиоцитов. Установлены причины и механизмы апоптоза и некроза миофибрилл. Выявлено, что гибернация кардиомиоцитов опережает их оглушенность и послеинфарктное ремоделирование миокарда. Впервые проведено сопоставление показателей функционального исследования сердца (электрокардиография, эхокардиография) и изменений кардиомиоцитов на ультраструктурном уровне. Установлено, что отек легких и кардиогенный шок являются причиной острой гибернации кардиомиоцитов. Установлены сроки, на протяжении которых возникает гибернация кардиомиоцитов и когда этот процесс станет необратимым.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, гибернация кардиомиоцитов, функциональные нарушения, ультраструктурные изменения.

Myocardial hibernation in acute myocardial infarction: clinical-functional manifestations and ultrastructural changes

Y.G. Kyyak, G.V. Tshngryan

SUMMARY. According to authors' electron-microscopic data on heart tissue examination obtained by express-necropsy, acute myocardial infarction causes more marked cardiomyocyte hibernation in peri infarction and intact areas of left ventricle and less marked hibernation in the necrotic area. Analyzed were the ultrastructural changes, characteristic for short- and long-term hibernation, as well as stunning of the cardiomyocytes. The causes and mechanisms of myofibrillar apoptosis and necrosis were established. It has been found that hibernation of cardiomyocytes outstrips their stunning and post-infarction myocardial remodeling. Comparison was first made of indices of heart functional examination (ECG, echocardiography) and changes occurring in cardiomyocytes at the ultrastructural level. It has been found that pulmonary edema and cardiogenic shock cause acute hibernation of the cardiomyocytes. The authors managed to determine the terms during which the hibernation of cardiomyocytes appears and when this process will become irreversible.

Key words: acute myocardial infarction, cardiomyocyte hibernation, functional disturbances, ultrastructural change.

Адреса для листування:

Юліан Григорович Кияк

Національний медичний університет ім. Данила Галицького

кафедра сімейної медицини ФПДО

79059, м. Львів, вул. Миколайчика, 9

УДК 616.12-009.72+612.-008.318]-053.9

Морфофункціональні зміни лівого передсердя у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця і частою передсердною екстрасистолією

О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська, Л.А. Бодрецька, Г.П. Федько, М.П. Калмиков

Державна установа «Інститут геронтології АМН України», Київ

РЕЗЮМЕ

На підставі результатів досліджень (клінічне обстеження, ехоКГ, ЕКГ високого розрішення (ВР), холтеровське моніторування, аналіз варіабельності серцевого ритму), проведених у 160 хворих похилого віку (60–74 роки) з ІХС, у співставленні з даними у практично здорових осіб аналогічного віку було виділено низку показників, які можуть бути розцінені як предиктори порушення серцевого ритму. Проведено математичний аналіз, який дозволив включити до цієї групи такі показники: підвищення амплітуди зубця Р, наявність пізніх потенціалів передсердь за даними ЕКГ ВР, збільшення об'єму лівого передсердя (ЛП), зниження функціональних можливостей ЛП та його фракції викиду, ішемію міокарда.

Ключові слова:

часта суправентрикулярна екстрасистолія, похилий вік, ішемічна хвороба серця.

Дані численних епідеміологічних, клінічних і патологоанатомічних досліджень свідчать про те, що порушення ритму серцевої діяльності, особливо в осіб старшого віку, здебільшого тісно пов'язано з наявністю ішемічної хвороби серця (ІХС) [1–4]. Це пояснюється тим, що життєздатність клітин міокарда значною мірою залежить від стану коронарного кровотоку. Саме тому порушення адекватного коронарного кровотоку має виражений вплив на електрофізіологію, метаболізм і структурну цілісність міокардіальних клітин. З цієї ж причини патогенетичні чинники, що беруть участь у формуванні синдрому ішемії (атеросклеротичне ураження коронарних артерій, локальні аутоімунні і запальні реакції, активація внутрішньосудинного тромбогенезу, порушення властивостей реології крові, ендотеліальна дисфункція, ацидоз, підвищення позаклітинного рівня іонів калію і внутріклітинного рівня іонів кальцію, виснаження внутріклітинних запасів енергії, накопичення катехоламінів і

різних медіаторів тощо) можна розглядати як передумови до зміни електрофізіологічних властивостей міокардіальних клітин [6, 7, 15].

Дія зазначених чинників призводить до порушення в кардіоміоцитах мембранного потенціалу спокою зі зміною рефрактерності й порогу збудливості, порушення процесів де- і реполяризації, зміни тривалості потенціалу дії, що ініціюють ектопічну активність тригера або аномальне функціонування окремих ділянок міокарда, і тим самим – до формування функціонального електрофізіологічного субстрату осередкових зрушень [3, 8, 16, 20]. Виникнення у хворих з коронарною недостатністю морфологічних змін склеротичного й дистрофічного характеру в кардіоміоцитах разом із зазначеними вище порушеннями є джерелом формування вогнищевих уражень і розвитку негомогенності міокарда та ектопічної активності.

У пацієнтів старших вікових груп з ІХС до формування осередкових порушень слід також віднести вікові

зміни, серед яких можна виділити: апоптоз і некроз кардіоміоцитів із заміщенням їх сполучною тканиною, компенсаторне збільшення розмірів (гіпертрофія) життєздатних кардіоміоцитів з порушенням фрагментації ядер і реплікації клітин, зниження активності міофібрилярної АТФ-ази і синтезу білків за підвищення швидкості акумуляції кальцію саркоплазматичним ретикуломом, збільшення кількості інтерстиціального колагену і порушення еластичних властивостей волокон, які приводять до відносної гіпоксії і функціональної гетерогенності міокарда, що навіть за відсутності ІХС може створити потенційний аритмогенний субстрат в осіб похилого та старечого віку [1, 5, 18]. Враховуючи вищевикладене, вивчення чинників, що призводять до розвитку надшлункових порушень серцевого ритму, стає важливим для визначення механізмів розвитку та підтримання цих аритмій у хворих похилого віку з ІХС.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 160 хворих у віці 60–74 років. З них:

- 80 хворих зі стабільною стенокардією II–III функціонального класу (ФК) без порушень серцевого ритму і без ознак серцевої недостатності. Давність захворювання в середньому в групі складала 12,5 року. Діагноз було встановлено згідно з критеріями ВООЗ, на підставі даних анамнезу, добового моніторування ЕКГ і тестів навантажень (ВЕМ, проби з дипіридамолом або ЧСЕС);
- 40 пацієнтів з ІХС із стабільною стенокардією II–III ФК і частою передсердною екстрасистолією (за даними холтерівського моніторування частота суправентрикулярних екстрасистол складала в середньому 2315 за добу);
- 40 практично здорових людей похилого віку (контрольна група).

З обстеження виключали осіб із супутньою патологією, яка могла б вплинути на результати дослідження. Обстежені перебувають на тривалому спостереженні в Інституті геронтології АМН України.

Усім хворим проводили ехокардіографію в одно-, дво- та тривимірному та імпульсно-хвильовому доплерівському режимі на апараті «Sonoline Versa Pro» фірми «Siemens» (Німеччина) за стандартною методикою з використанням датчика 3,5 МГц. Дослідження здійснювали в положенні пацієнта лежачи на лівому боці під час спокійного дихання. Всі вимірювання проводили як мінімум у 3 серцевих циклах з подальшим усередненням даних.

Вивчено наступні показники: кінцево-сistolічний і кінцево-діастолічний розмір і об'єм лівого шлуночка (КСР, КДР, КСО, КДО), товщина міжшлуночкової перегородки (МШП), задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ) в діастолу. Величини КСО, КДО, ударного об'єму (УО), маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) розраховували за формулою L. Teicholtz. Визначали

також фракцію викиду (ФВ) ЛШ, швидкість циркулярного скорочення волокон міокарда (Vcf), передньозадній розмір ЛП у парастернальній позиції, поперечний і верхньонижній розмір ЛП у верхівковій чотирикамерній позиції при максимальному наповненні ЛП (перед початком діастолі ЛШ, що відповідає кінцю зубця Т на ЕКГ), а також перед (висхідний відділ зубця Р ЕКГ) і в кінці систолі ЛП (рівень зубця R на ЕКГ). Усі вимірювання проводили під контролем ЕКГ, що записувалася синхронно. На підставі цих вимірювань розраховували максимальний (Vmax), передсistolічний (Vos) і мінімальний (Vmin) об'єм ЛП за формулою еліпсоїда:

$$V = \frac{4\pi}{3} \times \frac{D1}{2} \times \frac{D2}{2} \times \frac{D3}{2},$$

де V – об'єм ЛП; D1, D2, D3 – передньозадній, поперечний і верхньонижній розміри ЛП відповідно.

Розраховували УО ЛП і ФВ ЛП. Для оцінки функції діастолі серця вивчали показники трансмітрального кровотоку (ТМК): максимальну швидкість і тривалість раннього (Е) і пізнього передсердного (А) наповнення ЛШ, їхнє співвідношення (Е/А), а також час ізвольо-мічного розслаблення ЛШ (IVRT).

Усім хворим проводили холтерівське моніторування ЕКГ на апараті «Кардіотехніка-4000» фірми «Інкарт» (Росія). Визначали кількість екстрасистол і епізодів ішемії за добу, а також їхню взаємозалежність.

Дані оброблено методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми «EXCEL». Розраховано середні величини показників, їхнє середньоквадратичне відхилення, помилку середніх величин та їхню достовірність відповідно до критеріїв Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено, що розміри ЛП значно відрізнялися у пацієнтів з ІХС, ускладненою частою суправентрикулярною екстрасистолією (СЕ). Передньозадній розмір ЛП був достовірно більший у хворих з частою СЕ, ніж у пацієнтів з ІХС без порушень ритму ($p < 0,05$), а також при порівнянні з показниками у практично здорових людей похилого віку ($p < 0,05$). Верхньонижній та медіально-латеральний розміри ЛП також були достовірно більшими у хворих з частою СЕ, ніж у пацієнтів з ІХС без порушень ритму та практично здорових людей ($p < 0,05$). В обстежених з частою СЕ в порівнянні з пацієнтами з ІХС без порушень ритму та здоровими відзначено достовірне збільшення максимального об'єму ЛП ($p < 0,001$), тобто ознаки об'ємного перевантаження ЛП. Збільшення розмірів ЛП у пацієнтів з ІХС і частою СЕ поєднувалось зі зниженням його скоротливої здатності. Так, УО ЛП склав $8,89 \pm 0,5$ проти $11,8 \pm 0,4$ у пацієнтів з ІХС без порушень ритму та $10,8 \pm 0,06$ у практично здорових людей ($p < 0,05$), а ФВ ЛП – $27,2 \pm 0,1\%$ проти $36,3 \pm 0,1\%$ і $38,2 \pm 0,02\%$ відповідно ($p < 0,05$ для порівняння з ІХС без

порушень ритму; $p < 0,001$ для порівняння зі здоровими людьми). Ці дані свідчать про те, що збільшення розмірів ЛП, обумовлене його перевантаженням у пацієнтів з ІХС, ускладненою частою СЕ, супроводжується зниженням його функціональних можливостей. У обстежених з частою СЕ, в порівнянні із пацентами з ІХС без порушень ритму та здоровими людьми, відзначено достовірне збільшення максимального об'єму ЛП ($p < 0,001$), тобто виявлено ознаки об'ємного перевантаження ЛП (табл. 1).

Це узгоджується з даними літератури про те, що збільшення розмірів ЛП свідчить про перерозтягнення передсердя, зміни його структури й конфігурації волокон, є передумовою розвитку надлишкових склеротичних процесів у міокарді передсердь, що у свою чергу формує морфологічний субстрат для порушень ритму [1, 5, 13, 19].

На нашу думку, об'ємне перевантаження ЛП може бути наслідком підвищення тиску наповнення ЛШ через порушення центральної геодинаміки, структурних змін ЛШ, наявності більше вираженої, ніж у пацієнтів з ІХС без порушень ритму, діастолічної дисфункції ЛШ. На користь цього припущення свідчить зміна морфофункціональних характеристик ЛШ у групах з частою СЕ в порівнянні з показником у пацієнтів з ІХС та практично здорових людей такого самого віку (табл. 2).

Було також виявлено потовщення ЗСЛШ ($p < 0,05$) та МШП ($p < 0,05$), що в поєднанні зі збільшенням КДР ($p < 0,05$) призводить до збільшення ММЛШ ($p < 0,05$).

Усі ці дані свідчать про наявність у хворих з частою СЕ ознак гіпертрофії ЛШ, що погіршує його здатність до розслаблення.

У хворих з частою СЕ було виявлено також ознаки зниження скоротливої здатності ЛШ, такі, як достовірне зниження ФВ, Vcf та DS ($p < 0,05$) у порівнянні з показ-

никами у пацієнтів з ІХС без порушень ритму та практично здорових людей. Виявлені зміни дозволяють говорити про те, що у хворих із частою СЕ більшою мірою змінений морфофункціональний стан не тільки передсердь, але й шлуночків (див. табл. 2).

В обстежених із СЕ виявлено також достовірне збільшення розмірів правого шлуночка ($p < 0,05$) у порівнянні з показником як у пацієнтів з ІХС без порушень ритму, так і у здорових людей похилого віку. Наявність в обстежених змін у правих відділах серця, за відсутності ознак патології клапанів у поєднанні зі зниженою скоротливою здатністю ЛШ, може бути свідченням існування серцевої недостатності, що обумовлена порушенням систолічної та діастолічної функцій ЛШ (табл. 3). Також у цієї групи хворих спостерігаються зменшення швидкості хвилі Е ($p < 0,05$) та незмінна швидкість хвилі А в порівнянні з показниками у хворих без порушень ритму. Це призводить до достовірного зниження показника Е/А, що становить $0,72 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками у групі практично здорових людей похилого віку та пацієнтів з ІХС без порушень ритму. Такі зміни трансмітрального кровотоку говорять про прогресування ураження серця зі зниженням піддатливості ЛШ і розвитком діастолічної дисфункції за типом погіршення розслаблення ЛШ [11, 14, 21]. Аналіз проведених досліджень показав, що порушення діастолічних властивостей шлуночка у пацієнтів з ІХС з частою СЕ достовірно корелює з гіпертрофією міокарда ЛШ. В умовах погіршення діастолічної функції ЛШ, зниження його релаксації важлива роль належить кінцевій діастолі, тобто систолі ЛП, підсилення якої має в наповненні ЛШ більш велике значення, ніж у разі нормальної діастолічної функції серця. Про це може свідчити достовірне подовження

Таблиця 1

ЕхоКГ показники, що характеризують анатомо-функціональний стан ЛП у пацієнтів з ІХС, ускладненою частою СЕ

Показник, одиниця виміру	Група обстежених		
	Практично здорові люди похилого віку (n=40)	Пацієнти з ІХС без порушення серцевого ритму (n=80)	Пацієнти з ІХС, ускладненою частою СЕ (n=40)
ЛП, см (передньозадній розмір)	$3,76 \pm 0,03$	$3,81 \pm 0,04^*$	$4,12 \pm 0,10^{**\#}$
ЛП, см (верхньонижній розмір)	$5,55 \pm 0,04$	$5,71 \pm 0,05^*$	$5,96 \pm 0,10^{**\#}$
ЛП, см (медіально-латеральний розмір)	$3,41 \pm 0,05$	$3,63 \pm 0,05^*$	$3,87 \pm 0,09^*$
Індекс сферичності ЛП	$1,68 \pm 0,01$	$1,57 \pm 0,02^*$	$1,55 \pm 0,12^*$
Об'єм ЛП максимальний, мл	$34,5 \pm 1,08$	$38,1 \pm 1,3^*$	$71,9 \pm 3,8^{**\#}$
Об'єм ЛП перед систолою ЛП, мл	$27,4 \pm 0,50$	$33,5 \pm 1,2^*$	$42,6 \pm 1,5^{**\#}$
Об'єм ЛП мінімальний, мл	$16,2 \pm 0,02$	$21,3 \pm 0,7^*$	$28,6 \pm 1,5^{**\#}$
УО ЛП, мл	$10,8 \pm 0,06$	$11,8 \pm 0,4$	$8,89 \pm 0,5^{**\#}$
ФВ ЛП, %	$38,2 \pm 0,02$	$36,3 \pm 0,1^*$	$27,2 \pm 0,1^{**\#}$

Примітки. Тут і в табл. 2: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ при порівнянні з групою практично здорових людей похилого віку; # – $p < 0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів з ІХС.

тривалості хвилі А у пацієнтів з ІХС з частою СЕ в порівнянні з показниками у пацієнтів з ІХС без порушень ритму ($p<0,05$) та практично здорових людей ($p<0,005$), адже цей показник відображає тривалість механічної систоли передсердь (див. табл. 3).

При аналізі внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурних особливостей лівих відділів серця у обстежених виявлено достовірні відмінності. У пацієнтів з ІХС і частою СЕ відзначено збільшення розмірів ЛП, ЛШ, ПШ, ознаки гіпертрофії міокарда ЛШ. У пацієнтів з ІХС, ускладненою частою СЕ, виявлено збільшення розмірів ЛП в усіх позиціях, що поєднується зі знижен-

ням скоротливої здатності ЛП, а також зміни діастолічної функції ЛШ, що має характер погіршення розслаблення ЛШ.

Як ми вже зазначали, ІХС є одним з основних захворювань, що призводять до розвитку порушень серцевого ритму. Це насамперед обумовлено зміною структури й функції кардіоміоцитів внаслідок хронічної або гострої гіпоксії, що супроводжує перебіг ІХС. Із цих позицій порушення ритму серцевої діяльності можна розцінювати як варіант клінічного прояву ІХС. Враховуючи це, має існувати певний зв'язок між станом коронарного кровотоку та ішемічними проявами, з одного боку, й харак-

Таблиця 2

Показники центральної гемодинаміки за даними ехоКГ у пацієнтів з ІХС, ускладненою частою СЕ

Показник, одиниця виміру	Група обстежених		
	Практично здорові люди похилого віку (n=40)	Хворі на ІХС без порушення серцевого ритму (n=80)	Пацієнти з ІХС, ускладненою частою СЕ (n=40)
КСР, см	3,20±0,01	3,40±0,10*	3,74±0,10**
КДР, см	5,07±0,03	4,91±0,10	5,37±0,10**
КСО, мл	41,1±0,40	48,1±1,25*	62,5±2,3**
КДО, мл	118,2±1,5	112,5±2,1	135,8±3,1**
УО, мл	74,6±1,7	66,1±1,3*	73,3±1,1 [#]
ФВ, %	65,2±0,5	58,2±0,7*	54,2±1,2***
ΔS, %	38,1±0,4	35,3±1,2*	29,0±1,2 [#]
Vcf, c ⁻¹	0,99±0,02	0,84±0,02*	0,80±0,039*
МШП, см	0,98±0,02	1,03±0,01*	1,14±0,03 [#]
ЗСЛШ, см	0,93±0,01	1,01±0,01*	1,05±0,03*
ММЛШ, г	131,1±2,5	146,2±4,6*	172,0±4,7 [#]
Стінка ПШ, см	0,34±0,03	0,42±0,01	0,42±0,01
Розмір ПШ, см	2,76±0,03	2,84±0,03*	3,15±0,05**
Середньосистолічний тиск у легеневій артерії, мм рт. ст.	12,5±0,10	15,3±0,11	25,3±0,15*

Таблиця 3

Показники діастолічної функції ЛШ за даними ехоКГ у пацієнтів з ІХС, ускладненою частою СЕ

Показник, одиниця виміру	Група обстежених		
	Практично здорові люди похилого віку (n=40)	Пацієнти з ІХС без порушення серцевого ритму (n=80)	Пацієнти з ІХС, ускладненою частою СЕ (n=40)
ПІР, мс	102,2±2,03	114,1±1,92*	121,5±4,8*
ЧРПШ, мс	167,8±4,02	206,2±6,10*	210,1±8,1*
Тривалість хвилі А, мс	124,4±1,56	139,8±1,75*	140,7±2,5*
Швидкість хвилі Е, м/с	0,59±0,01	0,61±0,02	0,47±0,05 [#]
Швидкість хвилі А, м/с	0,63±0,01	0,74±0,02*	0,65±0,03 [#]
Е/А	0,96±0,03	0,83±0,03*	0,72±0,02*

Примітки. * – $p<0,05$ при порівнянні з групою практично здорових людей похилого віку; # – $p<0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів з ІХС.

тером порушень ритму – з іншого. Аналіз даних добового моніторування ЕКГ у хворих з різним, з погляду наявності й характеру аритмій, перебігом ІХС підтверджує існування такого зв'язку. Як видно з табл. 4, частота епізодів минущої ішемії, їхній розподіл за тривалістю й характером мають особливості в групах хворих з порушеннями ритму й у пацієнтів з ІХС без аритмії.

Так, частота епізодів ішемії в денний час у групі хворих з частою СЕ вище в усіх підпунктах, ніж у хворих без аритмії, при цьому достовірність різниці складає $p < 0,001$. Це є підтвердженням того, що виникнення аритмії в цій групі хворих, безперечно, пов'язано з більшим ураженням міокарда, ніж у хворих без порушень ритму.

На сьогодні встановлено, що зміни вегетативної регуляції мають значення для виникнення порушень ритму, в т.ч. і для СЕ. Так, М.С. Кушаковський та співавтори відзначають, що у виникненні СЕ значну роль відіграють порушення вегетативного балансу, такі, як гіперсимпатикотонія, гіпосимпатикотонія та гіперваготонія [1]. Підтвердженням цього може бути поширеність СЕ серед хворих з неврозом, вегетативною дистонією, діенцефальними порушеннями. Необхідно підкреслити, що ці чинники є домінуючими у людей молодого та середнього віку. В похилому та старечому віці у пацієнтів з ІХС етіологія СЕ має зв'язок з ішемічними змінами міокарда передсердь, об'ємним перевантаженням передсердь у разі систолічної та діастолічної дисфункції шлуночків.

Враховуючи вищевикладене, становить інтерес вивчення вегетативного балансу у пацієнтів старших вікових груп з ІХС. Так, при аналізі часових показників

BCP за денний і нічний періоди (табл. 5) у пацієнтів з ІХС і частою СЕ було виявлено зниження RMSSD ($p < 0,05$) у денний період та pNN50 ($p < 0,05$) протягом усієї доби. Показник SDANN був достовірно меншим у хворих із СЕ в нічний час, удень він також мав тенденцію до зниження. SDNN-і та достовірно не відрізнявся в обстежених хворих. Значний інтерес складає аналіз циркадних індексів. Так, на відміну від пацієнтів з ІХС без порушень ритму, у хворих з частою СЕ відзначається достовірне зменшення циркадного індексу RR, SDNN-і, RMSSD та pNN50 ($p < 0,05$) і достовірне підвищення циркадного індексу SDANN ($p < 0,05$) (див. табл. 5).

Спектральні показники варіабельності серцевого ритму (BCP) у пацієнтів з ІХС, ускладненою частою СЕ, мали подібні зміни. Так, у них було виявлено достовірне зменшення VLF та HF ($p < 0,05$) у денний час, достовірне збільшення VLF ($p < 0,05$) та достовірне зменшення HF ($p < 0,05$) – у нічний. LF було достовірно більше ($p < 0,05$) у хворих з частою СЕ вдень, уночі цей показник був також більшим в групі хворих з аритмією, але різниця була недостовірною. Співвідношення LF/HF було значно більшим у хворих з частою СЕ – $5,0 \pm 0,35$ проти $1,70 \pm 0,09$ у денний час та $3,72 \pm 0,31$ проти $1,94 \pm 0,12$ – у нічний, що говорить про ознаки гіперсимпатикотонії у хворих з порушеннями ритму. Циркадні індекси спектральних показників BCP також мали значні відмінності. Так, циркадний індекс VLF, LF та HF був достовірно нижчим, ніж у хворих без порушень ритму, а циркадний індекс LF/HF – достовірно вищим. Такі зміни BCP свідчать про зниження парасимпатичних впливів на серцевий ритм, відносно гіперсимпатикотонію на тлі загального зниження BCP. Ці зміни є характерними для органічних захво-

Таблиця 4

Показники добового моніторування ЕКГ у пацієнтів похилого віку з ІХС без порушень ритму та з частою СЕ

Тривалість епізодів ішемії	Пацієнти з ІХС без порушення серцевого ритму (n=80)	Пацієнти з ІХС, ускладненою частою СЕ (n=40)
Кількість епізодів ішемії міокарда (день)		
1 хв	$11,2 \pm 1,7$	$26,96 \pm 9,30^{**}$
3 хв	$4,4 \pm 0,7$	$12,62 \pm 4,56^{**}$
5 хв	$2,6 \pm 0,4$	$8,17 \pm 2,06^{**}$
10 хв	$1,1 \pm 0,2$	$4,24 \pm 0,62^{**}$
Кількість епізодів ішемії міокарда (ніч)		
1 хв	$6,2 \pm 1,1$	$13,48 \pm 2,09^{**}$
3 хв	$2,8 \pm 0,5$	$6,66 \pm 0,52^{**}$
5 хв	$1,72 \pm 0,33$	$4,41 \pm 0,67^{**}$
10 хв	$0,92 \pm 0,18$	$2,27 \pm 0,87^{*}$
Усього за добу		
Хвилин ішемії	$27,06 \pm 0,31$	$249,62 \pm 30,8^{**}$

Примітки: ** – $p < 0,001$ при порівнянні з пацієнтами з ІХС без порушень ритму; * – $p < 0,05$ при порівнянні з пацієнтами з ІХС без порушень ритму.

рювань серцево-судинної системи, що підтверджують дані літератури [1, 9, 12, 17].

Отже, у пацієнтів з ІХС, ускладненою частою СЕ, виявлено зменшення часових і спектральних показників ВСР, що свідчить про порушенні у цих хворих нейровегетативної регуляції хроноінотропної функції серця. Реєстрація ознак гіперсимпатикотонії на тлі загального зниження ВСР та зниження парасимпатичних впливів на ритм серця є ознакою вегетативної дисфункції і може поряд з іншими факторами спричиняти виникнення та підтримання частой СЕ. Цей висновок підтверджується результатами проведених нами раніше досліджень, в яких було показано зв'язок між змінами вегетативної регуляції, розвитком порушень серцевого ритму та підвищенням активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи у пацієнтів з ІХС після перенесеного інфаркту міокарда [1].

На сьогодні проведено дослідження, що підтверджують значення параметрів ЕКГ ВР, таких, як тривалість FDP та

D5 і амплітуду RMS-20, для прогнозування розвитку пароксизмів ФП у разі ІХС, гіпертонічної хвороби, кардіоміопатії, ревматизму тощо. Однак у літературі немає робіт, присвячених вивченню ЕКГ ВР у пацієнтів з ІХС, ускладненою частою СЕ. Можливо, це пов'язано з недооцінкою ролі СЕ як у прогресуванні захворювання і розвитку ускладнень, так і в оцінці важкості перебігу ІХС. Тому спроба вивчення особливостей проведення імпульсу по міокарду передсердь у пацієнтів похилого віку з ІХС, ускладненою частою СЕ, є однією з першочергових.

Так, у дослідженні було виявлено достовірні зміни показників ЕКГ ВР (табл. 6) у пацієнтів з ІХС без порушень ритму та з частою СЕ. У хворих з частою СЕ було виявлено достовірно довший D5 ($p<0,05$) порівняно з показником у хворих без порушень ритму ($p<0,05$) та практично здорових людей похилого віку ($p<0,001$). При цьому тривалість DP та FDP достовірно не відрізнялась між пацієнтами з ІХС, але була достовірно більшою, ніж у практично здорових людей похилого віку.

Таблиця 5

Показники ВСР у пацієнтів з ІХС, ускладненою частою СЕ, в порівнянні з показниками у пацієнтів з ІХС без порушень серцевого ритму

Показник, одиниця виміру	Пацієнти з ІХС без порушення серцевого ритму (n=80)			Пацієнти з ІХС, ускладненою частою СЕ (n=40)		
	День	Ніч	Циркадний індекс	День	Ніч	Циркадний індекс
Статистичні показники						
RR, мс	837±18	930±18	0,90±0,02	717±21	821±42	0,87±0,02*
SDNN-i, мс	37,3±1,4	42,1±1,8	0,91±0,05	30,3±5,1	43,6±2,5	0,70±0,03*
SDANN мс	89,5±3,7	102,5±6,2	0,97±0,11	79,8±8,5	65,4±4,8*	1,21±0,09*
RMSSD, мс	22,6±1,2	25,1±1,4	0,93±0,07	16,1±2,7*	21,6±3,1	0,73±0,05*
pNN50, %	3,7±0,6	4,8±0,8	1,16±0,28	2,8±0,3*	3,3±0,5*	0,89±0,28*
Спектральні показники						
VLF, мс ²	847±64	1190±110	0,80±0,09	517,5±11,1*	1462±67*	0,37±0,11*
LF, мс ²	340±33	512±66	0,84±0,14	444,5±14,2*	564±47	0,68±0,09*
HF, мс ²	213±20	271±21	0,93±0,16	80±32*	152±48*	0,53±0,11*
LF/HF	1,70±0,09	1,94±0,12	0,94±0,11	5,0±0,35*	3,72±0,31*	1,46±0,11*

Примітка: * – $p<0,05$ при порівнянні з показниками у пацієнтів з ІХС без порушень ритму.

Таблиця 6

Результати ЕКГ ВР у пацієнтів похилого віку з ІХС, ускладненою частою СЕ

Показник, одиниця виміру	Практично здорові люди похилого віку (n=40)	Пацієнти з ІХС без порушення серцевого ритму (n=80)	Пацієнти з ІХС, ускладненою частою СЕ (n=40)
DP, мс	111±1,49	116±1,25*	119±2,49*
FDP, мс	116±1,79	122±1,57*	121±4,31*
RMS-20, мкВ	2,13±0,13	1,33±0,25*	2,84±0,32 [#]
D5, мс	23±1,23	29±1,29*	36±2,95* [#]
Частота ППП, %	16	31*	69* [#]

Примітка: * – $p<0,05$ при порівнянні з групою практично здорових людей похилого віку; [#] – $p<0,05$ при порівнянні з групою пацієнтів з ІХС без порушень ритму.

Пізні потенціали передсердь (ППП) у пацієнтів з частою СЕ були зареєстровані в 69% випадків. Як видно з табл. 6, у хворих з частою СЕ значну роль у генезі ППП відіграє D5. Значна тривалість низькоамплітудних сигналів у кінці зубця P є ознакою десинхронізації електричних процесів у міокарді передсердь і свідчить про існування в них зон автоматичної фокусної активності. Отже, за допомогою методу ЕКГ ВР можливе виявлення маркерів аритмогенного субстрату таких надшлуночкових порушень ритму, як ФП та суправентрикулярна тахікардія, предиктором яких є часта СЕ [4, 5, 10].

Підтвердженням цього можуть бути результати порівняння морфофункціонального стану міокарда ЛП у пацієнтів з ІХС, ускладненою частою СЕ, з наявністю ППП і без таких (табл. 7). Як свідчать результати аналізу, в групі хворих із ППП розміри порожнин ЛП достовірно більше, ніж у хворих без ППП у всіх позиціях ($p < 0,05$), що свідчить про наявність анатомічних передумов розвитку порушень серцевого ритму в цій групі. Збільшення розмірів ЛП супроводжується зниженням його функціональних можливостей. Так, ФВ ЛП у хворих з ППП достовірно нижче, ніж у пацієнтів без ППП. Достовірно більший максимальний об'єм говорить про перевантаження ЛП. Аналіз показників ЕКГ ВР у поєднанні з урахуванням розмірів та функції ЛП підвищує діагностичну цінність методу. Діагностування порушення провідності імпульсу по міокарду та збільшення розміру передсердь дозволяє виділити групу хворих з предикторами суправентрикулярних порушень ритму серця, оскільки говорить про наявність аритмогенного субстрату в міокарді ЛП.

При порівняльному аналізі даних холтеровського моніторування у пацієнтів з ІХС, ускладненою частою СЕ, залежно від наявності ППП також виявлено достовірні відмінності. Так, у хворих із ППП реєструється

достовірно більша кількість епізодів ішемії, ніж у пацієнтів без порушень ритму (табл. 8). Зміни з боку вегетативної регуляції серцевої діяльності, зокрема симпатичної, є чинником розвитку суправентрикулярних порушень серцевого ритму. Виходячи з цього, виникає необхідність у розробленні адекватної терапії пацієнтів з ІХС і СЕ.

Аналіз результатів проведених досліджень та даних у хворих з частою СЕ, отриманих упродовж 3 років, свідчить що низку таких показників, як наявність ППП, збільшення тривалості зубця P за даними ЕКГ ВР, збільшення об'єму і зниження функціональних можливостей ЛП, зменшення його ФВ на тлі ішемії міокарда можуть бути віднесені до групи предикторів порушення серцевого ритму, такого, як постійна форма фібриляції передсердь. За нашими даними, у хворих цієї групи в 43% випадків через 3 роки спостереження виникає постійна форма миготливої аритмії. Коефіцієнт кореляції між постійною формою фібриляції передсердь та ППП становить 0,78, збільшенням розміру ЛП – 0,64, тривалістю зубця P – 0,82, тривалістю добової ішемії – 0,68. Ці дані зумовлюють необхідність перегляду відношення лікаря до пацієнтів з ІХС і частою СЕ.

Висновки

У пацієнтів з ІХС і частою СЕ виявлено достовірне збільшення розмірів ЛП у порівнянні з показником у пацієнтів з ІХС без порушень серцевого ритму, причому збільшення розмірів ЛП супроводжується зниженням його функціональних можливостей.

У хворих з частою СЕ виявлено також достовірні в порівнянні з показниками у хворих без порушень ритму зміни геометрії ЛП, розвитку діастолічної дисфункції.

У хворих з порушеннями серцевого ритму за типом частої СЕ відзначено порушення автономної регуляції

Таблиця 7

Показники структури та функції ЛП за результатами ехоКГ у пацієнтів з ІХС, ускладненою частою СЕ, залежно від наявності ППП

Показник, одиниця виміру	Група обстежених	
	Пацієнти з ІХС, ускладненою частою СЕ, без ППП (n=12)	Пацієнти з ІХС, ускладненою частою СЕ, з ППП (n=28)
ЛП, см (передньозадній розмір)	4,01±0,09	4,21±0,12*
ЛП, см (верхньонижній розмір)	5,52±0,11	6,31±0,15*
ЛП, см (медіально-латеральний розмір)	3,74±0,10	4,25±0,10*
Індекс сферичності ЛП	1,48±0,05	1,48±0,04
Об'єм ЛП максимальний, мл	59,6±3,9	88,6±6,1**
Об'єм ЛП перед систолою ЛП, мл	41,3±2,7	44,7±3,3
Об'єм ЛП мінімальний, мл	29,3±2,1	33,4±1,7*
УО ЛП, мл	12,2±0,6	11,3±0,9
ФВ ЛП, %	29,3±0,07	25,2±0,4*

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, достовірність відмінності показників між групами пацієнтів з та без ППП.

Таблиця 8

Тривалість епізодів ішемії за даним добового моніторування ЕКГ у пацієнтів похилого віку з ІХС, ускладненою частою СЕ, залежно від наявності ППП

Тривалість епізодів ішемії	Група обстежених	
	Пацієнти з ІХС, ускладненою частою СЕ, без ПП (n=12)	Пацієнти з ІХС, ускладненою частою СЕ, з ППП (n=28)
Кількість епізодів ішемії міокарда (день)		
1 хв	12,03±3,17	27,54±9,13*
3 хв	10,12±2,51	15,03±2,11*
5 хв	6,12±1,15	9,27±2,62*
10 хв	1,25±0,54	5,87±0,61*
Кількість епізодів ішемії міокарда (ніч)		
1 хв	10,18±2,39	14,32±3,08*
3 хв	5,12±0,71	7,53±0,83*
5 хв	3,17±0,34	4,14±0,37*
10 хв	0,12±0,17	3,11±0,27*
Усього за добу		
Хвилин ішемії	113,48±16,20	245,75±27,14*

Примітка: * при $p < 0,01$ у порівнянні з показником у групі без ППП.

серцевої діяльності із перевагою симпатичної у разі зменшення парасимпатичної складової регуляції серцевого ритму.

Збільшення зубця Р, наявність ППП за даними ЕКГ ВР, збільшення об'єму ЛП, зниження функціональних можливостей ЛП та його ФВ на тлі ішемії міокарда можуть бути віднесені до групи предикторів порушення серцевого ритму, такого, як виникнення фібриляції передсердь.

Список літератури

- Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Б. Шатило, В.Ю. Лишневская и др. – К., 2002. – 191 с.
- Воронов Л.Г., Багачева Н.В. Варіабельність ритму серця та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 2. – С. 49–52.
- Гуревич М.А. Нарушения сердечного ритма при хронической сердечной недостаточности (предикторы, методы коррекции) // Кардиология. – 2003. – № 11. – С. 76–79.
- Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сиркін А.Л. та ін. Основні механізми, принципи прогнозу і профілактики серцевої смерті // Кардіологія. – 1998. № 12. – С. 64–73.
- Істоміна Т.А., Говша Ю.А., Воронін І.М. та ін. Роль збільшення лівого і правого передсердя в генезі пізніх потенціалів передсердя // Кардіологія. – 2000. – № 4. – С. 26–31.
- Коркушко О.В. Серцево-судинна система і вік. – М: Медицина, 1983. – 176 с.
- Коркушко О.В., Долот І.В. Вікові зміни структурно-функціонального стану серця // Фізіол. журн. – 2001. – № 47. – С. 26–33.
- Ланг Ф., Шальдах М. Развитие электрической турбулентности в предсердиях: электрофизиологические предпосылки // Progress in Biomedical Research. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 42–48.
- Мамий В.И., Хаспекова Н.Б. О природе очень низкочастотной составляющей вариабельности ритма сердца и роли симпатико-парасимпатического взаимодействия // Рос. физиол. журн. – 2002. – № 2. – С. 237–247.
- Николин К.М. Новые критерии для оценки зубца Р при электрокардиографии высокого разрешения // Вестн. аритмологии. – 1995. – № 4. – С. 18–23.
- Подлесов А.М., Бойцов А.С., Егоров Д.Ф. та ін. Миготлива аритмія / За ред. С.А. Бойцова. – СПб: ЕЛБІ-СПб, 2001. – 335 с.
- Таджиева Н.И., Мазыгула Е.П., Белов Б.С. и др. Вариабельность ритма сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий различной этиологии // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 28–34.
- Червонописька О.М. Порівняльна характеристика змін геометрії лівого шлуночку у хворих з різними типами діастолічного наповнення на фоні ішемічної хвороби серця та міокардиту // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 3. – С. 39–42.

14. Штегман О.А., Терещенко Ю.А. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? // Кардиология. – 2004. – № 2. – С. 82–86.
15. Angeja B.G. Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 659–663.
16. Hoit B.D. Left atrial function in health and disease // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 2. – P. K9–K18.
17. Khan I.A. Atrial stunning: basics and clinical considerations // Int. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92. – P. 113–128.
18. Khan I.A. Atrial stunning: Determinants and cellular mechanisms // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 145, N 5. – P. 2145–2149.
19. Lye M., Wisniacki N. Heart failure in elderly: a diastolic problem? Eur. J. Heart Failure 2000;2:2:133-136.
20. Sloddard M.I., Singh P., Dawn B. et al. Left atrial thrombus predicts transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 145, N 4. – P. 1112–1118.
21. Vermes E., Tardif J.C., Bourassa M.G. et al. Enalapril decrease the incident of atrial fibrillation in patient with left ventricular dysfunction. Insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2926–2931.

Морфофункціональні зміни лівого передсердя у пацієнтів пожилого віку з ішемічною хворобою серця та частією передсердною екстрасистолією

О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневська, Л.А. Бодрецкая, Г.П. Федько, М.П. Калмыков

РЕЗЮМЕ. На основі результатів клінічного обстеження (ехоКГ, ЕКГ високого розрешення (ВР), холтеровське моніторування, аналіз варіабельності серцевого ритму), проведеного у 160 хворих пожилого віку (60–74 років) з ІБС, в сопоставленні з показателями у практично здорових людей відповідного віку був виділений ряд показателів, які можна розцінювати як предиктори порушення серцевого ритму. Проведений математичний аналіз дозволив включити в цю групу наступні показателі: підвищення амплітуди зубця Р, наявність поздніх потенціалів передсердь за даними ЕКГ ВР, збільшення об'єму лівого передсердя (ЛП), зниження функціональних можливостей ЛП і його фракції викиду, ішемію міокарда.

Ключові слова: часта суправентрикулярна екстрасистолія, пожилий вік, ішемічна хвороба серця.

Left atrium morpho-functional changes in elderly patients with coronary heart disease and frequent atrial extrasystole

O.V. Korkushko, V.Yu. Lyshnevskaya, L.A. Bodretskaya, G.P. Fedko, M.P. Kalmykov

SUMMARY. Based on our clinical investigations (echoECG, high-resolution ECG, Holter monitoring, cardiac rhythm variability) carried out in 160 elderly patients (60–74 years) with coronary heart disease compared to age-matched healthy people, we discerned a number of indicators which might be viewed as predictors of cardiac rhythm failure. With the help of a mathematical analysis we included in this group the following indices: increase of P wave amplitude, presence of late atrial potentials according to high-resolution ECG, increase of left atrium volume, decrease of functional possibilities of left atrium and its ejection fraction, myocardial ischemia.

Key words: frequent atrial extrasystole, elderly patients, coronary heart disease.

Адреса для листування:

Лариса Анатолівна Бодрецкая
Державна установа «Інститут геронтології АМН України»
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК 616.132.2-008.64:616.12-008.331.1]-071-08

Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки в пізній постінфарктний період у поєднанні з гіпертонічною хворобою, можливості її корекції під впливом стандартної 24-місячної терапії

В.І. Денисюк, С.В. Валуєва*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова*

РЕЗЮМЕ

Описано особливості показників внутрішньосерцевої гемодинаміки, систолічної та діастолічної функції, формування структурно-геометричних моделей лівого шлуночка у пізній постінфарктний період та при формуванні аневризми на тлі гіпертонічної хвороби. Відображено можливість їхньої корекції під впливом 24-місячної терапії лізіноприлом та бісопрололом.

Ключові слова:

пізній постінфарктний період, аневризма, гіпертонічна хвороба, тривале лікування.

Гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ) – основний чинник тривалої адаптації серця до змінених умов гемоциркуляції чи втрати функціонуючої тканини [6]. Процеси ремоделювання тісно пов'язані із систолічною та діастолічною функціями ЛШ.

Згідно із сучасними уявленнями доказової медицини основними лікарськими підходами, спрямованими на попередження розвитку і корекцію постінфарктного (ПІ) ремоделювання, є комбінація β-адреноблокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Використання даної комбінації сприяє зменшенню темпів розвитку серцевої недостатності (СН) та попереджає серцево-судинну смертність [6]. Однак особливості міокардіальної функції в пізній ПІ період на тлі гіпертонічної

хвороби (ГХ) та вплив тривалої комбінованої терапії залишаються маловивченими у таких хворих.

Мета дослідження – вивчити особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих у пізній ПІ період на тлі ГХ, а також їхню динаміку під впливом тривалого комбінованого лікування.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 146 чоловіків віком $56,23 \pm 0,59$ року, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ) в поєднанні з ГХ, ускладнені хронічною СН І–ІІА стадії ІІ–ІІІ ФК. Серед них у 20 було зареєстровано аневризму. Середня тривалість ІХС у цій групі хворих склала $6,12 \pm 0,41$ року; ГХ – $9,29 \pm 0,52$ року. До контрольної

групи увійшли 39 чоловіків з аналогічним діагнозом без ІМ в анамнезі. Групи були репрезентативні за віком і тривалістю захворювань. Обстеження проводили після лікування та через 1, 3, 6, 12, 24 міс. Ехокардіографічне обстеження проводили в М- та В-режимах з імпульсною міокардіальною доплерографією на апараті SONOACE 6000С фірми «Medison» загідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства (ASE). Для зменшення впливу на показники індивідуальної конституції розраховували відповідні індекси. Усі хворі приймали бісопролол (2,5–10 мг/добу), лізиноприл (5–20 мг/добу), симвастатин (20 мг/добу), ацетилсаліцилова кислота (100 мг/добу) та діуретики, нітрати у разі потреби. Критеріями виключення були симптоматична артеріальна гіпертензія, ендокринопатія та інша супутня патологія. Усі хворі дали письмову згоду щодо участі в дослідженні.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 5.5 for Windows' 98. Для оцінки достовірності різниці середніх величин застосовували критерій Стюдента. Парні групові порівняння проводили непараметричним методом Манна–Уїтні. Для аналізу залежних вибірок застосовували критерій Вілкоксона.

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнтів, які перенесли ІМ, спостерігалось статистично значуще наростання лінійних і об'ємних показників обох шлуночків і лівого передсердя (ЛП), які досягали максимальних значень при формуванні аневризми ($p < 0,001$). Спостерігалась тенденція до зменшення товщини стінок ЛШ в діастолу, які були найменшими у хворих з аневризмою ($p < 0,001$). Абсолютні значення зазначених показників залишились вище норми [1, 4] (рисунк).

У хворих з ІІІ кардіосклерозом виявлялось достовірне збільшення індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) на 6,46% ($p < 0,05$). Отримані результати дозволяють зробити висновок, що у хворих з ІІІ кардіосклерозом збільшення розмірів ЛШ призводить до об'ємного перевантаження і супроводжується нарощуванням маси міокарда без значного потовщення стінок. Таким чином, у хворих основної групи ремоделювання міокарда ЛШ є компенсаторним процесом, спрямованим на підтримання систолічної функції за рахунок розширення камер серця і гіпертрофії міокарда [4].

Розширення порожнини ЛШ призводило до збільшення кінцево-систолічного напруження (КСН). Порівнюючи чоловіків з ІХС та ІІІ кардіосклерозом, остання майже не змінилась, у хворих з аневризмою – достовірно збільшилась ($p < 0,001$). Гіпертрофія є компенсаторною реакцією, що спрямована на збереження міокарда від перевантаження, зменшуючи КСН. Якщо ступінь гіпертрофії достатній для її нормалізації, то подальшої дилатації не відбувається. Внаслідок невідповідного потов-

щення стінок напруження стінок зростає і зберігається стимул до подальшої дилатації порожнин [1, 4].

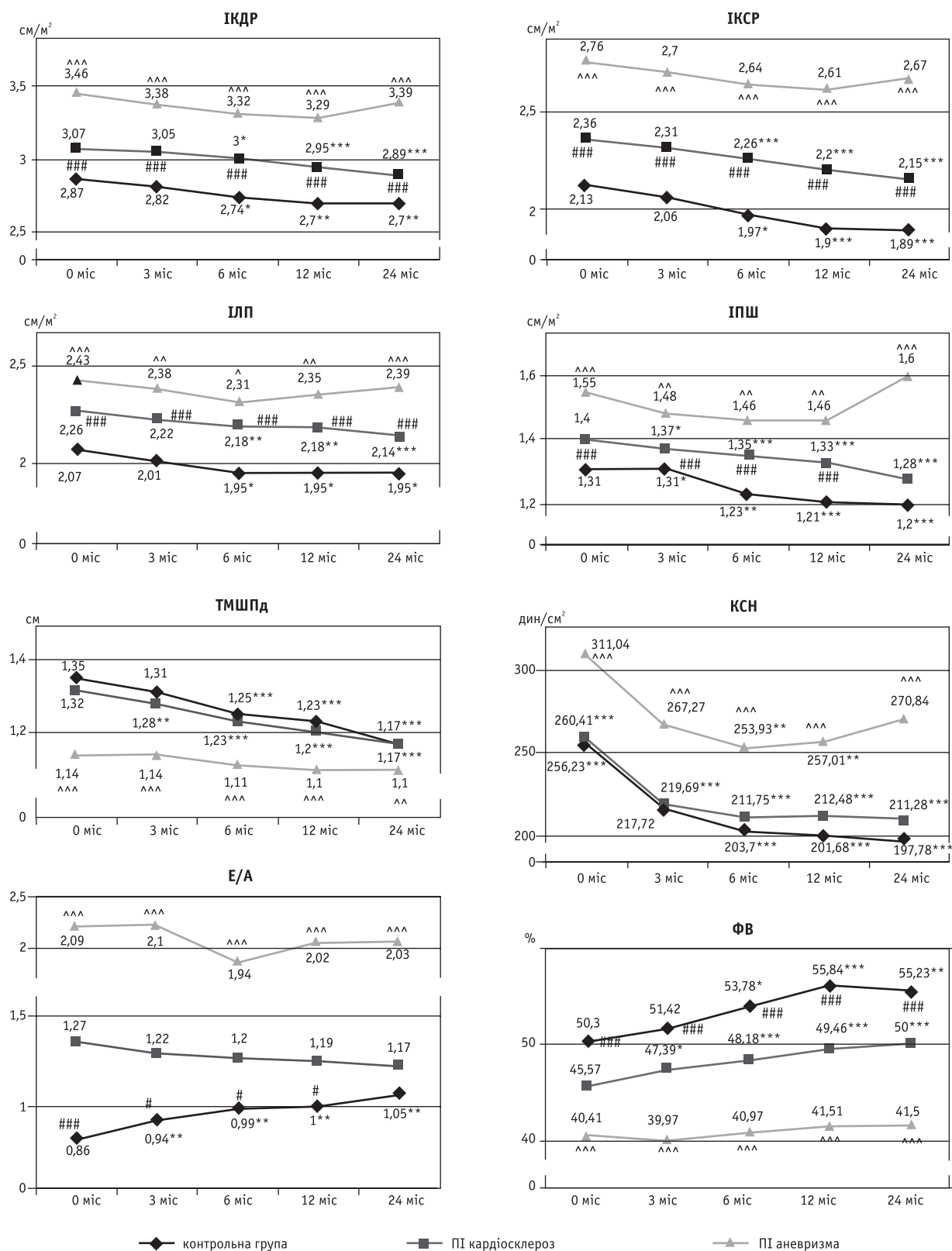
Прогресування структурно-геометричних порушень в ІІІ період призводило до зменшення систолічної функції, яка залишилась збереженою. Під час поступової дилатації ЛШ в досліджуваних групах відзначено істотне зменшення фракції викиду (ФВ), яка досягала мінімальних значень при розвитку аневризми ($p < 0,001$). Середні значення ступеня вкорочення передньозаднього розміру ЛШ (FS) мали подібну динаміку. Однак завдяки дилатації порожнин і росту КСН в обстежених хворих зберігся достатній ударний об'єм, навіть при зниженій ФВ.

В осіб з ІХС через 3 міс спостерігалась тенденція до зменшення порожнин серця та товщини стінок ЛШ ($p < 0,05$). В результаті ІММЛШ зменшився на 6,05%, КСН – на 15,03% ($p < 0,001$). Систолічна функція у таких хворих була збереженою. Через півроку відзначено істотне зменшення всіх структурно-геометричних показників ($p < 0,05$) і товщини стінок ЛШ ($p < 0,001$). КСН знизився на 20,05% ($p < 0,05$), ФВ та FS зросли ($p < 0,01$). Через рік ІММЛШ зменшився на 20,33%, КСН – на 21,29% ($p < 0,001$), ФВ та FS істотно зросли. Протягом наступного року показники мали позитивну тенденцію, але істотно не відрізнялись від параметрів, отриманих через 12 міс лікування. Блок процесів дезадаптивного ремоделювання відбувався шляхом зменшення перевантаження серця об'ємом і тиском та за рахунок міокардіального розвантаження [4].

Особливістю ІІІ періоду є тенденція до зменшення лінійних і об'ємних показників серця, істотне зменшення товщини між шлункової перетинки (ТМШПд) ($p < 0,05$) через 3 міс. Внаслідок КСН зменшилося на 15,64% ($p < 0,001$); FS зросла на 4,53%, ФВ – на 3,84% ($p < 0,01$). Через 6 міс відбулось істотне зменшення структурно-геометричних показників серця ($p < 0,001$), що призвело до зниження ІММЛШ на 12,36%, КСН – на 18,69%, збільшення ФВ та FS ($p < 0,001$) порівняно з початковими даними. Через 12 міс зазначені тенденції зберігались, що сприяло збільшенню ФВ на 7,86%, FS – на 8,96% ($p < 0,001$). Протягом наступного року показники внутрішньосерцевої гемодинаміки продовжували покращуватись, але істотних змін не було порівняно з даними, отриманими через 12 міс.

За даними дослідження встановлено сприятливий вплив стандартної терапії на регрес ІІІ ремоделювання шляхом блокування надлишкової адренергічної стимуляції, зниження перед- і постнавантаження на ЛШ, сповільнення дилатації порожнин та ступеня гіпертрофії ЛШ, відновлення скоротливої здатності міокарда. Найбільший регрес дезадаптивного ремоделювання відбувся протягом першого року. Отримані результати підтверджуються даними інших авторів [3, 4].

У хворих з аневризмою лінійні та об'ємні параметри, товщини стінок мали тенденцію до зменшення протягом



Рисунк. Характеристика показників внутрішньосерцевої гемодинаміки у досліджуваних хворих

Примітка. Вірогідність різниці величин у хворих трьох груп упродовж лікування до початкових значень: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; між хворими контрольної та основної груп: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$; між пацієнтами основної групи та хворими з аневризмою: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^ – $p < 0,001$.

першого року, наступні 12 міс перші неістотно зросли, але не досягли початкових значень. Упродовж терапії товщина стінок не повернулася до нормальних значень. Внаслідок КСН зменшилося через 3 міс на 14,07%, через 6 міс – на 18,36% ($p < 0,05$), протягом наступних 1,5 року показник мав тенденцію до зростання, однак залишався меншим порівняно з початковими значеннями. ФВ та FS майже не змінились.

Отже, 24-місячна стандартна терапія здатна зупинити прогресування дезадаптивного ремоделювання і попереджати прогресування СН [1].

Описані відмінності в показниках міокардіальної функції у досліджуваних хворих до і впродовж лікування збереглися, що є свідченням неможливості повного відновлення серцевої гемодинаміки в пізній постінфарктний період та, особливо, у разі розвитку ускладнень.

В осіб з ІХС на тлі ГХ концентрична гіпертрофія зустрічалась в 76,92% випадків. У ПІ період поширеність останньої зменшилась в 2,06 разу ($p < 0,01$) і не зустрічалась взагалі у хворих з аневризмою. Результати підтверджуються даними [5], що при ГХ, незалежно від наявності ІХС, формується переважно концентрична ГЛШ. Незважаючи на потовщення стінок, які протистоять дилатації ЛШ, наявність зон ішемії, рубцеві зміни і формування аневризми обмежують коронарний резерв. Наслідком цих змін є поступове переважання дилатації над гіпертрофією стінок, шлуночок стає більш тонкостінним, порушується його геометрія в бік гемодинамічно невідповідної сферичної форми [1, 4, 5].

Незважаючи на позитивні зрушення показників внутрішньосерцевої гемодинаміки впродовж лікування, кількість хворих з ексцентричною гіпертрофією зросла в 2,74 разу в контрольній групі; в 1,33 разу в ПІ період і склала 83,08%, що підтверджує зниження відносна товщина міокарда (ВТМ) на 6,38 та 4,65% відповідно ($p < 0,001$). Отримані дані свідчать, що зазначена терапія здатна покращувати показники міокардіальної функції, зумовлювати регрес дезадаптивного ремоделювання шляхом міокардіального розвантаження та блокування патологічних адренергічних імпульсів і покращувати кінетику міокарда [5]. Однак повністю зупинити прогресування ІХС та її ускладнень неможливо. Нормальна геометрія ЛШ не відновилась у жодного хворого.

ФВ менше 45% зустрічалась у кожного п'ятого хворого контрольної групи, у половини чоловіків у ПІ період та у 75% осіб з аневризмою серця. Через 24 міс лікування в контрольній групі хворих із зниженою систолічною функцією не було. У чоловіків з ІМ показник мав тенденцію до збільшення і через 2 роки становив 91,67%. Отримані дані підтверджуються результатами дослідження TRACE, які довели, що у 74% хворих з тяжкою дисфункцією ЛШ у ранній ПІ період розвивається клінічна картина СН, навіть за умови проведення адекватної терапії.

Нами проводився також аналіз діастолічної функції (ДФ). Остання була порушена у 88,58% пацієнтів з ІХС та у всіх – у ПІ період. Рестриктивний і псевдонормальний типи ДФ зустрічались у 22,88% хворих контрольної групи і майже у половини осіб основної групи. А у чоловіків з аневризмою – у 75%. Пригнічення ДФ у ПІ період пояснюється ішемічними і фіброзними змінами в міокарді та гіпертрофією ЛШ. Дилатація порожнини збільшує жорсткість міокарда та зменшує його піддатливість [2].

Формування патологічних типів у пізній ПІ період супроводжувалось збільшенням раннього діастолічного наповнення, жорсткості міокарда, зменшенням ролі атріальної систоли. Так, відношення Е/А в контрольній групі склало $0,86 \pm 0,06$, що свідчить про переважання гіпертрофічного профілю ДФ, у ПІ період – $1,27 \pm 0,07$ і вказує на формування псевдонормального типу; в осіб з аневризмою – $2,09 \pm 0,22$ і є свідченням переважання рестриктивного типу ДФ.

В осіб з ІХС патологічні типи ДФ через 6 міс не визначались. Нормальний профіль ДТМК реєстрували у 53,33% таких хворих через 2 роки. За наявності ІМ 24-місячна терапія сприяла відновленню ДФ у половини чоловіків, поширеність патологічних типів ДФ зменшилась у 2,29 разу і зустрічалась у кожного п'ятого пацієнта. У хворих з аневризмою частота патологічних типів майже не змінилась, ДФ не відновилась у жодного хворого.

Покращання параметрів ДФ у пацієнтів з ІХС та її ускладненнями, можливо, пояснюється здатністю препаратів покращувати баланс між потребою і доставкою кисню до міокарда, зменшувати ЧСС та навантаження кардіоміоцитів кальцієм, зумовлювати зворотний розвиток ГЛШ [2].

Висновки

1. Особливостями пізнього ПІ періоду на тлі ГХ є виражена дилатація порожнин, гіпертрофія стінок, тенденція до збільшення КСН на фоні збереженої систолічної функції.

2. Наявність аневризми серця супроводжувалась прогресуючою дилатацією порожнин, витонченням стінок ЛШ, ростом міокардіального стресу, глибоким пригніченням насосної і контрактильної функцій міокарда.

3. У пізній ПІ період у міру розвитку ускладнень відбувалось збільшення поширеності ексцентричної гіпертрофії, трансмітральний кровотік зміщувався в бік псевдонормального і рестриктивного, зростала кількість хворих із зниженою систолічною функцією.

4. 24-місячна терапія сприяла істотному регресу ПІ ремоделювання, відновленню систолічної функції у 91,67% хворих, діастолічної функції – у половини хворих.

5. В осіб з аневризмою 24-місячна терапія істотно не впливала на структурно-функціональні показники, що свідчить про зупинку прогресування СН у них.

Особливості внутрішньосерцевої гемодинаміки в пізній ІІІ період у поєднанні з ГХ потребують подальшого вивчення, а можливість їхньої корекції стандартними препаратами зумовлює пошук оптимальних схем лікування з метою покращання прогнозу у таких хворих.

Список літератури

1. Ахмедов Азад Ахлияр-огли. Хроническая постинфарктная аневризма: клиника, ЭКГ, эхоКГ диагностика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Х., 1996. – 26 с.
2. Матова Е.А. Диастолическая функция ЛШ у больных с гипертонической болезнью II стадии: взаимосвязь с суточным профилем артериального давления и нейрогуморальными факторами ее регуляции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2003. – 25 с.
3. Сорокин Е.В. Современные подходы к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2006. – № 4. – С. 81–84.
4. Сыволап В.В. Постинфарктное ремоделирование сердца: диагностика и длительное лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Запорожье, 2003. – 40 с.
5. Galderisi M., de Simone G., Cicala S. et al. Coronary flow reserve in hypertensive patients with appropriate or inappropriate left ventricular mass // J. of Hypertension. – 2003. – V. 21. – P. 2183–2188.
6. Mancia G. Total cardiovascular risk: a new treatment concept // J. of Hypertension. – 2006. – V. 24. – Suppl. 2. – P. S17–S24.

Особенности внутрисердечной гемодинамики в поздний постинфарктный период в сочетании с гипертонической болезнью, возможности их коррекции под влиянием стандартной 24-месячной терапии

В.И. Денисюк, С.В. Валуева

РЕЗЮМЕ. Описаны особенности показателей внутрисердечной гемодинамики, систолической и диастолической функции, формирования структурно-геометрических моделей левого желудочка в поздний постинфарктный период и при формировании аневризмы в сочетании с гипертонической болезнью. Отображена возможность их коррекции под влиянием 24-месячной терапии лизиноприлом и бисопрололом.

Ключевые слова: *поздний постинфарктный период, аневризма, гипертоническая болезнь, длительное лечение.*

Intracardiac hemodynamics at late post-infarction period combined with essential hypertension: its correction under 24-month long therapy

V.I. Denisyuk, S.V. Valueva

SUMMARY. This work describes the status of intracardiac hemodynamics, systolic/ diastolic functions and left ventricular remodeling at late post-infarction period and during formation of aneurism combined with hypertensive disease. Their correction under 24-month long therapy with lysinopryl and bisoprolol has proved possible.

Key words: *post infarction cardiosclerosis, aneurysm, essential hypertensive disease, long-term treatment.*

Адреса для листування:

Світлана Валеріївна Валуєва

21050 м. Вінниця, вул. Саксаганського 11, кв. 67

УДК 616.12-008.331.1.-053.9-08:615.225.2

Порівняльна характеристика впливів небівололу та атенололу на киснєве забезпечення тканин та систему мікроциркуляції при лікуванні пацієнтів похилого віку з гіпертонічною хворобою II стадії

О.В. Коркушко, К.Г. Саркісов, В.Ю. Лішневська, Л.К. Забіяка, В.П. Чижова

Державна установа «Інститут геронтології АМН України», Київ

РЕЗЮМЕ

Порівнювали ефективність застосування бета-адреноблокаторів – атенололу та небівололу у пацієнтів похилого віку з гіпертонічною хворобою (ГХ). Обстежено 40 осіб з ГХ II стадії (за класифікацією ВООЗ, 1999 р.): 20 з них приймали атенолол у добовій дозі 75 мг, 20 – небіволол у добовій дозі 10 мг. Ефективність лікування оцінювали за результатами контрольного і добового моніторингу АТ, оцінки кисневого постачання тканин і стану мікроциркуляції. Небіволол у дозі 10 мг на добу більш ефективно, ніж атенолол у дозі 75 мг на добу, знижує середні показники АТ, що сприяє не тільки розвитку гіпотензивного ефекту, але й поліпшенню умов мікроциркуляції та кисневого забезпечення тканин.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, атенолол, небіволол, киснєве забезпечення тканин, мікроциркуляція.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань людини похилого віку в наш час. За статистичними даними Міністерства охорони здоров'я, в Україні у 2003 р. зареєстровано понад 9,8 млн людей з ГХ, що становить 24,3% дорослого населення [27]. Проте існують розбіжності між даними офіційної статистики та результатами епідеміологічних досліджень, які показують, що частина хворих з підвищеним артеріальним тиском (АТ) в Україні залишається невиявленою. Так, дослідження, проведені в Інституті кардіології ім. М.Д. Стра-

жеска, виявили, що підвищений (>140/90 мм рт. ст.) АТ мають майже 44% дорослого населення. Таку саму кількість пацієнтів з ГХ реєструють в інших європейських країнах та США. Стандартизований за віком показник поширеності ГХ серед працездатного населення України становить 34,1%; серед чоловіків – 34,7%; серед жінок – 33,4%. У більшості осіб, які досягають похилого та старечого віку, реєструють підвищений рівень АТ [37, 55], а за даними Фремінгемського дослідження визначено, що надмірний АТ є незалежним та потужним

чинником ризику виникнення інсульту, серцевої недостатності та гострих форм ішемічної хвороби серця (ІХС) [36, 56]. Важливість зниження підвищеного АТ відома і доведена. Ще в дослідженні HDFP [52] при 5-річному спостереженні за 10 940 хворими у віці 30–69 років з діастолічним АТ (ДАТ) >90 мм рт. ст., які постійно отримували терапію «старими» препаратами при поступовому їх призначенні (хлорталідон або тріамтерен, резерпін або метилдопа, гідралазин, гуанетидин), було показано зниження смертності від усіх серцево-судинних захворювань на 17% у порівнянні з показником у хворих, яких лікували «звичайним» методом. Повторне обстеження хворих через 12 років показало, що гіпертрофія лівого шлуночка у групі хворих, які систематично лікувались, була менш виражена. За даними багатьох клінічних досліджень встановлено, що зниження систолічного (САТ) і ДАТ на 10/5 мм рт. ст. у пацієнтів дозволяє попередити більш ніж 10 серцево-судинних подій на 1000 людино-років [21, 50]. Більш виражене зниження АТ (на 20/10 мм рт. ст.) подвоює протекторний ефект терапії.

За даними демографічного аналізу [15] в економічно розвинених країнах спостерігається постаріння населення (збільшення в загальній популяції населення людей у віці старше 60 років). За прогнозом, до 2020 р. кількість людей у віці старше 60 років серед загального населення Європи складе 27%. При цьому однією з основних проблем, пов'язаних із процесом постаріння населення, є висока поширеність у старшій віковій групі захворювань системи кровообігу, зокрема ГХ, атеросклерозу, ІХС, серцевої недостатності [28].

Вимоги до сучасної антигіпертензивної терапії передбачають ефективний вплив не тільки на параметри гемодинаміки – рівень АТ, частоту серцевих скорочень (ЧСС), периферичний опір судин, але й гальмівний вплив на процеси структурної перебудови (ремоделювання) серця та судин і зниження периферичного опору судин.

Препаратами першого ряду при лікуванні ГХ у рекомендаціях JNC-VI [53] є β-адреноблокатори, які мають рівень доказовості А [34, 55, 59]. Ефект препаратів цієї групи полягає в зменшенні симпатичної стимуляції на міокард і за рахунок цього – зниження потреби міокарда в кисні, не впливаючи на мікроциркуляторний рівень судинної системи, саме на рівні якої відбувається транскapілярний обмін кисню, вуглекислого газу, субстратів і продуктів метаболізму, іонів, біологічних активних речовин. Постачання ж тканин киснем є однією з найбільш важливих функцій системи мікроциркуляції [1, 4, 10, 17], оскільки запасів кисню в організмі немає. Тому мікроциркуляторна ланка повинна жорстко синхронізувати доставку кисню щодо потреби в ньому. Спроможність означеного процесу залежить від структури і кількості мікроросудин (артеріол, прекапілярів, капілярів, посткапілярів, венул, артеріовенулярних шунтів), спроможності

артеріол достатньою мірою реагувати на потреби тканин в енергозабезпеченні, реологічних властивостей крові, її тромбогенного потенціалу, вегетативного та гуморального регулювання [2, 18] і, особливо, функціонального стану ендотелію на рівні мікроциркуляції.

Доведено, що в патогенезі ГХ важливу роль відіграє дисфункція ендотелію, безпосередньо на рівні системи мікроциркуляції, особливо в осіб літнього віку [12]. Відомо, що ендотелійзалежна вазодилатація забезпечується вивільненням оксиду азоту (NO), що впливає також на тромбоцити та моноцити, структурне ремоделювання судин [33, 49] тощо. Результати наукових досліджень останніх років [14, 38, 47, 48, 54] показали, що монооксид азоту відіграє важливу роль як ендогенний регулятор судинного тону, а зниження продукції NO внаслідок ендотеліальної дисфункції призводить до вазоконстрикції, і, отже, до підвищення АТ. Від вираженості ендотеліальної дисфункції залежать виживаність хворих і довгостроковий прогноз захворювання [35]. Актуальність цього положення обумовлена тим, що навіть за відсутності патологічних процесів у фізіологічно старіючих осіб розвивається дисфункція ендотелію і відбувається вікова перебудова мікроциркуляторної ланки судинного русла, що призводить до розвитку тканинної гіпоксії.

Таким чином, незважаючи на велику кількість проведених досліджень з вивчення дії β-адреноблокаторів на кінцеві точки, включаючи зниження смертності [32, 43, 45, 50], розвиток інсульту, інфаркту міокарда та серцевої недостатності [41, 46], не було показано різниці впливу препаратів, які не стимулюють ендогенний синтез NO, і тими, що здатні моделювати ендогенне вивільнення NO, на кисневе забезпечення тканин та систему мікроциркуляції при лікуванні пацієнтів з ГХ. Так, у дослідженні STOP-Hypertension trial [53] було показано, що ризик розвитку ускладнень ГХ (смертність, інсульт, інфаркт міокарда, серцева недостатність) був вірогідно нижчим у групі пацієнтів, які отримували β-адреноблокатор (метопролол, піндолол та атенолол). Проте дослідження Medical Research Council (MRCtrial) [43] довело, що монотерапія атенололом не зменшує частоту серцево-судинних подій порівняно з показником у групі плацебо та діуретиків.

Тому нашу увагу привернув суперселективний «нетиповий» β₁-адреноблокатор третього покоління, що здатен стимулювати синтез NO в ендотелії судин, – небіволол у порівнянні з класичним β-адреноблокатором – атенололом.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження було включено 20 хворих старше 60 років, які отримували небіволол у середньодобовій дозі 10 мг один раз на добу, та 20 хворих того самого віку, які отримували атенолол у дозі 75 мг з метою досягнення цифр цільового АТ. Перед початком дослідження хворі

обох груп дотримувались умови відміни гіпотензивного лікування протягом 7 днів. Усіх обстежених було рандомізовано за віком, статтю, рівнем АТ. Перед проведенням дослідження усі пацієнти підписали згоду на участь у дослідженні.

Середні значення АТ у групі пацієнтів старше 60 років з ГХ II стадії, які отримували небіволол, становили: САТ – $171,7 \pm 10,3$ мм рт. ст., ДАТ – $94,5 \pm 8,5$ мм рт. ст., атенолол – $164,7 \pm 10,95$ мм рт. ст. та $102,3 \pm 10,49$ мм рт. ст. відповідно. Діагноз ГХ II стадії верифікували згідно з класифікацією ВООЗ, яка ґрунтується на ступені підвищення АТ.

Середній вік хворих, які отримували небіволол, становив $71,2 \pm 5,5$ року, а середній вік хворих, які отримували атенолол, – $66,6 \pm 1,06$ року.

Протягом лікування проводили контроль АТ, ЧСС, визначали кисневе постачання тканин методом полярографії та оцінювали стан системи мікроциркуляції методами капіляроскопії судин нігтьового ложа та бульбарної кон'юнктиви. Ці дослідження проводили до та після лікування.

Вимірювання офісного АТ проводили за рекомендаціями Американської асоціації кардіологів: тричі з інтервалом у 2 хв у стані спокою в положенні сидячи стандартним сфігмоманометром [51].

Добове (24-годинне) моніторування АТ здійснювали на апараті «Meditech» (Угорщина). Відповідно до стандартного протоколу кожні 15 хв у денний час (06:00–22:00) та кожні 30 хв у нічні години (22:00–06:00) апаратом в автоматичному режимі вимірювали АТ. Аналіз отриманих результатів проводили із застосуванням програмного забезпечення апарату. Для кожного хворого за стандартними методиками розраховували такі показники: середньодобовий, середньоденний та середньонічний САТ, ДАТ, ЧСС, а також ступінь нічного зниження САТ та ДАТ.

Об'єктом дослідження кисневого обміну було обрано напруження кисню (pO_2) в тканинах, визначення якого проводили за методикою полярографії, запропонованою нами (Коркушко О.В. та Іванов Л.А., 1969). Методика заснована на отриманні та розшифровці кривих сили струму – напруги, що утворюється під час електролізу. Вимір напруження кисню проводили за допомогою полярографа «LP-7» (Чехія). Запис полярографічних кривих здійснювали за допомогою компенсатора з безперервним записом «EZ-7» (Чехія). Для визначення чинників, що відповідають за забезпечення киснем тканин, вивчали динаміку напруження кисню в підшкірній клітковині лівого передпліччя під час проведення функціональної проби з 10-хвилинним перетисканням судин верхньої кінцівки, що здійснювали за допомогою манжетки апарату Ріва-Роччі під тиском 200–240 мм рт. ст. з метою досягнення повної ішемії тканини. Для оцінки інтенсивності споживання кисню та його постачання тканинам під час проби з перетисканням судин верхньої кінцівки

використовували такі показники: латентний період (с) зниження pO_2 , рівень зниження pO_2 за 1-шу хвилину (мм рт. ст.), рівень зниження pO_2 за перші 2 хв (мм рт. ст.), рівень зниження pO_2 за час перетискання (мм рт. ст.), кут зниження (градус). Ці показники відображають інтенсивність процесів тканинного дихання. Відрізок полярографічної кривої після припинення перетискання (реактивна гіперемія) характеризує стан капілярної мікроциркуляції та визначається такими показниками: часом досягнення 75% вихідного рівня pO_2 (мм рт. ст.) та часом досягнення 100% вихідного рівня pO_2 (мм рт. ст.).

Вивчення стану шкірної мікроциркуляції проводили методом капіляроскопії та подальшої морфометрії з використанням телевізійного мікроскопа «ТМ-1» (Санкт-Петербург). Реєстрація зображення капілярів відбувалася з телевізійного екрану відеоконтрольного приладу за допомогою відеозапису на відеомініфонті «Panasonic» (Японія), з'єднаному з мікроскопом, з подальшим кадровим аналізом зображення за допомогою режиму стоп-кадр на персональному комп'ютері у масштабі 1:40 мкм. Досліджували стан мікроциркуляції нігтьового ложа IV пальця лівої кисті. Характеризуючи капіляри, оцінювали ступінь звивистості капілярних браншів, розвиток міжкапілярних анастомозів, наявність аневризматичних випинань стінок капілярної петлі, наявність екстравазатів. Вивчали швидкість і характер капілярного кровотоку. Низку показників характеризували в числовому виразі: діаметр артеріальних та венозних браншів капілярних петель, діаметр перехідного коліна. Вимір кожного параметра проводили тричі в декількох полях зору, до розрахунків приймали середнє значення.

Стан мікроциркуляції судин бульбарної кон'юнктиви, що є відгалуженням загальної сонної артерії [22], вивчали із застосуванням телевізійної щілинної лампи фірми «Zeiss» (Німеччина) з реєстрацією зображення на відеомініфонті «Panasonic» (Японія) та подальшою обробкою даних за допомогою комп'ютерної програми, також розробленої та впровадженої співробітниками нашого інституту (Писарук А.В., Чеботарьов М.Д., 2002 р.).

Одержані шляхом морфометричного аналізу показники системи мікроциркуляції опрацьовували за бальною шкалою (Мала Л.Т., Волков В.С., 1977), що дозволяє характеризувати якісно-кількісні зміни мікроциркуляторного русла. Враховували зміни мікросудин, а також позасудинні та внутрішньосудинні зміни. Окремо розраховували судинний кон'юнктивальний індекс, позасудинний кон'юнктивальний індекс та внутрішньосудинний кон'юнктивальний індекс, а також загальний кон'юнктивальний індекс, що дорівнює сумі балів усіх індексів. На основі отриманих даних було створено базу даних у системі Microsoft Excel. Достовірність отриманих результатів обчислювали методом варіаційного аналізу з використанням критерію Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Моніторування АТ проводили протягом 24 год у всіх пацієнтів з ГХ після 7-денної відміни будь-якої гіпотензивної терапії. В нашому дослідженні за норму були прийняті наступні показники: середньодобовий АТ <125/80 мм рт. ст., середньоденний АТ <135/85 мм рт. ст., середньонічний АТ <120/75 мм рт. ст. Отримані показники порівнювали з показниками норми добового профілю АТ, рекомендованими для практичного використання [30, 40, 44].

Як зазначено вище, важливим чинником ризику серцево-судинних ускладнень є навантаження тиском, що визначається добовим індексом АТ. Як видно з табл. 1, у пацієнтів з ГХ цей показник відображує недостатнє зниження АТ як протягом доби, так і вдень та вночі, що, за даними літератури, свідчить про високий ризик розвитку у них ураження органів-мішеней та фатальних і нефатальних серцево-судинних подій [3, 20, 29].

На фоні гіпотензивної терапії було відзначено не лише зниження середньодобових величин, а також і середньонічного АТ та середньоденного АТ відповідно. Слід підкреслити, що ми також спостерігали збільшення показників ступеня нічного зниження як САТ, так і ДАТ. Як можна бачити з табл. 1, спостерігалось зниження показників АТ в обох групах хворих.

На фоні гіпотензивної терапії було виявлено не лише зниження середньодобових величин, а також і середньонічного АТ та середньоденного АТ відповідно. Слід підкреслити, що при порівнянні цих показників слід надати перевагу небівололу, що відображено на рисунку. Всі ці зміни свідчать про адекватний та безсумнівний гіпотензивний ефект небівололу.

Також привертає увагу той факт, що ступінь зниження САТ та ДАТ у нічний час вірогідно різниться у разі прийому атенололу та небівололу. Так, ступінь нічного зниження

(СНЗ) САТ у хворих літнього віку, які приймали атенолол, становив: $7,96 \pm 0,47\%$ до лікування і $6,16 \pm 0,89\%$ – після лікування; а СНЗ ДАТ у хворих літнього віку становив $8,52 \pm 1,26\%$ і $6,75 \pm 1,24\%$. Лише у 4 хворих літнього віку монотерапія атенололом привела до збільшення добового індексу (ДІ): у хворих літнього віку САТ збільшився до $13,01 \pm 0,9$ ($p < 0,05$) і ДАД – до $11,0 \pm 1,1$ ($p < 0,05$), тобто лікування сприяло нормалізації цього показника (норма 10–20%) лише у 20% хворих літнього віку, які з «pop-dipper» перейшли до «dipper» (ДІ > 10%). Отже, атенолол недостатньо діє на динаміку добового індексу, знижуючи більшою мірою більш високий АТ вночі та нормалізуючи співвідношення ступеня зниження АТ вночі відносно його рівня в денні години доби.

При лікуванні небівололом СНЗ САТ у хворих літнього віку склав $9,7 \pm 1,36\%$ до лікування і $10,9 \pm 1,19\%$ після лікування; а СНЗ ДАТ – $9,95 \pm 1,16\%$ і $12,3 \pm 1,62\%$ відповідно. Монотерапія небівололом сприяла тому, що 13 осіб мали СНЗ САТ > 10%, при тому, що до лікування їхня кількість становила 10 осіб. Причому в 1 особи спостерігався ДІ > 20%, який після лікування дорівнював 18,52%. Не відзначено жодного пацієнта, в якій після лікування небівололом ДІ перевищував би 20%. Але ці зміни не були достовірними. До лікування СНЗ ДАТ < 10% спостерігався у 11 пацієнтів, а після лікування – лише у 4 осіб. Один хворий мав ДІ > 20%, який після лікування перейшов з «over-dipper» до «dipper». Таким чином, небіволол сприяє не лише досягненню цільового рівня АТ, а й достовірно впливає на добовий профіль АТ, що сприяє нормалізації показників ДІ ДАТ.

Відомо, що досягнення цільового рівня АТ покращує умови функціонування периферійної ланки системи кровообігу у пацієнтів похилого віку з ГХ. У наших дослідженнях ми були зацікавлені також з'ясувати

Таблиця 1

Зміни показників АТ на фоні застосування атенололу та небівололу у пацієнтів похилого віку з ГХ II стадії

Показник	Пацієнти з ГХ			
	Атенолол (60–74 роки), n=20		Небіволол (60–74 роки), n=20	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	164,7±0,95	144,6±1,14*	171,7±10,3	135,5±6,1*
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	102,3±1,49	95,2±0,95*	94,5±8,5	81,1±8,2*
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	167,2±0,89	148,9±0,49*	177,7±12,1	138,7±7,9*
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	153,8±0,81	139,7±1,21*	160,5±8,3	123,5±9,5*
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	106,9±1,62	96,2±1,29*	98,3±6,5	88,3±6,9*
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	97,5±0,99	93,1±1,19*	88,4±7,1	77,4±7,1*
СНЗ САТ, %	7,96±0,47	6,16±0,89	9,7±1,36	10,9±1,19*
СНЗ ДАТ, %	8,52±1,26	6,75±1,24	9,95±1,16	12,3±1,62*
Середньодобова ЧСС, за 1 хв	76,66±2,47	60,45±1,36*	71±0,71	63±0,62*

Примітки: СНЗ САТ – ступінь нічного зниження систолічного АТ; СНЗ ДАТ – ступінь нічного зниження діастолічного АТ; * – $p < 0,05$ порівняно з вихідним станом.

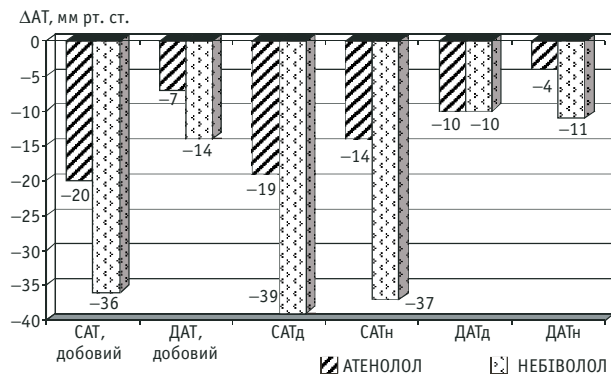


Рисунок. Зміна показників добового моніторування АТ на фоні лікування атенололом та небівололом

значущість змін показників мікроциркуляторної ланки системи кровообігу та кисневого забезпечення тканин під впливом атенололу та небівололу. Так, при ГХ, як показано в роботах [5, 6, 10, 11], виконаних раніше в Інституті геронтології у відділі клінічної фізіології і патології внутрішніх органів, доведено, що гіпоксія має дуже складні механізми. У пацієнтів похилого віку з ГХ під час проведення проби з перетисканням судин верхньої кінцівки [10, 11] вірогідно, порівняно як із групою молодих здорових осіб, так із групою здорових осіб старше 60 років (табл. 2) зменшуються фоновий рівень pO_2 , рівень зниження pO_2 протягом 1-ї та перших 2 хв перетискання, а також рівень зниження pO_2 протягом усього часу перетискання. Ці зміни свідчать про зниження інтенсивності процесів тканинного дихання. Також визначено збільшення латентного періоду підвищення pO_2 після припинення перетискання та часу досягнення 75% рівня підйому pO_2 , а також часу відновлення до вихідного рівня pO_2 ,

що характеризує процес доставки кисню до тканин після закінчення перетискання. Зміна цих показників свідчить про порушення кровообігу саме на рівні мікроциркуляторної ланки системи кровообігу.

Проведене нами дослідження показало (табл. 3), що після курсової терапії атенололом зміни кисневого обміну у пацієнтів з ГХ мали позитивну спрямованість, але носили менш виражений позитивний характер, ніж при лікуванні небівололом. Під час полярографічного дослідження після терапії атенололом спостерігалось недовісне підвищення рівня pO_2 у підшкірній клітковині у хворих похилого віку, який становив $34,45 \pm 3,12$ мм рт. ст. у порівнянні з вихідним $31,21 \pm 1,42$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Під впливом монотерапії атенололом, незважаючи на нормалізацію АТ, не було істотних зрушень у показниках, що характеризують інтенсивність тканинного дихання.

Проте у пацієнтів похилого віку з ГХ під час проведення проби з перетисканням судин верхньої кінцівки на фоні лікування небівололом (див. табл. 3) вірогідно збільшується рівень зниження pO_2 протягом 1-ї хвилини перетискання, а також рівень зниження pO_2 протягом усього часу перетискання. В післяоклюзійний період (реактивна гіперемія) визначено зменшення латентного періоду підвищення pO_2 після припинення перетискання та часу досягнення 75% рівня підйому pO_2 , а також часу відновлення рівня pO_2 (див. табл. 3). Усі ці зміни свідчать як про підвищення інтенсивності тканинного дихання, так і про покращання доставки кисню тканинам на рівні мікроциркуляторної ланки системи кровообігу. Співставляючи отримані результати щодо вивчення процесів забезпечення тканин киснем при лікуванні атенололом та небівололом, слід відзначити високу ефективність небівололу (див. табл. 3).

Таблиця 2

Динаміка pO_2 у підшкірній клітковині передпліччя під час проведення проби з перетисканням судин передпліччя у практично здорових осіб різного віку та у пацієнтів старше 60 років з ГХ

Етап методики	Показник	Здорові особи молодого віку (18–29 років), n=20	Здорові особи старше 60 років (60–89 років), n=40	Пацієнти старше 60 років з ГХ (60–89 років), n=79
Вихідний рівень pO_2 , мм рт. ст.		4,75±0,97	26,33±0,72*	20,44±0,58**
Проба з перетисканням судин верхньої кінцівки	Латентний період зниження, с	5,90±1,50	14,55±1,10*	18,05±1,07
	Зниження pO_2 за 1-шу хвилину, мм рт. ст.	7,50±0,57	4,18±0,30*	3,56±0,22
	Зниження pO_2 за 2 хв, мм рт. ст.	15,71±0,94	8,81±0,52*	7,46±0,30
	Зниження pO_2 за 10 хв, мм рт. ст.	33,69±0,80	16,53±0,83*	12,92±0,40*
	Кут зниження, градус	53,75±1,53	31,50±0,95*	26,26±0,01*
Період після перетискання судин верхньої кінцівки (реактивна гіперемія)	Латентний період, с	9,65±1,35	17,9±1,06*	24,06±0,35*
	Час досягнення 75% вихідного рівня, с	87,90±6,26	115,25±4,02*	134,30±4,34**
	Час досягнення 100% вихідного рівня, с	131,90±8,26	211,62±5,20*	236,01±8,25**

Примітки: * – вірогідність розбіжностей порівняно з показниками у групі осіб молодого віку ($p < 0,05$); ** – вірогідність розбіжностей між показниками у групі здорових осіб старше 60 років та у пацієнтів старше 60 років з ГХ ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Динаміка pO_2 у підшкірній клітковині у пацієнтів похилого віку з ГХ при лікуванні атенололом та небівололом

Етап методики	Показник	Атенолол (60–74 роки), n=20		Небіволол (60–74 роки), n=20	
		Фон	Після лікування	Фон	Після лікування
Проба з перетисканням судин верхньої кінцівки	Вихідний рівень pO_2 , мм рт. ст.	31,21±1,42	34,45±3,12	19,6±1,4	22,8±2,24*
	Латентний період зниження, с	17,30±0,75	15,00±0,75	16,8±2,58	14,5±1,12*
	Зниження pO_2 за 1-шу хвилину, мм рт. ст.	5,55±0,42	6,55±0,41	3,5±1,23	4,6±2,26*
	Зниження pO_2 за 10 хв, мм рт. ст.	16,30±0,56	21,21±0,37	13,8±3,12	18,1±1,78*
	Кут зниження, градус	16,81±0,32	17,25±0,41	27,1±3,48	39,2±2,89*
Період після перетискання судин верхньої кінцівки (реактивна гіперемія)	Латентний період підвищення, с	4,66±0,47	4,39±0,34	17,5±1,55	14,5±2,12*
	Час досягнення 75% вихідного рівня, с	123,35±2,08	115,11±2,26	130±15,89	100±5,45*
	Час досягнення 100% вихідного рівня, с	252,15±3,16	234,25±2,49	210±18,79	150,44±66,45*

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з вихідним станом.

Зауважимо, що постачання тканин киснем нерозривно пов'язано із системою периферичного кровообігу та є однією з найважливіших функцій системи мікроциркуляції. Тобто спроможність зазначеного процесу перш за все залежить від функціонування найдрібніших судин периферійної ланки кровообігу. Підтвердження цієї думки можна знайти у роботах, проведених нами раніше. Встановлено, що з віком погіршується стан мікроциркуляції [23], превалює спастична та спастико-атонічна форма капілярів, зменшується їхня кількість на 1 мм², спостерігається складж-феномен та виникає стаз, що віддзеркалюють, у свою чергу, порушення гемореологічних властивостей крові [26], які погіршуються за умов розвитку ГХ [19]. Аналіз якісних показників функціонального стану в капілярному відрізку судинного русла серед обстежених до лікування свідчить про перевагу уповільненого капілярного кровотоку з переходом у стаз.

Після курсового лікування атенололом за даними телевізійної біомікроскопії капілярів нігтьового ложа ІV пальця лівої руки у пацієнтів з ГХ спостерігається прискорення капілярного кровотоку: у хворих похилого віку від 15% випадків (3 особи) до лікування й до 60% випадків (12) – після лікування ($p < 0,05$). Відзначено також зміни характеру капілярного кровотоку у пацієнтів з ГХ після монотерапії атенололом. Якщо до лікування у хворих переважав гомогенно-зернистий і зернистий типи капілярного кровотоку, то після лікування – гомогенний (у хворих похилого віку: з 15% випадків (3 особи) до лікування й до 50% випадків (10) – після лікування. Отримані результати свідчать про гомогенізацію капілярного кровотоку у пацієнтів з ГХ, які отримували атенолол.

Співставлення результатів прижиттєвої капіляроскопії судин нігтьового ложа на фоні лікування небівололом спостерігається прискорення капілярного кровотоку у

70% обстежених, збільшується частка гомогенного (65%) та зменшується відсоток гомогенно-зернистого (фон – 85%, після лікування – 54%) кровотоку.

Але при цьому не визначено достовірного збільшення діаметра артеріальних браншів, зменшення діаметра перехідного коліна та збільшення кількості капілярів у обстежених обох груп.

Результати вивчення бульбарної мікроциркуляції мали односпрямований характер. Ми не виявили достовірного збільшення функціонуючих капілярів на 1 мм² поля зору ні при застосуванні атенололу, ні при застосуванні небівололу. Але під час медикаментозного лікування небівололом і у пацієнтів похилого віку з ГХ (табл. 4) вірогідно зменшився показник загального кон'юнктивального індексу за рахунок переважно внутрішньосудинного складника, тобто зменшився відсоток наявності складж-феномену у венулах, капілярах та артеріолах, що в свою чергу сприяло прискоренню та гомогенізації кровотоку судин бульбарної кон'юнктиви.

Такі результати засвідчують, що завдяки NO-синтезуючій дії небівололу відбувається більш виражена гомогенізація кровотоку на рівні мікроциркуляції.

На нашу думку, зменшення внутрішньосудинного показника, яке спричинено прискоренням та гомогенізацією кровотоку, обумовлено покращанням гемореологічних властивостей крові. Так, у раніше виконаних роботах [7, 8] нами показано, що на фоні терапії небівололом достовірно знижувався рівень спонтанної та індукованої агрегації (табл. 5). Слід зазначити, що найбільш виражений вплив небівололу виявлено на рівень адреналініндукованої агрегації тромбоцитів, що, вірогідно, пов'язане із блокадою бета-адренергічних рецепторів на поверхні тромбоцитів. Ще одним механізмом антиагрегантного ефекту небіволола є збільшення синтезу NO, що

Таблиця 4

Динаміка показників капіляроскопії бульбарної кон'юнктиви у пацієнтів похилого віку з ГХ впродовж лікування атенололом та небівололом

Показник	Атенолол (60–74 роки), n=20		Небіволол (60–74 роки), n=20	
	Фон	Після лікування	Фон	Після лікування
Судинний кон'юнктивальний індекс, бали	10,65±0,18	10,01±0,12	15,2±1,4	14,36±1,3
Позасудинний кон'юнктивальний індекс, бали	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1
Внутрішньосудинний кон'юнктивальний індекс, бали	3,6±0,13	3,02±0,16	4,1±0,3	2,9±0,2*
Загальний судинний кон'юнктивальний індекс, бали	15,25±0,2	14,03±0,2	20,3±2,1	18,26±1,7*
Діаметр артерійол, мкм	8,5±0,3	9,25±0,3	11,66±1,1	12,36±1,3
Діаметр венул, мкм	28,2±0,5	27,8±0,5	58,3±5,4	56,6±5,5
Артеріоловенулярний коефіцієнт	0,3±0,01	0,33±0,01	0,2±0,01	0,22±0,01
Кількість функціонуючих капілярів в 1 мм ²	7,7±0,18	8,0±0,23	7,01±0,6	7,5±0,6

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з вихідним станом.

підвищує рівень цГМФ у тромбоцитах. Як відомо, збільшення рівня циклічних нуклеотидів є одним з механізмів зниження рівня вільного внутрішньотромбоцитарного кальцію, за рахунок якого відбувається скорочення мікрофіламентів кров'яних пластинок за їхньої активації.

Таблиця 5

Рівень спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів у пацієнтів старшого віку з ГХ на фоні терапії небівололом

Тип агрегації	Етап обстеження		Р
	До лікування	Після лікування	
Спонтанна, %	8,6±1,2	4,3±0,1	<0,05
Адреналініндукована, %	54,7±3,7	18,6±1,7	<0,05
АДФ-індукована, %	49,7±2,2	27,6±2,1	<0,05
Колагеніндукована, %	36,4±1,3	20,9±1,4	<0,05

Слід зазначити також, що терапія небівололом сприяла стабілізації гемореологічних показників – зниженню рівня агрегації еритроцитів і зменшенню в'язкості крові. Найімовірніше цей обумовлено ендотеліпротекторним і антиагрегантним ефектами препарату, а також позитивним впливом небівололу на мембрану еритроцитів, що стабілізує стан червоних кров'яних тілець.

Висновки

Дане дослідження показало, що небіволол у порівнянні з атенололом є ефективним засобом, що забезпечує стійкий антигіпертензивний ефект протягом 24 год за призначення один раз на добу, тобто відповідає важливий вимозі до ідеального гіпотензивного препарату. Відомо, що тривалість дії різних β -адреноблокаторів істотно різниться і лише обмежена кількість препаратів цієї групи забезпечує 24-годинний гіпотензивний ефект [60]. За даними добового моніторингу АТ, небіволол сприяв

достовірному зниженню середньоденного та середньонічного рівня АТ, а також нормалізації добового індексу навантаження тиском, що має важливе прогностичне значення. Відомо, що збільшення добового індексу чи недостатнє зменшення є причиною ураження органів-мішеней при ГХ. Тому ефективне зниження АТ або навіть нормалізація навантаження тиском забезпечує органопротекторну дію антигіпертензивної терапії. У нашому дослідженні чутливими до небівололу при монотерапії виявилися 75% хворих, що відповідає даним інших авторів [42].

Крім стійкого антигіпертензивного ефекту, у раніше проведених дослідженнях [7, 8, 16, 24, 25] ми спостерігали покращання функціонального стану ендотелію при застосуванні небівололу у пацієнтів похилого віку з ГХ. Це певною мірою пояснюється не лише ендотеліозалежними ефектами небівололу, що пов'язані не тільки з блокадою β_1 -адренергічних рецепторів, а із збільшенням продукції ендотелію залежного розслаблюючого фактора NO, тобто із прямим впливом на ендотелій судин, що підтверджено роботами *in vivo* [31, 39] і результатами клінічних досліджень [31, 57]. Авторами було показано судиннорозширювальну дію небівололу не лише у разі внутрішньовенного введення в плечову артерію, але також і при тривалому прийомі в дозі 5 мг, чого не було відзначено під час застосування бісопрололу та атенололу.

Відомо, що функціонування мікроциркуляторної ланки системи кровообігу значною мірою залежить від стану реологічних властивостей крові [53, 58]. У виконаних раніше дослідженнях [7, 9, 13] показано, що під впливом небівололу поліпшуються показники реологічних властивостей крові: знижується індекс агрегації та підвищується індекс деформованості еритроцитів, зменшується агрегаційна активність тромбоцитів, що пов'язане як з безпосереднім впливом препарату, так і за рахунок поліпшення ендотеліальної функції. Ці зміни свідчать про дезагре-

гаційну дію небівололу, обумовлену впливом препарату безпосередньо на синтез ендотеліального NO ендотелієм.

Узагальнюючи отримані дані, слід впевнено зазначити, що під впливом прийому небівололу не лише нормалізуються добовий профіль АТ і циркадний ритм АТ, знижуються САД і ДАД, а й достовірно поліпшуються мікроциркуляція, функція ендотелію, реологічні властивості крові, знижується підвищена агрегаційна здатність тромбоцитів, що сприяє покращанню умов доставки кисню тканинам. Це, в свою чергу, сприяє попередженню розвитку тромботичних ускладнень у пацієнтів старше 60 років з ГХ.

Отже, вищеперераховані зміни на рівні мікроциркуляції є віддзеркаленням тих позитивних зрушень, які відбулися на рівні периферичної ланки судинного русла під впливом монотерапії небівололом, чого не відзначено у разі застосування атенололу. Враховуючи це, можна впевнено стверджувати, що саме небіволол має переваги при застосуванні в геріатричній практиці.

Список літератури

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепшуков И.К. Физиология системы гемостаза. – М.: Москва, 1995. – 243 с.
2. Братусь В.В., Кориленко О.В., Талаева Т.В., Ломаковский А.И. Моноциты и моноцитарно-тромбоцитарное взаимодействие в патогенезе атеросклероза // Укр. кардіол. журн. – 1996. – № 3. – С. 55–60.
3. Волков В.С., Мазур Е.С., Мазур В.В. О клиническом значении уменьшения ночного снижения артериального давления у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 1999. – № 12. – С. 32–34.
4. Коваленко Е.А., Березовский В.А., Эпштейн И.М. Полярографическое определение кислорода в организме. – М: Медицина, 1975. – 230 с.
5. Коркушко О.В. Значимость респираторных, гемодинамических и тканевых факторов в развитии гипоксии в пожилом и старческом возрасте // Проблемы старения и долголетия. – 1998. – № 4. – С. 376–384.
6. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Чижова В.П. Роль системы микроциркуляции в развитии тканевой гипоксии у людей пожилого возраста // Физиол. журн. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 145–147.
7. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Чижова В.П., Дужак Г.В. Изменения микроциркуляции, функции эндотелия и гемореологии под влиянием антигипертензивной терапии небиволола гидрохлоридом у больных ГБ II стадии старше 60 лет // Кровообіг та гемостаз. – 2004. – № 2–3. – С. 68–77.
8. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Чижова В.П., Дужак Г.В. Влияние небиволола на функциональное состояние эндотелия сосудов кожи и сосудов бульбарной конъюнктивы у пациентов старше 60 лет с гипертонической болезнью // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 3. – С. 58–67.
9. Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Лишневская В.Ю. Морфофункциональное состояние тромбоцитов при старении // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 5. – С. 18–22.
10. Коркушко О.В., Саркисов К.Г. Роль возрастных изменений микроциркуляции в развитии гипоксии при старении человека // Тр. української наукової конференції з міжнародною участю «Мікроциркуляція та її вікові зміни». – К., 1999. – С. 58–59.
11. Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Забияка Л.К., Лишневская В.Ю. Состояние тканевого кислородного обмена у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью // Укр. терапевт. журн. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 22–24.
12. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Калиновская Э.Г. Гериатрия в терапевтической практике. – К.: Здоровья, 1993. – 820 с.
13. Лишневская В.Ю. Сравнительная оценка чувствительности тромбоцитов к адреналину у практически здоровых людей разного возраста // Тез. докл. респ. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов «Современные фундаментальные и прикладные проблемы клиники внутренних болезней». – Х., 1997. – С. 59.
14. Пат. 46415 Україна, МКІ А61 В5/00, А61 В10/00. Спосіб визначення функціонального стану ендотелію мікросудин в осіб похилого віку / О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська, В.Г. Дужак (Україна). – Заявл. 11.07.01; Опубл. 15.05.02, Бюл. Промисл. Власн. № 5.
15. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Х.: Торсинг, 2000. – 432 с.
16. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Ролик Н.Л. Артериальная гипертензия у больных пожилого и старческого возраста: этиология, клиника, диагностика, лечение // Клин. медицина. – 1997. – № 12. – С. 8–14.
17. Полярографическое определение кислорода в биологических объектах: Материалы I Всесоюзного симпозиума. – К.: Наук. думка, 1968. – 302 с.
18. Полярографическое определение кислорода в биологических объектах: Материалы II Всесоюзного симпозиума. – К.: Наук. думка, 1974. – 292 с.
19. Саркисов К.Г., Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Чижова В.П., Забияка Л.К. Состояние микроциркуляторного русла у больных гипертонической болезнью II ст. пожилого возраста // III Нац. конгресс геронтологів та геріатрів України: Тези доп. (26–28 вересня 2000 р., Київ). – К., 2000. – С. 80.
20. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия: Практ. руководство. – К.: Морион, 2001. – 528 с.
21. Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Купчинская Е.Г., Гулкевич О.В., Цирульнева Н.И. Сравнительная оценка эффективности и переносимости лозартана и

- эналаприла у больных с гипертонической болезнью // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 3. – С. 75–79.
22. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека: в 4 т. – М.: Медгиз, 1958. – Том II. – 630 с.
23. Чеботарев Д.Ф., Коркушко О.В., Лишневская В.Ю., Саркисов К.Г., Дужак Г.В., Чижова В.П. Микроциркуляция и возраст // Материали II міжнар. конф. «Мікроциркуляція та її вікові зміни». – Київ, 22–24 травня 2002 р. – С. 153–164.
24. Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Чижова В.П., Дужак Г.В. Гіпертонічна хвороба у осіб старше 60 років та медикаментозне лікування // Сімейна медицина. – 2004. – № 2. – С. 44–49.
25. Коркушко О.В., Лішневська В.Ю., Чижова В.П., Дужак Г.В. Вплив небівололу на систему мікроциркуляції, функціональний стан ендотелію та кисневе забезпечення тканин у хворих на ГХ II ст. похилого віку (довготривалі спостереження – 6 міс) // Мед. перспективи. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 19–25.
26. Коркушко О.В., Чеботарев Д.Ф., Саркисов К.Г. та ін. Вікові зміни мікроциркуляції і гемореології в людини. В кн.: Матеріали II міжнародної конференції «Мікроциркуляція та її вікові зміни». – Київ, 22–24 травня 2002 р. – К., 2002. – С. 140–146.
27. Москаленко В.Ф. Охорона здоров'я України в світлі вимог Європейського Союзу, конституційних реформ // Укр. мед. часопис. – 2000. – № 6 (20). – С. 16–18.
28. Сіренко Ю.М., Гранич В.М. Значення добового моніторингу артеріального тиску в діагностиці та лікуванні артеріальної гіпертензії // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 2. – С. 71–76.
29. 2003 European Society of hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
30. Blood Pressure Lowering Treatment Trials Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 1955–1964.
31. Cockcroft J.R., Brett S.C., Chen C.H., PL-H. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for L-arginine/NO-dependent mechanism // J. Pharmacol. Exp. Therap. – 1995. – 274. – P. 1067–1071.
32. Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L et al. Morbidity and mortality in the swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 199; 338:1281-5.
33. Gary U., Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. J. Clin. Invest. 1989; 83:1774-1777.
34. Gibbons R.J., Chatterjee K., Daley J. et al. for the task force on practice guidelines, ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 33:2092-197.
35. John S., Schmieder R.E. Impaired endothelial function in arterial hypertension and hypercholesterolemia: potential mechanisms and differences // J. Hypertens. – 2000. – 18. – P. 363–374.
36. Kannel W.B. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor // Amer. J. Cardiology. – 2000. – Vol. 85. – P. 251–255.
37. Kaplan N.M. Clinical hypertension. – 7th ed. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. – 638 p.
38. Lind L., Granslcm S.Q., Milliard J. Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension: a review // Blood Pressure. – 2000. – № 9. – P. 4–15.
39. Linder L., Kłowski W., Buhler F.R., Luscher T.F. Indirect evidence for release of endothelium – derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 1762–1767.
40. Mallion J.-M., Baguet I.P., Siche J.-P et al. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17, N 5. – P. 585–595.
41. Maphy and the two arms of Happhy. JAMA 1989; 262:3272-4.
42. Mc Neely W., Goa K.L. Nebivolol in the management of essential hypertension. Drugs 1999; 57:633-51.
43. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: Principal results. Br. Med. J. 1985; 291:97-104.
44. Meredith P.A., Perloff D., Mancia G., Pickering T. Blood pressure variability and implication for antihypertensive therapy // Blood press. – 1995. – Vol. 4. – P. 5–11.
45. Olsson G., Tuomilehto J., Berglund G. et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. Am. J. Hypertens 1991; 4:151-8.
46. Psaty B.M., Smith N.L., Siscovick D.S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. JAMA 1997; 277:739-45.
47. Puddu P., Puddu G.M., Zaccii F., Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension // Acta Cardiol. – 2000. – № 55. – P. 221–232.
48. Quyyumi A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // Am. J. Med. – 1998. – 105. – P. 32S–39S.
49. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits platelet adhesion to vascular endothelium. Lancet 1987; 2:1057-1058.
50. Sendon J.L., Swetberg K., McMurray J. et al. Консенсус щодо застосування блокаторів бета-адренергічних рецепторів // Укр. кардіол. журн. – 2005. – Додаток 1. – С. 4–20.

51. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic hypertension in the elderly program // JAMA – 1991. – № 265. – P. 3255–3264.
52. The HDFP cooperative group. Persistence of reduction in blood pressure and mortality of participants in the Hypertension Detection and Follow-up Program // JAMA – 1988. – № 259. – P. 2113–22.
53. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, evaluation and treatment of high blood pressure // Arch. Intern. Med. – 1997. – Vol. 157. – P. 2413–2446.
54. Todd J., Anderson G. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – № 34(3). – P. 631–638.
55. Van de Werf F., Janssens L., Brzostek T. et al. Short term effect of early intravenous treatment with beta-adrenergic blocking agents or a specific bradycardia agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. J. Am. Coll. Cardiol. 1993;22:407-16.
56. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S. et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study // J. Amer. Med. Assoc. – 2002. – Vol. 287. – P. 1003–1010.
57. Von Fallois J., Faulhaber H.D. Nebivolol, a beta-blocker of the 3rd generation: modern therapy of arterial hypertension. Results of a multicenter observation study. Schweiz Rundsch Med Prax 2001; 90 (11): 435-41.
58. Vulpis V. Endothelin, microcirculation and hemorheology // Clinical Hemorheology and Microcirculation. – 1999. – Vol. 21. – P. 273–276.
59. Wings L.M.H. Through: peak ratio of the blood pressure response to beta-blockers. J. Hypertens 1994;12 (suppl.1):25-30.
60. Wood D., De Backer G., Faergeman O. et al. for the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention: European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine, European Network. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Eur. Heart J. 1998; 19:1434-1503.

Сравнительная характеристика влияний небиволола и атенолола на кислородное обеспечение тканей и систему микроциркуляции при лечении пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью II стадии

О.В. Коркушко, [К.Г. Саркисов], В.Ю. Лишневская, Л.К. Забияка, В.П. Чижова

РЕЗЮМЕ. Сравнивали эффективность применения бета-адреноблокаторов – атенолола и небиволола у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью (ГБ). Обследованы 40 лиц с ГБ II стадии (по классификации ВОЗ, 1999 г.): 20 из них принимали атенолол в суточной дозе 75 мг, 20 – небиволол в суточной дозе 10 мг. Эффективность лечения оценивали по результатам контрольного и суточного мониторингирования АД, оценки кислородного снабжения тканей и состояния микроциркуляции. Небиволол в дозе 10 мг в сутки более эффективно, чем атенолол в дозе 75 мг в сутки, снижает средние показатели АД, что способствует не только развитию гипотензивного эффекта, но и улучшению условий микроциркуляции и кислородного снабжения тканей.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, атенолол, небиволол, кислородное снабжение тканей, микроциркуляция.

Comparative characteristics of Nebivolol and Atenolol effects on tissue oxygen transport and microcirculation in elderly patients with 2nd degree hypertensive disease

O.V. Korkushko, [K.G. Sarkisov], V.Yu. Lishnevskaya, L.K. Zabyaka, V.P. Chizhova

SUMMARY. The aim of our study was to compare efficacy of cardiac selective beta-adrenoblockers, Atenolol and Nebivolol, in elderly patients with hypertensive disease. Forty patients with 2nd degree hypertensive disease aged 60+ (WHO classification, 1999) participated in the study. Twenty patients received atenolol 75 mg daily, another twenty patients were given nebivolol 10 mg daily. Efficacy of treatment was evaluated by the results of control and 24-hour BP monitoring, tissue oxygen transport and microcirculation. Nebivolol in the dose of 10 mg daily appeared to be more effective than atenolol (75 mg daily) in decreasing average BP values, thereby promoting a development of hypotensive effect and also improving conditions for microcirculation and tissue oxygen transport.

Key words: arterial blood hypertension, atenolol, nebivolol, tissue oxygen transport, microcirculation.

Адреса для листування:

Валентина Петрівна Чижова

Державна установа «Інститут геронтології АМН України»

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК 616.12-008.331.1+616.72-018.3-007.17/.18-007.248]-008.9:[546.41+612.015]

Коррекция нарушений обмена кальция и синтеза оксида азота у больных остеоартрозом с артериальной гипертензией

В.В. Коломиец, К.Ю. Симбирцева*Донецкий государственный медицинский университет*

РЕЗЮМЕ

У 30 больных остеоартрозом с артериальной гипертензией (АГ) изучено влияние курсового приема глутаргина на суточный ритм артериального давления (АД), синтез оксида азота, обмен кальция и состояние костной ткани на фоне терапии индапамидом и кальцием с витамином D₃. Установлено, что комбинированный прием индапамида, кальция с витамином D₃ и глутаргина обеспечивает стойкий антигипертензивный эффект, улучшает суточный профиль АД, уменьшает степень дисфункции эндотелия сосудов, а также приводит к снижению резорбции костной ткани и уменьшению выраженности суставного синдрома.

Ключевые слова:

остеоартроз, артериальная гипертензия, глутаргин, оксид азота, обмен кальция.

Патология костно-мышечной системы, в которой остеоартроз (ОА) занимает лидирующее место, ведет к значительным потерям в экономической, социальной и психологической сферах [2]. Согласно данным последних исследований, ОА часто сопровождается развитием системных изменений костной ткани, которые играют значительную роль в дальнейшем прогрессировании поражения суставов [9]. На формирование остеопенического синдрома у данной группы больных также существенное влияние оказывает наличие такой сопутствующей патологии, как артериальная гипертензия (АГ). При АГ отмечается дефицит внеклеточного кальция вследствие снижения его кишечной абсорбции и повышенного выведения кальция с мочой, что приводит к вторичной активации выработки паратиреоидного гормона, который осуществляет мобилизацию кальция из костной ткани и повышает риск развития остеопороза [12].

Наряду с нарушением обмена кальция, существует целый ряд общих факторов, предрасполагающих к развитию как остеопороза, так и АГ, одним из которых является дефицит эндотелиального синтеза оксида азота. Снижение синтеза оксида азота приводит не только к раз-

витию эндотелиальной дисфункции, но и способствует резорбции костной ткани [10]. Одним из механизмов нарушения синтеза оксида азота является уменьшение активности NO-синтетазы и снижение доступности запасов L-аргинина для образования оксида азота [1].

Цель исследования – изучить влияние курсового приема глутаргина на суточный ритм артериального давления (АД), синтез оксида азота, обмен кальция и состояние костной ткани у больных ОА с АГ на фоне терапии индапамидом и кальцием с витамином D₃.

Материалы и методы исследования

Обследован 31 больной ОА в сочетании с АГ II стадии в возрасте 61,4±1,9 года, которые в течение 12 нед принимали комплексный препарат кальция и витамина D₃ (в суточной дозе 1000 мг карбоната кальция и 400 МЕ витамина D₃) и составили 1-ю группу. 30 больных ОА с АГ II стадии в возрасте 59,8±1,6 года, которые на фоне 3-месячной терапии кальцием с витамином D₃ дополнительно принимали глутаргин в суточной дозе 10 мг/кг в течение 3 нед, составили 2-ю группу. На протяжении исследования все пациенты получали индапамид в суточ-

ной дозе 2,5 мг. Обследованные больные были сопоставимы по возрасту, полу и длительности заболевания.

Все пациенты проходили стандартное общеклиническое обследование, включающее физикальное обследование, сбор анамнеза, и проведение инструментальных и лабораторных исследований. Для оценки суточного ритма АД использовали аппарат «Кардиотехника-4000 АД» («Инкарт», Россия).

Исследование функции эндотелия сосудов на основании эндотелийзависимой (на фоне реактивной гиперемии) релаксации плечевой артерии проводили с помощью сонографического аппарата «Vivid 3»; для контроля измеряли степень эндотелийнезависимой вазорелаксации (сублингвальный прием нитроглицерина в дозе 0,5 мг). Концентрацию метаболитов оксида азота (NO_x) в сыворотке крови определяли с помощью реактива Гриса на спектрофотометре «СФ-4А».

Изучение гомеостаза кальция включало оценку его кишечной абсорбции в условиях перорального кальций-толерантного теста (КТТ) с 0,25 ммоль/кг лактата кальция и почечной экскреции кальция за сутки. Концентрацию кальция в сыворотке крови и моче определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Сатурн-3».

Степень резорбции костной ткани изучали путем количественного определения в моче С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена 1-го типа («CrossLapsTMELISA»). Выраженность суставного синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), функцию суставов – с помощью альгофункционального индекса Лекена.

Полученные результаты обработаны статистически с использованием пакета программ Microsoft Excel и программы «Биостатистика 4.03» (США).

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлена динамика показателей суточного мониторингирования АД у обследованных больных до и после 12 нед приема индапамида совместно с препаратом кальция и глутаргином. Достигнутый к концу курсового лечения уровень САД составил $133,4 \pm 2,2$ мм рт. ст. в 1-й группе и $132,6 \pm 2,3$ мм рт. ст. во 2-й, уровень ДАД соответственно – $80,8 \pm 2,1$ и $77,6 \pm 2,4$ мм рт. ст. Среднее снижение уровней САД и ДАД в обеих группах было статистически достоверным ($p < 0,05$). На фоне лечения отмечено снижение вариабельности систолического и диастолического АД (ВСАД и ВДАД), причем у больных 2-й группы, которые дополнительно принимали глутаргин, значения ВСАД и ВДАД составили $11,2 \pm 0,4$ и $9,4 \pm 0,3$ мм рт. ст., что достоверно отличалось от аналогичных показателей 1-й группы ($p < 0,05$). У пациентов обеих групп достоверно снизились показатели, характеризующие «нагрузку давлением» – индексы времени и площади (ИВ и ИП), – как систолическим, так и диастолическим, а также степень ночного снижения (СНС) АД, что может расцениваться положительно в отношении улучшения прогноза и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений АГ. У больных 2-й группы наблюдалось более выраженное снижение утреннего подъема (УП) АД, причем не только диастолического, что наблюдалось и у больных 1-й группы ($p < 0,05$), но и систолического, повышение ко-

Таблица 1

Показатели суточного мониторингирования АД (СМАД) у больных ОА с АГ в процессе лечения глутаргином на фоне приема индапамида и кальция с витамином D₃

Показатель	1-я группа, n=31		2-я группа, n=30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	$160,6 \pm 4,6$	$133,4 \pm 2,2^*$	$161,7 \pm 4,1$	$132,6 \pm 2,3^*$
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	$103,9 \pm 4,2$	$80,8 \pm 2,1^*$	$102,5 \pm 3,2$	$77,6 \pm 2,4^*$
ВСАД, мм рт. ст.	$15,7 \pm 0,6$	$12,6 \pm 0,4^*$	$14,8 \pm 0,6$	$11,2 \pm 0,4^{* \#}$
ВДАД, мм рт. ст.	$12,7 \pm 0,5$	$11,2 \pm 0,3^*$	$12,3 \pm 0,4$	$9,4 \pm 0,3^{* \#}$
СНС САД, мм рт. ст.	$12,2 \pm 1,3$	$17,8 \pm 1,4^*$	$12,1 \pm 1,4$	$18,1 \pm 1,3^*$
СНС ДАД, мм рт. ст.	$11,6 \pm 1,6$	$17,5 \pm 1,2^*$	$11,8 \pm 1,7$	$17,1 \pm 1,1^*$
ИВ САД, %	$84,7 \pm 6,1$	$50,2 \pm 5,4^*$	$86,5 \pm 6,2$	$46,5 \pm 5,2^*$
ИВ ДАД, %	$55,8 \pm 4,3$	$35,7 \pm 3,2^*$	$54,3 \pm 4,6$	$35,2 \pm 3,1^*$
ИП САД, мм рт. ст./ч	$459,3 \pm 42,2$	$284,2 \pm 38,6^*$	$469,7 \pm 44,0$	$276,4 \pm 41,0^*$
ИП ДАД, мм рт. ст./ч	$288,2 \pm 33,6$	$165,7 \pm 18,5^*$	$278,4 \pm 34,1$	$162,5 \pm 16,2^*$
УП САД, мм рт. ст.	$48,7 \pm 4,5$	$40,3 \pm 4,2$	$49,3 \pm 4,5$	$32,5 \pm 3,8^*$
УП ДАД, мм рт. ст.	$37,1 \pm 2,8$	$28,6 \pm 2,4^*$	$34,6 \pm 2,3$	$19,2 \pm 2,2^{* \#}$

Примечание: * – статистически достоверно по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,05$); # – статистически достоверно по сравнению с показателем в 1-й группе ($p < 0,05$).

торого имеет неблагоприятное прогностическое значение.

Больные ОА требуют постоянной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Неселективные НПВП могут приводить к повышению АД не только у больных с АГ, но и у лиц с нормальным АД за счет подавления системного и локального внутрипочечного синтеза простагландинов E_2 и I_2 , которые наряду с эндотелиальным оксидом азота и гиперполяризующим фактором являются основными вазодилататорами эндотелия сосудов [13]. Нарушение динамического соотношения между вазоконстрикторами и вазодилататорами выражается развитием дисфункции сосудистого эндотелия, которая является одним из основных звеньев развития и прогрессирования АГ. В результате проведенных исследований были получены данные относительно выраженного эндотелийпротекторного действия индапамида, который оказывает прямое вазодилатирующее действие за счет антиоксидантных свойств, повышая биодоступность оксида азота и уменьшая его инактивацию [4]. Коррекция нарушений обмена кальция также оказывает позитивное влияние на метаболизм оксида азота. Устранение недостатка внеклеточного кальция приводит к улучшению функции эндотелия в результате увеличения гиперполяризации артериальной стенки, повышения чувствительности гладкомышечной ткани к оксиду азота и снижения продукции супероксиданиона и вазоконстрикторных простаноидов [8].

В результате проведенного лечения у обследованных больных 1-й группы содержание в сыворотке крови стабильных метаболитов оксида азота возросло с $37,2 \pm 1,3$ до $42,7 \pm 1,4$ мкмоль/л. Прирост концентрации NO_x составил $5,5 \pm 1,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$). У больных 2-й группы, которые дополнительно принимали глутаргин, было отмечено более значительное повышение концентрации метаболитов оксида азота с $38,3 \pm 1,2$ до $48,5 \pm 1,8$ мкмоль/л, т.е. на $10,2 \pm 1,5$ мкмоль/л, что достоверно превышало аналогичный показатель в 1-й группе ($p < 0,05$).

При проведении пробы с реактивной гиперемией после декомпрессии прирост диаметра плечевой артерии увеличился с $7,1 \pm 0,9$ до $12,2 \pm 1,0\%$ в 1-й группе и с $6,9 \pm 0,9$ до $15,1 \pm 0,8\%$ во 2-й ($p < 0,05$). Большой прирост диаметра плечевой артерии у больных 2-й группы ($+8,2 \pm 1,1\%$) по сравнению с его приростом у больных 1-й группы ($+5,1 \pm 0,5\%$; $p < 0,05$) свидетельствует о более выраженной положительной динамике функции сосудистого эндотелия при дополнительном использовании донаторов оксида азота.

Глутаргин содержит в своем составе аминокислоту L-аргинин. Известно, что оксид азота образуется путем окисления терминального атома азота гуанидина в L-аргинине под действием кальций/кальмодулинзависимой изоформы NO-синтазы. Фермент существенно инактивируется при низких концентрациях свободного каль-

ция и максимально активен при его содержании около 1 ммоль/л [1]. Поэтому восстановление баланса кальция в организме положительно влияет на процесс эндотелиального синтеза оксида азота. Комбинированный прием глутаргина и препарата кальция на фоне терапии индапамидом позволяет воздействовать на различные патогенетические звенья эндотелиальной дисфункции у больных ОА с АГ (увеличение выработки и секреции оксида азота эндотелиальными клетками, предотвращение его деградации на фоне оксидантного стресса и др.).

Нормализация АД, обратное развитие дисфункции сосудистого эндотелия и повышенная выработка вазодилататоров позволяют более эффективно осуществлять коррекцию нарушений обмена кальция у больных ОА с АГ. Было также проведено исследование кишечной абсорбции кальция в условиях перорального КТТ с 0,25 ммоль/кг кальция лактата в течение 240 мин [3]. Как видно из табл. 2, после лечения у пациентов обеих групп отмечено достоверное увеличение концентрации кальция в сыворотке крови на 120-й минуте КТТ. Через 240 мин нагрузочного теста концентрация кальция в сыворотке крови практически возвращалась к исходному уровню кальциемии и достоверно отличалась от аналогичного показателя до лечения в обеих группах.

Таблица 2

Динамика общей концентрации кальция в сыворотке крови при пероральном КТТ у больных ОА с АГ в процессе лечения глутаргином на фоне приема индапамида и кальция с витамином D_3

Период КТТ, мин	Концентрация кальция, ммоль/л			
	1-я группа, n=31		2-я группа, n=30	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
0	$2,39 \pm 0,02$	$2,41 \pm 0,03$	$2,40 \pm 0,03$	$2,42 \pm 0,02$
120	$2,65 \pm 0,03$	$2,82 \pm 0,03^*$	$2,64 \pm 0,04$	$2,89 \pm 0,03^*$
240	$2,55 \pm 0,02$	$2,43 \pm 0,04^*$	$2,53 \pm 0,03$	$2,44 \pm 0,03^*$

Примечание: * – статистически достоверно по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,05$).

У больных 2-й группы значительно возросла скорость ликвидации нагрузочной кальциемии за период 121–240 мин с $1,1 \pm 0,22$ до $3,75 \pm 0,17$ мкмоль/л·мин ($p < 0,05$), что достоверно превышало данное значение у больных 1 группы после лечения ($3,16 \pm 0,21$ мкмоль/л·мин; $p < 0,05$). Данные результаты свидетельствуют о повышении эффективности регуляции обмена кальция у больных ОА с АГ на фоне приема глутаргина. Очевидно, что повышение кишечной абсорбции кальция в основном обусловлено приемом препарата кальция с витамином D_3 . В ответ на введение витамина D повышается содержание кальцийсвязывающих белков, участвующих в процессе всасывания кальция в кишечнике. Дополнительный прием

глутаргина на фоне лечения индапамидом и кальцием приводит к улучшению эндотелийзависимой вазодилатации как в периферическом, так и почечном кровотоке, и как следствие к повышению активности 1α -гидроксилазы и увеличению продукции активного метаболита витамина D_3 . Достигаемый в результате этого гормональный баланс обеспечивает более выраженную ответную реакцию кальцийрегулирующих гормонов на нагрузочную кальциемию и повышение чувствительности исполнительных органов-мишеней к действию этих гормонов.

Во 2-й группе на фоне лечения отмечено более выраженное снижение избыточного выведения кальция с мочой. Уровень почечной экскреции кальция за сутки уменьшился с $6,1 \pm 0,6$ до $3,7 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$) в 1-й группе и с $5,9 \pm 0,7$ до $2,8 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$) во 2-й. Индапамид обладает способностью снижать уровень кальциурии путем повышения канальцевой реабсорбции кальция в почках [6]. Более выраженное снижение суточной почечной экскреции кальция при добавлении глутаргина, вероятно, обусловлено не только улучшением почечной гемодинамики и повышением эффективности регуляции гомеостаза кальция, но и снижением темпов резорбции костной ткани и более интенсивным захватом кальция костями для образования новой костной ткани.

У пациентов 1-й группы отмечено достоверное снижение концентрации С-концевых телопептидов в моче с $258,3 \pm 19,3$ до $118,6 \pm 12,7$ мкг/ммоль креатинина ($p < 0,05$). У больных 2-й группы содержание маркеров костной резорбции достоверно уменьшилось как по сравнению с исходным значением ($249,7 \pm 18,6$ мкг/ммоль креатинина), так и с показателем в 1-й группе ($74,7 \pm 16,2$ мкг/ммоль креатинина; $p < 0,05$). Определенную роль в замедлении процессов костного ремоделирования играет коррекция нарушения синтеза оксида азота. По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования 144 женщин в постменопаузе использование изосорбида мононитрата в качестве донатора оксида азота на протяжении 3 мес привело к значительному снижению костной резорбции и повышению остеосинтеза [7]. Применение L-аргинина в лечении остеопороза, вызванного приемом преднизолона, сопровождалось положительной динамикой состояния костной ткани [11]. Известно, что оксид азота оказывает прямой блокирующий эффект на остеокластзависимую резорбцию костной ткани, а эндотелиальная NO-синтаза принимает активное участие в регуляции минерализующей активности остеобластов [5].

Замедление темпов ремоделирования костной ткани у обследованных больных приводит к снижению метаболической активности субхондральной кости и уменьшению выраженности суставного синдрома. Целость суставного хряща в значительной мере зависит от механических свойств его костного ложа. Субхондральная кость также принимает непосредственное участие в трофическом обеспечении сустава. При увеличении нагрузок на

суставной хрящ процессы альтерации в подлежащей части субхондральной кости могут стать важным этиологическим фактором развития и прогрессирования ОА [9]. После лечения у больных ОА с АГ обеих групп отмечалась достоверная положительная динамика показателя боли по ВАШ и индекса Лекена. После каждого из курсов лечения боль в покое уменьшилась в 1-й и 2-й группах соответственно на 56,3 и 55,4% ($p < 0,05$). Индекс Лекена снизился в 1-й группе с $8,4 \pm 0,3$ до $5,4 \pm 0,4$ балла, во 2-й – с $8,6 \pm 0,4$ до $5,6 \pm 0,3$ балла ($p < 0,05$).

Выводы

1. Комбинированный прием индапамида, кальция с витамином D_3 и глутаргина обеспечивает стойкий антигипертензивный эффект, сопровождающийся улучшением суточного профиля АД у больных ОА с АГ.

2. При использовании глутаргина на фоне терапии индапамидом и кальцием с витамином D_3 у больных ОА в сочетании с АГ повышается эндотелиальный синтез оксида азота и уменьшается степень дисфункции эндотелия сосудов.

3. Повышение эффективности регуляции обмена кальция и подавление резорбции костной ткани в результате коррекции нарушений синтеза оксида азота приводят к положительной динамике суставного синдрома у больных ОА с АГ.

Перспективы дальнейших исследований

В дальнейших исследованиях целесообразно уточнить эффективные дозы и длительность использования препаратов кальция с витамином D_3 и донаторов оксида азота в лечении больных ОА с АГ.

Список литературы

1. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // Укр. ревматол. журн. – 2003. – № 4 (14). – С. 3–10.
2. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. – К.: Морион, 2003. – 448 с.
3. Коломієць В.В., Боброва О.В. Есенціальна гіпертензія і гомеостаз кальцію. – К.: Четверта хвиля, 1998. – 196 с.
4. Свищенко Е.П., Безродная Л.В. и др. Влияние индапамида на суточный профиль артериального давления и нейрогуморальные факторы его регуляции // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 1. – С. 65–68.
5. Afzal F., Polak J., Buttery L. Endothelial nitric oxide synthase in the control of osteoblastic mineralizing activity and bone integrity // J. Pathol. – 2004. – Vol. 202 (4). – P. 503–510.
6. Ceylan K., Topal C., Erkoç R. et al. Effect of indapamide on urinary calcium excretion in patients with and without urinary stone disease // Ann. Pharmacother. – 2005. – Vol. 39. – P. 1034–1038.

7. Jamal S., Cummings S., Hawker G. Isosorbide Mononitrate Increases Bone Formation and Decreases Bone Resorption in Postmenopausal Women: A Randomized Trial* // J. Bone Miner. Res. – 2004. – Vol. 19. – P. 1512–1517.
8. Jolma P., Kalliovalkama J. High-calcium diet enhances vasorelaxation in nitric oxide-deficient hypertension // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2000. – Vol. 279 (3). – P. 1036–1043.
9. Largo R., Fernandes-Valle M. Osteoporosis increases the severity of cartilage damage in an experimental model of osteoarthritis in rabbits // Osteoarthritis Cartilage. – 2006. – Vol. 20. – P. 381–390.
10. McFarlane S., Muniyappa R. et al. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boded arteries, is there a link? // Endocrin. – 2004. – Vol. 23. – P. 1–10.
11. Pennisi P. et al. Supplementation of L-arginine prevents glucocorticoid-induced reduction of bone growth and bone turnover abnormalities in a growing rat model // J. Bone Miner. Metab. – 2005. – Vol. 23 (2). – P. 134–139.
12. Tsuda K. et al. Bone mineral density in women with essential hypertension // Am. J. Hypertens. – 2001. – Vol. 14. – P. 704–707.
13. Whelton A. et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients // Am. J. Therap. – 2001. – Vol. 8 (2). – P. 85–95.

Корекція порушень обміну кальцію та синтезу оксиду азоту у хворих на остеоартроз з артеріальною гіпертензією

В.В. Коломієць, К.Ю. Сімбірцева

РЕЗЮМЕ. У 30 хворих на остеоартроз з артеріальною гіпертензією вивчено вплив курсового прийому глутаргіну на добовий ритм артеріального тиску (АТ), синтез оксиду азоту, обмін кальцію й стан кісткової тканини на фоні терапії індапамідом і кальцієм з вітаміном D₃. Встановлено, що комбінований прийом індапаміду, кальцію з вітаміном D₃ і глутаргіну забезпечує стійкий антигіпертензивний ефект, поліпшує добовий профіль АТ, зменшує ступінь дисфункції ендотелію судин, а також сприяє зниженню резорбції кісткової тканини та зменшенню вираженості суглобового синдрому.

Ключові слова: остеоартроз, артеріальна гіпертензія, глутаргін, оксид азоту, обмін кальцію.

Correction of calcium metabolism and nitric oxide synthesis disturbances in hypertensive osteoarthritis patients

V.V. Kolomiets, K.Y. Simbirtseva

SUMMARY. In the group of 30 osteoarthritis patients with arterial hypertension treated with indapamide and calcium with vitamin D, we studied effects of glutargine therapy on 24-hour blood pressure, nitric oxide synthesis, calcium metabolism and bone tissue turnover. It has been found that combined intake of indapamide, calcium with vitamin D, and glutargine has produces stable antihypertensive effect, improves 24-hour blood pressure profile and endothelial function, and reduces bone tissue resorption improving cartilage function.

Key words: osteoarthritis, arterial hypertension, glutargine, nitric oxide, calcium metabolism.

Адрес для переписки:

Ксения Юрьевна Симбирцева
83048, Донецк, ул. Артема, 163, кв. 21

УДК 616.61:616.379-008.67 616.12-008.331.1]-092:543.353:612.13:546.172.6-03

Влияние ω -3-ненасыщенных жирных кислот на показатели антиоксидантной системы, гемодинамику и метаболизм оксида азота у больных с диабетической нефропатией и артериальной гипертензией

И.И. Топчий, Т.В. Горбач¹, А.Н. Кириенко, В.П. Денисенко

Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины, Харьков

¹Харьковский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

В статье показано положительное влияние ω -3-ненасыщенных жирных кислот на течение диабетической нефропатии по результатам воздействия препарата на показатели антиоксидантной системы, метаболизм оксида азота и гемодинамику. Исследование базируется на опыте лечения 38 пациентов с сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Ключевые слова:

ω -3-ненасыщенные жирные кислоты, оксид азота, S-нитрозотиол, диабетическая нефропатия.

Несмотря на определенные успехи в лечении сахарного диабета, в последние годы заболеваемость и смертность среди больных с диабетической нефропатией (ДН) и артериальной гипертензией (АГ) остаются очень высокими. Показатель смертности среди пациентов с поражением почек в пять раз выше, чем таковой в общей популяции, при этом ведущей причиной заболеваемости и смертности являются сердечно-сосудистые заболевания, составляющие приблизительно 50% летальных случаев [16]. Выяснение причин и особенностей развития сердечно-сосудистой патологии у лиц с заболеваниями почек является в настоящее время одной из актуальных проблем в клинике внутренних болезней.

Одним из наиболее важных открытий последних лет, имеющих большое значение в клинической медицине и позволяющих по-новому подойти к пониманию механиз-

мов развития ряда физиологических и патологических процессов в организме, является установление роли оксида азота (NO) в жизненно важных процессах – он является нейротрансмиттером, цитотоксическим агентом, влияет на агрегацию тромбоцитов и рассматривается в настоящее время как один из основных факторов регуляции сосудистого тонуса [12]. Необходимо отметить чрезвычайно важную способность оксида азота формировать пероксинитриты при взаимодействии с супероксидными радикалами, что приводит к токсичности клеток через склонность пероксинитритов стимулировать посттрансляционные изменения в тирозиновых остатках белков [11, 15]. Таким образом, биологические эффекты оксида азота зависят как от концентрации произведенного NO, так и от особенностей локальной окружающей среды, особенно от наличия и выработки тиолов и пероксинит-

ритов. Нарушение системного NO-зависимого расслабления сосудов может быть обусловлено несколькими механизмами: ремоделированием сосудов, нарушением соотношения активности индуцибельной и конституционной NO-синтазы, изменением направлений метаболизма оксида азота, связыванием его в буферных депо [3, 10]. К факторам, усугубляющим нарушения структуры и функции сосудистой системы, наряду с вышеописанными, относятся также нарушения липидного баланса, изменения агрегатного состояния крови, воспалительное поражение сосудов, оксидантный стресс и др. Результаты ряда исследований по коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний показали эффективность применения ω -3-ненасыщенных жирных кислот (ω -3-ННЖК), однако механизмы такого влияния изучены недостаточно [14].

Цель исследования – определить содержание стабильного метаболита оксида азота S-нитрозотиола и выраженность оксидантного стресса у больных с ДН и АГ в динамике лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторами рецепторов к ангиотензину II и ω -3-ННЖК.

Материалы и методы исследования

Обследованы 38 больных (все мужчины) с компенсированным сахарным диабетом и ДН, средний возраст – $43,3 \pm 8,2$ года. Контрольную группу составили 10 практически здоровых мужчин такого же возраста. Стадию ДН устанавливали согласно классификации, разработанной С.Е. Mogensen (1983). Всем больным было проведено комплексное клиническое обследование с учетом жалоб, данных анамнеза, объективных и дополнительных методов исследования. Обязательными являлись: общеклиническое исследование крови и мочи, биохимическое исследование крови (функциональные пробы печени, почек). Клинико-инструментальное обследование включало: электрокардиографию в покое, рентгенотелевидение органов грудной полости и эхооскопию почек. Центральную и периферическую гемодинамику изучали методами двухмерной количественной эхокардиографии с расчетом параметров по L. Teicholz и тетраполярной грудной реографии; церебральную гемодинамику – методом транскраниальной ультразвуковой доплерографии. Функциональную активность центральной нервной системы определяли по данным видеотестов с использованием оригинального программного обеспечения «Гамма-03».

Кровь для биохимического исследования брали утром, на следующий день после поступления больного в стационар, через 12–18 ч после приема пищи. Забор крови проводили из локтевой вены силиконизированной иглой, самостеком, в пробирки с внесенными реактивами. Содержание S-нитрозотиола в плазме крови определяли флуорометрическим методом [8]. Об активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [4]. Состояние

антиоксидантной системы оценивали по содержанию SH-групп, активности супероксиддисмутазы (СОД) [1], глутатионпероксидазы (ГПО) [2], каталазы (К) [5]. Исследуемые показатели изучали в динамике лечения препаратами базовой терапии, которая состояла из ингибитора АПФ лизиноприла в дозе от 10 до 20 мг в сутки (при наличии признаков ХПН дозу корректировали с учетом показателей креатинина) и блокатора ангиотензиновых рецепторов лозартана в дозе от 50 до 100 мг в сутки. Дозу препаратов подбирали индивидуально, при необходимости в процессе лечения дозу повышали. 18 больных с ДН и АГ (основная группа) дополнительно к базисной терапии принимали ω -3-ННЖК (New Life-1000, New Spirit Naturales, USA), 1 капсула которого содержит 540 мг эйкозопентаеновой кислоты (ЭПК), 360 мг докозагексаеновой (ДГК) и 2 мг α -токоферола, 3 раза в день. Курс лечения составлял 2 мес.

Результаты исследования и их обсуждение

До лечения ЧСС у больных составляла 72 ± 7 в 1 мин. Систолическое артериальное давление (САД) составило 188 ± 28 мм рт. ст., диастолическое (ДАД) – 108 ± 12 мм рт. ст. У всех больных с ДН выявлен мочевого синдром (протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия), уровень креатинина не превышал 0,16 ммоль/л, уровень гемоглобина – 128 ± 5 г/л.

Гемодинамические показатели. В процессе исследования установлено, что для больных с ДН характерно повышение жесткости миокарда, которое с большей степенью вероятности обусловлено действием гликопротеиновых комплексов с развитием фиброза миокарда и гипертрофии левого желудочка.

При изучении центральной и периферической гемодинамики установлено, что у больных с ДН и АГ прогрессивно уменьшается ударный объем (УО) и ударный индекс (УИ) и, как следствие этого, формируется низкий минутный объем (МО) кровотока и объемная скорость выброса (ОСВ) крови. Значительное повышение общего периферического сопротивления (ОПС) у обследованных больных ($p < 0,01$) определяет повышение энергетических затрат миокарда на перемещение крови, развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда ЛЖ, нарушение кардиальной кинетики.

В динамике лечения лизиноприлом и лозартаном отмечено достоверное снижение ОПС ($p < 0,05$), особенно при их комбинации, прием ω -3-ННЖК приводил к уменьшению ОПС еще на 2,5% от исходных значений. В результате снижения ОПС отмечена тенденция к повышению УО и УИ на 10, 11 и 13% соответственно по группам. Такая же тенденция прослеживается для сердечного индекса и ОСВ. Благодаря значительному снижению ОПС повышается МО кровотока (табл. 1).

При изучении церебральной гемодинамики степень артериального кровенаполнения и венозного оттока в процессе лечения значительных изменений не претерпевала. Не

Таблица 1
Изменения центральной и периферической гемодинамики у больных с ДН в динамике лечения (M±m)

Показатель	До лечения	После лечения лизиноприлом и лосартаном (группа сравнения, n=20)	После лечения лизиноприлом, лосартаном и ω-3-ННЖК (основная группа, n=18)
УО, мл	78±5	89±7*	91±18*
МО, л/мин	4,0±0,4	5,7±0,4*	5,8±1,8*
ОПС, н/с ⁵ ·дм ⁵	3550±130	2120±110*	2080±115*
ОСВ, мл/с	236±27	323±42*	324±61*

Примечание: * – показатели достоверны при $p < 0,05$.

изменялись и показатели функциональной активности ЦНС по данным видеотестов в случае лечения базисными препаратами. В основной группе отмечено существенное улучшение параметров функционирования ЦНС – степень концентрации внимания выросла до 0,7 (0,5 – исходный показатель; $p < 0,05$), а время реакции на раздражитель сократилось до 0,14 с (0,18 с до лечения), что может свидетельствовать о церебропротекторном действии ω-3-ННЖК.

Показатели ПОЛ. Из полученных данных (табл. 2) видно, что до терапевтического вмешательства показатели ПОЛ у больных с ДН были повышены ($p < 0,05$), а антиоксидантная система угнетена.

Изменения содержания стабильного метаболита оксида азота. S-нитрозотиол играет важную роль в превращениях и функционировании оксида азота в живых системах: во-первых, он может выступать в качестве депо и транспортного средства оксида азота и, во-вторых, может обеспечивать превращение нейтральных молекул оксида азота при физиологических значениях pH в ионы нитрозония, стабилизировать и переносить последние в клетках и тканях.

В проведенном нами исследовании было установлено, что содержание S-нитрозотиола у больных с ДН несколько повышено по сравнению с контролем. В динамике лечения его содержание более выражено снижается в основной группе (табл. 4), что может быть связано с повышением активности ГПО.

В результате проведенного лечения улучшение клинического состояния отметили практически все больные как основной группы, так и группы сравнения – снизилось артериальное давление, повысилась толерантность к физической нагрузке (табл. 5).

Известно, что воспаление – механизм защиты, предохраняющий организм от формирования опухоли и инфекционных агентов, однако когда этот процесс выходит из-под контроля, он может привести к деструкции ткани и способствовать развитию хронических заболеваний, атеросклероза, сахарного диабета и др. К молекулам, играющим важную роль в воспалении относятся провоспалительные лейкотриены и простагландины. Они образуются при конверсии ω-6 жирнокислотной арахидоновой кислоты (АК) с помощью ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) и 5-липоксигеназы (5-ЛОГ). Известно, что ω-3-жирные кислоты, которыми богат рыбий жир, имеют полезные противовоспалительные свойства. Подобно АК, ω-3-ННЖК – ЭПК и ДГК – являются субстратами для ЦОГ и 5-ЛОГ. Предполагается, что ЭПК и ДГК могут подавлять провоспалительные действия АК и ее метаболитов через конкуренцию за тот же самый ферментативный путь и через индукцию продуктов с меньшей воспалительной активностью [13]. Длительное воздействие высоко очищенных ω-3-ННЖК способно уменьшить окисление липопротеидов тремя возможными механизмами: 1) ЭПК, инкорпорированные в фосфолипиды мембраны клетки, способны защитить липопротеиды от перекисного окисления; 2) фракция α-токоферола в капсулах ω-3-ННЖК может быть также вовлечена в профилактику ПОЛ. Вместе с тем, все же кажется маловероятным, что небольшое количество α-токоферола в каждой капсуле (2 мг в каждой капсуле, то есть 6 мг ежедневно) может значительно конкурировать с ЭПК; 3) включение ЭПК в мембрану может понизить композиционный уровень арахидоновой кислоты, которая служит потенциальным субстратом для 5-ЛОГ. ЭПК в фосфолипидах мембраны клетки ингибирует синтез лейкотриена В-4 и способствует образованию менее активного лейкотриена В-5, который конкурирует за рецепторы лейкотриена В-4. Следовательно, ЭПК может значительно снизить и синтез, и ак-

Таблица 2
Содержание продуктов ПОЛ и компонентов антиоксидантной системы у больных до лечения (M±m)

Группа обследованных	МДА, мкМ/л	SH-группа, мкМ/л	СОД, усл. ед./мг белка	Каталаза, мкат/л	ГПО, мкат/л
Контроль	6,50±0,49	22,2±0,10	11,22±0,46	24,81±0,38	17,1±0,35
Основная группа (n=18)	12,3±0,26	13,4±0,51	6,3±0,21	14,1±0,42	12,6±0,42
Группа сравнения (n=20)	8,21±0,25	18,3±0,2	8,31±0,14	18,3±0,21	13,8±0,56

Примечание: * – показатели достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 3
Содержание продуктов ПОЛ и компонентов антиоксидантной системы в крови больных после лечения (M±m)

Группа обследованных	МДА, мкМ/л	SH-группа, мкМ/л	СОД, усл. ед./мг белка	Каталаза, мкат/л	ГПО, мкат/л
Основная группа (n=18)	7,11±0,28	18,3±0,15	10,18±0,14	20,5±0,19	17,7±0,21
Группа сравнения (n=20)	7,01±0,23	19,2±0,13	10,21±0,18	21,3±0,16	16,5±0,16

Примечание: * – показатели достоверны при $p < 0,05$.

Таблиця 4
Содержание S-нитрозотиола в плазме крови больных
(мкмоль/л) (M±m)

Период	Контрольная группа	Группа сравнения	Основная группа
До лечения	2,07±1,1	4,12±0,51	3,93±0,39
После лечения		2,48±0,37*	1,97±0,45*

Примечание: * – показатели достоверны по сравнению с исходными при $p < 0,05$.

Таблиця 5
АД и ЧСС у обследованных больных в динамике лечения
(M±m)

Показатель	До лечения	Группа сравнения	Основная группа
САД, мм рт. ст.	207±19	142±21*	140±18*
ДАД, мм рт. ст.	110±12	94±13*	90±8*
ЧСС, в 1 мин	74±12	72±8	70±11

Примечание: * – показатели достоверны при $p < 0,05$.

тивность лейкотриенов. Полученные нами данные позволяют предположить, что ω -3-ННЖК могут внести вклад во все эти три механизма, уменьшая окисление липопротеидов. Кроме того, в последнее время внимание исследователей привлекло производное соединения ЭПК под названием Resolvin E1 (RvE1) – был открыт его рецептор, что свидетельствует о наличии еще одного механизма, лежащего в основе противовоспалительной активности ω -3 ННЖК. RvE1 синтезируется в человеческих клетках из ЭПК новым трансцеллюлярным механизмом. Предполагается, что ЭПК преобразуется в 18R-Гидроху-ЕРА в эндотелиальных клетках, а затем перемещается к близлежащим лейкоцитам, где преобразуется в RvE1 под воздействием 5-ЛОГ. При воздействии RvE1 подавляется инфильтрационная способность лейкоцитов, продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов [9]. Полагают, что эти противовоспалительные действия могут происходить через механизм, который включает связывание RvE1 с G-протеиновым рецептором на поверхности клетки Chem R23, который стимулирует MAP киназу и ингибирует NFkB (рисунок).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у больных с ДН и АГ без нарушения азотовыделительной функции почек повышается содержание стабильного метаболита оксида азота. Под влиянием комбинации препаратов ингибитор АПФ + блокатор рецепторов к ангиотензину II напряженность в системе ренин-ангиотензиновой системы существенно снижается, NO выделяется из S-нитрозотиола, что приводит к снижению ОПС. Несколько более значительное снижение S-нитрозотиола в группе больных, получавших ω -3-ННЖК, может быть связано с их гиполипидемическим и антиоксидантным действием. Кроме того, потенцирующее действие ω -3-ННЖК на препараты базисной терапии может быть связано с уменьшением активности Ca^{++} -независимой iNO-синтазы. Наше исследование согласуется с

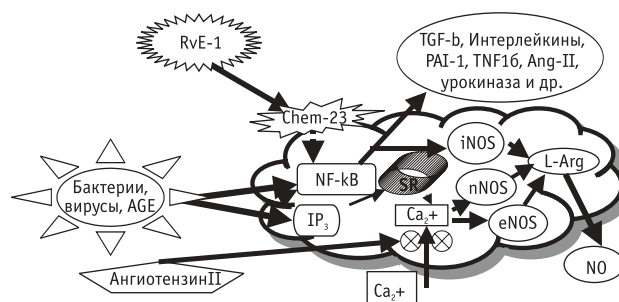


Рисунок. Механизм влияния ω -3-ненасыщенных жирных кислот на секреторные свойства клеток крови и сосудов

→ активация ингибирование ⊗ кальцевые каналы

SR – саркоплазматический ретикулум, NF-kB – ядерный фактор транскрипции, IP₃ – инозитол-трифосфат, TGF-β – трансформирующий фактор роста-β, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1, TNF1α – фактор роста опухолей, Ang-II – ангиотензин-II, NOS – NO-синтазы, L-Arg – L-аргинин, NO – оксид азота; RvE-1 – Resolvin E-1, AGE – конечные продукты усиленного гликозилирования, Chem-23-рецептор поверхности клетки

гипотезой, согласно которой несмотря на то, что конечный продукт – оксид азота – для всех троих NO-синтаз является общим, пути их активации значительно различаются [6, 7]. Так как индуцибельная NO-синтаза активируется в основном через механизм с участием NFkB, то, по всей вероятности, применение ω -3 ННЖК приводит к уменьшению разобщенности NO-синтаз, снижению угнетающего влияния iNOS на эндотелиальную NO-синтазу и к уменьшению дисфункции эндотелия. Теоретически предпочтительным путем для ограничения окислительного и нитрозативного стресса могла бы быть высоко-селективная ингибция iNO-синтазы или удаление из сосудистого русла примесей пероксинитрита. Представленные нами данные о снижении количества перекисей и повышении активности ГПО под воздействием ω -3-ННЖК в какой-то мере способствуют этому процессу. Идентификация специфического рецептора, являющегося посредником полипотентного воздействия производных ω -3-ННЖК будет способствовать разработке новых терапевтических подходов в лечении болезней почек и сердечно-сосудистой системы.

Выводы

1. У больных с ДН отмечается наличие оксидантного стресса с повышением содержания продуктов ПОЛ и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты.
2. При развитии ДН без признаков выраженной почечной недостаточности содержание стабильного метаболита NO S-нитрозотиола повышается.
3. Применение ω -3-ННЖК способствует уменьшению оксидантного стресса и снижению АД у больных с ДН, возможно, за счет выделения NO из S-нитрозотиола.

Список литературы

1. Костюк В.А., Потапова А.Н., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности СОД,

- основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
2. Меин В.М. Простой и специфический метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. – 1986. – № 12. – С. 724–727.
 3. Топчий И.И., Горбач Т.В., Бондарь Т.Н. Взаимосвязь изменений антиоксидантной системы и метаболизма оксида азота у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией // Серце і судини. – 2006. – № 1. – С. 89–94.
 4. Федорова Т.К., Коршунова Т.С., Ларская Э.Т. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюорометрии // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 25–28.
 5. Чевери С., Андел Т., Штрелер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 9–13.
 6. Chang P., Chen T., Chang C., Hou C., Chan P., Lee A. Advanced glycosylation end products induce inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression via a p38 MAPK-dependent pathway // Kidney Int. – 2004. – Vol. 65. – P. 1664–1675.
 7. Evans R.G., Fitzgerald S.M. Nitric oxide and superoxide in the renal medulla: a delicate balancing act // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2005. – Vol. 14. – P. 9–15.
 8. Goldman R., Vlessis A., Trunkey D. Nitrosothiol quantification in human plasma // Analytical Biochemistry. – 1998. – N 259. – P. 98–103.
 9. Fish Oil: a novel anti-inflammatory mechanism // R@D Systems cytokine bulletin. – 2005. – November. – P. 1–5.
 10. Ostendorf T., Roeyen C., Westenfeld R. Inducible Nitric Oxide Synthase-Derived Nitric Oxide Promotes Glomerular Angiogenesis via Upregulation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptors // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – N. 8. – P. 2307–2319.
 11. Pallone T.L. Is oxidative stress differentially regulated in the renal cortex and medulla? // Nephrology. – 2006. – V. 12, N 3. – P. 118–119.
 12. Schaufele T.G., Schlaich M.P., Delles C et al. Impaired basal NO activity in patients with glomerular disease and the influence of oxidative stress // Kidney Int. – 2006. – Vol. 70. – P. 1177–1181.
 13. Taccone-Gallucci M., Manca-di-Villahemnos S., Battistini L., Stuffer R.G., Tedesco M., Maccarrone M. N-3. PUFAs reduce oxidative stress in ESRD patients on maintenance HD by inhibiting 5-lipoxygenase activity // Kidney Int. – 2006. – Vol. 69. – P. 1450–1454.
 14. Theuer J., Shagdarsuren E., Dominik N., Kaergei E., Honeck H. et al. Inducible NOS inhibition, eicosapentaenoic acid supplementation, and angiotensin II-induced renal damage // Kidney Int. – 2005. – Vol. 67. – P. 248–258.
 15. Vinas J.L., Sola A., Hotter G. Mitochondrial NOS upregulation during renal I/R causes apoptosis in a peroxynitrite-dependent manner // Kidney International. – 2006. – Vol. 69. – P. 1403–1409.
 16. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1983–1992.

Вплив ω -3-ненасичених жирних кислот на показники антиоксидантної системи, гемодинаміку та метаболізм оксиду азоту у хворих з діабетичною нефропатією і артеріальною гіпертензією

I.I. Топчий, Т.В. Горбач, О.М. Кірієнко, В.П. Денисенко

РЕЗЮМЕ. У статті показано позитивний вплив ω -3-ненасичених жирних кислот на перебіг діабетичної нефропатії за результатами дії препарату на показники антиоксидантної системи, метаболізм оксиду азоту та гемодинаміку. Дослідження базується на досвіді лікування 38 пацієнтів із цукровим діабетом та артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: ω -3-ненасичені жирні кислоти, оксид азоту, S-нітрозотіол, діабетична нефропатія.

Influence of ω -3-unsaturated fatty acids on the antioxidant system, hemodynamic and nitrogen oxide metabolism in patients with diabetic nephropathy and arterial hypertension

I.I. Topchiy, T.V. Gorbach, A.N. Kirienko, V.P. Denisenko

SUMMARY. This work has documented the positive influence of ω -3-nonsaturated fat acids on the course of diabetic nephropathy, to judge from their action on the antioxidant system, hemodynamic and nitrogen oxide metabolism that has been observed. Investigation is based on the experience of treating 38 patients with diabetes mellitus and arterial hypertension.

Key words: ω -3-unsaturated fatty acids, nitrogen oxide, S-nitrosothiol, diabetic nephropathy.

Адрес для переписки:

Иван Иванович Топчий

Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины
61039, г. Харьков, пр-т Постышева, 2а

УДК 616.127-08:615.22

Вплив комбінації бісопрололу та ритмокору на серцевий ритм і структурно-функціональні показники міокарда у пацієнтів з малими структурними серцевими аномаліями

Н.Ю. Осовська

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

РЕЗЮМЕ

Наведено результати вивчення особливостей порушень ритму серця і стану вегетативної нервової системи у 67 молодих хворих з малими серцевими аномаліями (пролапсом мітрального клапана, аномальними хордами лівого шлуночка та їх поєднанням). Встановлено позитивний вплив бісопрололу та ритмокору на частоту як надшлуночкових, так і шлуночкових порушень серцевого ритму, що асоціюється зі зменшенням вегетативного дисбалансу.

Ключові слова:

малі серцеві аномалії, порушення серцевого ритму, вегетативний баланс, бісопролол, ритмокор.

Малі структурні аномалії серця (МСАС) як локальні прояви синдрому сполучнотканинної дисплазії організму в цілому – досить серйозна проблема сучасної кардіології. Незважаючи на активне вивчення цього питання в останні десятиріччя, багато аспектів її залишаються дискусійними і далекими від однозначного трактування.

На даний момент виділяють близько 28 варіантів МСАС. Частота виявлення МСАС у підлітків складає 47–68,9%, причому майже у половин з них зустрічається їхнє поєднання [11]. Однак найбільше клінічне значення і велику частоту мають лише 3–4 варіанти. Найчастішими діагностованими МСАС є пролапс мітрального клапана (ПМК) та аномальні хорди (АХ) лівого шлуночка (ЛШ), частка яких складає 92–95% усіх МСАС.

Дані щодо поширення ПМК досить неоднорідні. Залежно від методів виявлення, критеріїв діагностики та обстеженого контингенту хворих частота ПМК у популяції коливається від 1,8 до 38% [13, 14]. За даними Фремінгемського дослідження ПМК було діагностовано у 2,4% з

3491 обстеженого; серед жінок його частота була дещо вищою, ніж у чоловіків, що склало відповідно 2,7% проти 2,1%; розподіл осіб з ПМК за віком не відрізнявся від такого в групі без ПМК [18]. Серед осіб у віці 25–35 років у загальній популяції, за даними дослідження CARDIA (Coronary Artery Risk Development In young Adults), наявність ПМК було констатовано лише в 0,6%, причому його частота не залежала від статі та раси обстежених [17].

За даними патологоанатомічних досліджень, АХ зустрічаються у 17%, за даними ехокардіографії – у 3–68% населення [15, 21]. Це, безумовно, є наслідком різного методологічного підходу до виявлення АХ та до трактування отриманих даних. В 95% випадків АХ локалізуються в порожнині ЛШ, в 5% – у порожнині правого шлуночка [20]. Вони можуть бути як поодинокими, так і множинними, причому поодинокі зустрічаються в переважній більшості випадків – у 62 та 38% відповідно [16]. У підлітків АХ виявляються частіше, ніж у людей середнього віку.

АХ, як і ПМК, можуть існувати як ізольовано, так і поєднуватися з іншими МСАС. Одні автори [4] при ПМК встановили наявність АХ шлуночків у 68,8% хворих, інші [1] – у 52,6%. Цей факт підтверджує чіткий патогенетичний зв'язок між АХ і ПМК, а також дозволяє погодитися із запропонованим М. Glesbi [19] терміном «mass»-фенотип (змішаний фенотип) у таких пацієнтів і модифікувати «фенотипічну протяжність» у такому вигляді: норма – АХ – ПМК – синдром Марфана або Елерса–Данло.

Клінічна картина МСАС характеризується поліморфізмом. Найчастіше пацієнти з МСАС звертаються до лікарів в зв'язку з проявами вегетативної дисфункції, яка зустрічається у 87% молодих людей [9, 12]. До ознак цього синдрому відносять вегетативні кризи з періодичним підвищенням артеріального тиску, гіпервентиляцію, нейрогенну дисфункцію сечового міхура, порушення терморегуляції та потовиділення, запаморочення, втрату свідомості, мігрень тощо. Найчастішим проявом з боку серця є виникнення різних аритмій, які пацієнти відчують як «зупинку серця», перебої, серцебиття. Аритмії у разі ПМК – другий за частотою виникнення симптом після кардіалгій та перший серед причин раптової смерті у молодих людей [7]. Частота порушень ритму серця залежить від методу виявлення та коливається від 15 до 90% [3]. У пацієнтів з АХ лівого шлуночка частота аритмій складає 17,5–75% випадків залежно від їхньої топіки [8, 12].

Погіршення якості життя, наявність аритмічного ризику, кардіалгії неуточненого генезу у пацієнтів з МСАС обумовлюють подальше вивчення цих патологічних станів, а також визначення заходів медикаментозної корекції та диференційованого підходу до лікування і профілактики МСАС.

Мета роботи – вивчення впливу β -адреноблокатора бісопрололу та комбінації бісопрололу і ритмокору на структурно-функціональні показники міокарда та серцевого ритму за даними холтеровського моніторингу ЕКГ у молодих людей з ПМК, АХ ЛШ та їх поєднанням.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження брали участь 67 пацієнтів з первинним ПМК, АХ ЛШ та проявами вегетосудинної дистонії, середній вік яких склав $19,3 \pm 0,5$ року; чоловіків було 49 (73,1%), жінок – 18 (26,9%). До дослідження не включали пацієнтів із супутньою органічною патологією серця. У 44 пацієнтів виявлено ПМК I–II ст. з регургітацією I–II ст., ознаками міксоматозної дегенерації стулок і підстудкових структур та АХ ЛШ, у 23 пацієнтів реєстрували лише АХ. Пацієнтів розділили на дві групи: до 1-ї було включено 31 особу, які приймали бісопролол у добовій дозі 5–10 мг в 1–2 прийоми; до 2-ї – 36 осіб, які отримували комбінацію бісопрололу в такій самій дозі та ритмокор 2 таблетки тричі на добу. Термін лікування склав 3 міс.

Ступінь тяжкості вегетосудинної дистонії оцінювали за допомогою опитувальника-анкети А.М. Вейна з визначенням кількості балів перед та після лікування.

Ультразвукове дослідження в одномірному та дво-мірному режимах з кольоровою, імпульсною та постійно-хвильовою доплерографією проводили на ехокардіографі SIM 7000 SFM (Італія). Залежно від пролабування МК виділяли три ступеня: I – 3–6 мм, II – 6–9 мм, III – більше 9 мм; ступінь мітральної регургітації оцінювали за допомогою кольорового доплера за її глибиною в порожнині лівого передсердя. Величину тракції папілярних м'язів визначали в апікальному доступі як відстань від верхівки заднього папілярного м'яза до лінії клапанного кільця на початку та в кінці систоли. Зміну цієї відстані на протязі систоли вважали величиною тракції папілярних м'язів. Наявність АХ у ЛШ визначали в стандартних та нестандартних позиціях у дво-мірному режимі. Критерієм діагностики вважали наявність у двох позиціях лінійного ехо-щільного утворення, не зв'язаного з клапанним апаратом ЛШ. Визначали також індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), кінцевий діастолічний індекс (КДІ), кінцевий систолічний індекс (КСІ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ, швидкість скорочення циркулярного волокна (V_{cf}), індекс лівого передсердя (ІЛП), відношення швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення за даними трансмітрального кровотоку (Е/А), час сповільнення раннього діастолічного наповнення (Tdec) та час ізоволюметричного розслаблення (IVRT).

Добове моніторування ЕКГ проводили за допомогою апарата моделі 3225 «ДІАКАРД» (АТЗТ «Сольвейг», Київ). Визначали наступні показники: середню частоту серцевих скорочень (ЧСС) за добу, загальну кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕС) за добу, загальну кількість надшлуночкових екстрасистол (НШЕС) за добу, відношення кількості нічних і денних ШЕС та НШЕС (ШЕСпас/ШЕСакт, НШЕСпас/НШЕСакт), наявність та кількість пароксизмів шлуночкової тахікардії (ШТ) та надшлуночкової тахікардії (НШТ), наявність, тривалість та кількість епізодів депресії сегмента ST. Варіабельність серцевого ритму (BCP) оцінювали за допомогою загальноприйнятих показників часового та частотного аналізу: SSDN, RNSSD, pNN50%, LF, HF, LF/HF (таблиця).

Статистичний аналіз проводили за допомогою t-критерію Стюдента для зв'язаних виборок, порівняння відносних величин – за допомогою критерію χ^2 . Динаміку міжгрупових розбіжностей показників визначали за методом Крускал–Уоллеса.

Результати дослідження та їх обговорення

У літературі обговорюються різні механізми аритмогенезу у пацієнтів з ПМК та АХ. Більшість дослідників відводять основну роль у патогенезі аритмій при ПМК наявності конституціонального нейроендокринного серцево-

Таблиця
Порівняння ступеня зміни показників до і після лікування
в групах хворих з МСАС, які отримували лікування
біспрололом та комбінацією біспрололу і ритмокору

Показник	Динаміка в 1-й групі, %	Динаміка в 2-й групі, %	Ps
Сума балів за вегетативною шкалою	-44,4	-44,1	Нв
КДІ, мл/м ²	-2,5	-2,3	Нв
КСІ, мл/м ²	-8,3	-8,2	Нв
ІММЛШ, г/м ²	-2,8	-3,0	Нв
ФВ, %	+3,1	+5,9	<0,0001
Vcf, с ⁻¹	+7,0	+12,3	<0,0001
ІЛП, мм/м ²	-11,4	-12,4	<0,05
Е/А	-	-22,6	<0,0001
Tdec, мс	-1,0	+7,9	<0,0001
IVRT, мс	+0,7	+24,9	<0,0001
Середня ЧСС	-5,2	-8,9	<0,0001
Загальна к-ть ШЕС	-50,3	-50,9	Нд
ШЕС _{пас} /ШЕС _{акт}	-15,8	-16,7	0,07
К-ть хворих з епізодами НШТ	-44,5	-66,6	0,002
К-ть хворих з епізодами ШТ	-47,2	-45,1	Нв
Середня к-ть епізодів НШТ за добу	-50,0	-66,7	<0,0001
Середня к-ть епізодів ШТ за добу	-52,4	-50,0	Нв
Загальна к-ть НШЕС	-46,7	-67,3	<0,0001
НШЕС _{пас} /НШЕС _{акт}	0,6±0,04	0,5±0,02	0,029
К-ть епізодів патологічного зміщення ST	-88,9	-92,1	<0,05
Сумарний час ішемії	-90,6	-96,0	<0,05
SDNN	+2,0	+3,2	<0,001
LF	-10,8	-9,7	Нв
RNSSD	+2,6	+12,0	<0,001
HF	+1,9	+7,0	<0,0001
pNN50	+8,7	+11,4	<0,05
LF/HF	-17,4	-20,8	<0,05

Примітка. * – динаміка показників визначена в % приросту показника, де приріст = (величина показника після лікування – величина показника до лікування) / величина показника до лікування; Ps – вірогідність міжгрупових розбіжностей динаміки показників під впливом лікування за методом Крускал–Уоллеса; Нв – не вірогідно.

судинного синдрому, а саме змінам електричної активності міокардіальних волокон в основі стулок мітрального клапана, що обумовлене природженими особливостями провідної системи, неповноцінністю сполучнотканинних структур стулок, вегетативною дисфункцією з перевагою гіперкатехоламінемії [3]. Інші автори вважають, що основою аритмій є розвиток «осередкової кардіопатії» в зоні м'язових клітин мітрального клапана, рефлексорний спазм коронарних артерій у разі надмірного натягнення папілярних м'язів пролабуєчими стулками, підвищена та змінена електрична активність клітин лівого передсердя внаслідок механічного подразнення в систолу стулками мітрального клапана, подовження електричної систоли шлуночків [6, 16].

Практично всі клініцисти єдині в тому, що провідна роль у патогенезі синкопальних станів у пацієнтів з МСАС належить порушенням серцевого ритму у формі пароксизмальних тахікардій та частоті екстрасистолії, дисфункції автономної серцевої системи [10].

До сьогодні немає єдиної точки зору на причини та механізми больового синдрому при ПМК та АХ ЛШ. Розглядається декілька можливих варіантів: локальна ішемія внаслідок надмірного натягнення папілярних м'язів, мікротромбоемболія в зоні між лівим передсердям і задньою стулкою мітрального клапана, патологічна чутливість змінених внаслідок сполучнотканинної дисплазії коронарних судин до адренергічних впливів, зменшення тривалості діастолі внаслідок тахікардії на фізичне та емоційне навантаження, деформація порожнини ЛШ аномальними хордами, субендокардіальна ішемія в місцях потовщення серцевого м'яза, де відходить АХ, тощо [2].

Аналіз структурно-функціональних показників міокарда ЛШ за даними ехокардіографії виявив ряд особливостей у пацієнтів з МСАС у порівнянні з контрольною групою. Найбільш суттєвими і показовими з них були: у пацієнтів з ПМК та АХ вірогідне ($p < 0,001$) збільшення КДІ ЛШ ($82,2 \pm 3,6$ проти $64 \pm 2,6$ мл/м²), ІММЛШ ($84,8 \pm 2,1$ проти $67,4 \pm 1,9$ г/м²), зменшення ФВ ЛШ ($54,1 \pm 0,3$ проти $62,6 \pm 0,3\%$), Vcf ($1,03 \pm 0,01$ проти $1,2 \pm 0,01$ с⁻¹), ВСР тощо. Деяких змін за даними доплерографії зазнала також діастолічна функція ЛШ: в групі, де переважали множинні хорди в поєднанні з ПМК, з'являлися ознаки рестриктивного кровотоку, в групі, де реєстрували товсті серединні хорди – ознаки гіпертрофічного кровотоку. Таким чином, у пацієнтів з МСАС, вірогідно, в першу чергу внаслідок наявності дефекту сполучної тканини в організмі в цілому та сполучнотканинного «каркаса» серцевих структур, в другу – гемодинамічних змін внаслідок існуючих аномалій (патологічній тракції папілярних м'язів, мітральній регургітації, локальній гіпертрофії, перешкоді відтоку крові АХ тощо) розвивається патологічне ремоделювання ЛШ, яке призводить до розвитку негативних та прогностично небезпечних змін його гемодинаміки навіть у людей молодого віку.

Оцінка вегетативного балансу за анкетною-опитувальником, яка включає наявність та ступінь вираженості вегетативних кризів, кардіалгій, перебоїв, серцебиття, запаморочень тощо, дозволила виявити значне підвищення симпатoadреналової активності у обстежених хворих з ПМК, АХ та їх поєднанням. У пацієнтів з МСАС вірогідно ($p < 0,001$) більшою була сума балів, ніж в осіб контрольної групи ($37,7 \pm 1,1$ проти $7,1 \pm 0,3$).

При вивченні показників ВСР у групі хворих з МСАС встановлено помірне зменшення SDNN по відношенню до здорових ($p < 0,05$), збільшення показника низьких частот LF і відношення LF/HF ($p < 0,01$), що свідчило про наявність гіперсимпатикотонії. Однак у частини хворих спостерігалось помірне збільшення показника HF, що відображало підвищення тону парасимпатичної нервової системи. Цей факт можна розглядати як компенсаторний механізм для підтримання вегетативного балансу на більш високому рівні активності вегетативної нервової системи.

Аналіз частоти порушень серцевого ритму виявив також значні особливості в порівнянні з групою контролю. В групі пацієнтів з МСАС середня ЧСС за добу склала 84 за 1 хв, тоді як у пацієнтів контрольної групи цей показник дорівнював 70 за 1 хв ($p < 0,001$). У пацієнтів контрольної групи спостерігалися НШЕС та ШЕС у 12 та 7% відповідно, причому вони не перевищували фізіологічної норми і мали переважно денний тип добового розподілення. У пацієнтів із МСАС ШЕС зустрічалися в 76%, НШЕС – в 91% випадків, у 63% пацієнтів реєстрували короткі епізоди НШТ, майже у половини – короткі епізоди нестійкої ШТ. Циркадний тип порушень ритму у пацієнтів з МСАС, на відміну від осіб групи контролю, був змішаним.

Лікування біспрололом та комбінацією біспрололу і ритмокору (див. таблицю) достовірно ($p < 0,001$) суттєво зменшило вираженість клінічних проявів вегетативних розладів, що відобразилося у зменшенні суми балів за анкетною-опитувальником на 44% без будь-яких розбіжностей між групами.

Позитивний вплив на показники ВСР як частотного, так і часового аналізу відзначено у пацієнтів обох груп. Зменшення показника LF, який відображає тонус симпатичної нервової системи, відбулося в обох групах на 10,8 і 9,7% відповідно без суттєвих відмінностей між групами. Якщо в 1-й групі показник HF, який відображає стан парасимпатичної нервової системи, достовірно не змінився, то в 2-й він достовірно зріс ($p < 0,0001$) у порівнянні до та після лікування, що сприяло також достовірним міжгруповим розбіжностям після лікування (1,9 та 7% відповідно). У сумі це достовірно зменшило показник LF/HF в обох групах, досягнувши достовірності також в міжгруповому порівнянні ($p < 0,05$) на користь комбінації препаратів. Щодо показників годинного аналізу ВСР, то в 1-й групі прослідковувалися лише тенденції до зміни цих

показників, у той час у 2-й групі показники RNSSD, rNN50 достовірно зросли ($p < 0,05$), досягнувши достовірності також в міжгруповому порівнянні ($p < 0,05$). Таким чином, у групі пацієнтів, які приймали комбінацію біспрололу та ритмокору, виявлено більш суттєвий вплив на показники парасимпатичного тону в бік їхнього компенсаторного зростання.

Аналіз розбіжностей між групами показників добового моніторування ЕКГ виявив таке: на фоні майже однакового позитивного впливу на шлуночкові порушення ритму (зменшення майже вдвічі в обох групах), у 2-й групі виявилось більш суттєве достовірне ($p < 0,0001$) зменшення кількості хворих з епізодами НШТ, середня кількість епізодів НШТ за добу, загальна кількість НШЕ (на 44,4 проти 66,6%, 50,0 проти 66,7%, 46,7 проти 67,3% відповідно). Звертає на себе увагу той факт, що якщо в 1-й групі після лікування суттєвого впливу на добове розподілення ЕС не відбулося, то в 2-й достовірно ($p < 0,0001$) на 16,7% зменшився показник $\text{НШЕ}_{\text{пас}}/\text{НШЕ}_{\text{акт}}$ за рахунок більшого впливу на нічні ЕС, що, на нашу думку, пов'язано із отриманим в результаті лікування та описаним вище підвищенням тону парасимпатичної нервової системи за даними ВСР.

Згідно з концепцією аритмогенезу, за наявності таких МСАС, як ПМК і АХ ЛШ, добовий розподіл порушень серцевого ритму має свої особливості: в період денної активності кінцево-діастолічний об'єм ЛШ менший, ніж під час сну, що обумовлено прискоренням серцевого ритму за рахунок рухливої та психоемоційної діяльності і переходом тіла у вертикальне положення, тому аритмогенність АХ зменшується за рахунок зменшення їхнього натягнення та меншої деформації порожнини ЛШ в діастолу. В той же час прояви ПМК та обумовлені їм аритмії нарастають за рахунок «надмірності» клапанного та підклапанного апарату, і аритмогенність у період денної активності підвищується, вночі ситуація змінюється навпаки. Тому у наших пацієнтів з комбінацією МСАС і шлуночкові, і надшлуночкові аритмії реєстрували як вночі, так і вдень. Вплив біспрололу виявився переважно на денні ЕС, які обумовлені здебільшого гіперсимпатикотонією, комбінація біспрололу та ритмокору сприяла також зменшенню нічних, гемодинамічно обумовлених ЕС, вірогідно, за рахунок не тільки зниження тону симпатичної, але й компенсаторного підвищення тону парасимпатичної нервової системи.

За даними добового моніторування ЕКГ у пацієнтів обох груп зменшилася кількість епізодів патологічного зміщення сегмента ST на 88,9 та 92,1% відповідно, тобто порівняно достовірно ($p < 0,05$) більше в 2-й групі. Подібні зміни відбулися також із сумарним добовим часом ішемії. На нашу думку, в 2-й групі відбулася сумація дії β-блокатора та метаболічних властивостей ритмокору за рахунок активації пентозного шунта окиснення глюкози, який є постачальником енергетичних еквівалентів як для

гліколізу, так і для аеробного окиснення. Слід також зазначити, що в обох групах суттєво зменшилася аномальна тракція папілярних м'язів у випадках, де вона була меншою за 5 мм, і майже не змінилася у випадках, де вона була більшою за 5 мм. Цей факт також може відігравати певну роль у зменшенні кількості та тривалості епізодів ішемії у досліджуваних хворих, враховуючи, що саме аномальну тракцію папілярних м'язів вважають одним з механізмів виникнення ішемії у пацієнтів з ПМК.

Зважаючи на той факт, що у пацієнтів з МСАС було відзначено і описано вище ремоделювання ЛШ, очікуваним результатом лікування було зменшення вираженості цього патологічного і прогностично небажаного процесу. За даними ехокардіографії за період лікування не зазнали вірогідних змін ІММЛШ та об'ємів ЛШ, що, ймовірно, пов'язано із коротким терміном лікування. При цьому в обох групах відбувся приріст ФВ та Vcf, достовірно більший у 2-й групі (3,1 проти 5,9% та 7,1 проти 12,3% відповідно). Більш суттєві зміни у 2-й групі відзначено також щодо діастолічної функції, показники якої в 1-й групі не зазнали будь-яких змін після лікування.

Висновки

1. МСАС, особливо поєднання ПМК та АХ ЛШ, супроводжуються порушеннями серцевого ритму та гемодинаміки (зростанням КДІ, ІММЛШ, зниженням ФВ та Vcf) у порівнянні з такими у здорових осіб аналогічного віку.

2. Наявність порушень сполучнотканинного каркаса серця та гемодинамічних зсувів внаслідок існуючих аномалій (патологічна тракція м'язів, мітральна регургітація, локальна гіпертрофія тощо) призводять до ремоделювання ЛШ та прогностично негативних порушень гемодинаміки.

3. Клінічні прояви вегетативної дисфункції у хворих з МСАС асоціюються із змінами ВСР, характерними для переваги тону симпатичної нервової системи. Призначення пацієнтам β-адреноблокатора бісопрололу сприяє як покращанню клінічного стану, так і показників ВСР за рахунок зменшення гіперсимпатикотонії. Додавання до терапії метаболічного кардіоцитопротектора ритмокору сприяло більш суттєвому покращанню вегетативного балансу за рахунок підвищення тону парасимпатичної нервової системи.

4. Комбінована терапія бісопрололом та ритмокором у пацієнтів із МСАС з помірно вираженою тракцією папілярних м'язів зумовила достовірне зменшення кількості і тривалості епізодів ішемії міокарда та сприяла покращанню гемодинамічних показників. За наявності більш вираженої тракції папілярних м'язів ступінь впливу обох варіантів терапії на ішемію та показники гемодинаміки був менш суттєвим.

Список літератури

1. Антонов О.С., Кузнецов В.А. Эхокардиографическая диагностика аномальных хорд левого и правого

желудочков сердца // Кардиология. – 1986. – № 6. – С. 68–70.

2. Барт Б.Я., Беневакая В.Ф. Пролабирование митрального клапана в практике терапевта и кардиолога // Терапевт. арх. – 2003. – № 1. – С. 15–19.
3. Белоконь Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. – М.: Медицина, 1987. – 447 с.
4. Воробьев Л.П., Грибкова И.Н., Петрусенко Н.М. и др. Взаимоотношение синдрома ранней реполяризации желудочков, пролапса митрального клапана и дополнительной хорды левого желудочка // Кардиология. – 1991. – № 9. – С. 106–108.
6. Желтухова Е.В. Клинико-электрофизиологическая характеристика манифестных и латентных нарушений ритма и проводимости сердца при пролапсе митрального клапана: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1989. – 30 с.
7. Куприянова О.О., Лебедева С.В., Кривелевич Н.В. Особенности ритма сердца у детей с пролапсом митрального клапана и аномально расположенными трабекулами левого желудочка // Вопр. соврем. педиатрии. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 68–73.
8. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д., Ковалева Г.П. Аномальная тракция папиллярных мышц как возможный механизм возникновения желудочковой экстрасистолии у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана // Кардиология. – 1995. – № 8. – С. 44–46.
9. Мартынов А.И., Смулевич А.Б., Степура О.Б. и др. Пролабирование митрального клапана как психосоматическая проблема. Обзор // Терапевт. арх. – 2000. – № 10. – С. 27–30.
10. Мартынов А.И., Степура О.Б., Шехтер А.Б. и др. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана // Терапевт. арх. – 2000. – № 9. – С. 67–70.
11. Мутафьян О.А. Малые аномалии сердца у детей и подростков // Рос. семейный врач. – 2004. – № 2. – С. 4–11.
12. Степура О.Б., Остроумова О.Д., Пак Л.С. и др. Аномально расположенные хорды как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани сердца // Кардиология. – 1997. – № 12. – С. 74–76.
13. Сторожаков Г.И., Верещагин Г.С. Морфология митрального аппарата при пролапсе митрального клапана и его осложнениях по данным эхокардиографии // Доктор. – 1997. – № 1. – С. 73–80.
14. Barlow J.R. (1992) Mitral valve billowing and prolapse – an overview // Aust. N. Z. Med. – Vol. 22. (5). – P. 541–549.
15. Beattie J.M., Gaffney F.A., Buja L.M. et al. Left ventricular false tendons in man identification of clinically significant morphological variants // Br. Heart J. – 1986. – Vol. 55. – P. 525.

16. Boudoulas H., Woolay C.F. Mitral valve prolapse syndrome. Evidence of hyperadrenergic state // Amer. J. Hum. Genet. – 1988. – Vol. 29. – P. 1290.
17. Flack J.M., Kvasnicka J.H., Gardin J.M. et al. Anthropometric and physiologic correlates of mitral valve prolapse in a biethnic cohort of young adults: the CARDIA study // Amer. Heart J. – 1999. – Vol. 138. – P. 486–492.
18. Freed L., Levy D., Kevine R. et al. Prevalence and clinical outcome of mitral valve prolapse // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 1–7.
19. Glesby M.J. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // J. Am. Med. Ass. – 1989. – Vol. 262. – P. 523–528.
20. Gullace G., Yuste P., Letouzey J. et al. Aspetti echocardiografici dei falsi tendini intraventricolari // G. Ital. Cardiol. – 1987. – Vol. 17. – P. 318–328.
21. Suwa M., Hirota R., Yoneda Y. et al. Prevalence of the coexistence of left ventricular false tendons and premature ventricular complexes in apparently healthy subjects: a prospective study in the general population // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 12. – P. 910–914.

Влияние комбинации бисопролола и ритмокор на сердечный ритм и структурно-функциональные показатели миокарда у пациентов с малыми структурными сердечными аномалиями

Н.Ю. Осовская

РЕЗЮМЕ. Приведены результаты изучения особенностей нарушений ритма сердца и состояния вегетативной нервной системы у 67 молодых пациентов с малыми сердечными аномалиями (пролапсом митрального клапана, аномальными хордами левого желудочка и их сочетанием). Показано позитивное влияние бисопролола и ритмокора на частоту как желудочковых, так и наджелудочковых нарушений сердечного ритма, что ассоциировалось с уменьшением вегетативного дисбаланса.

Ключевые слова: малые сердечные аномалии, нарушения сердечного ритма, вегетативный баланс, бисопролол, ритмокорт.

Effects of Bisoprolol in combination with Ritmokort on the cardiac rhythm and myocardial functioning in patients with minor heart anomalies

N.Yu. Osovska

SUMMARY. This article deals with cardiac rhythm disturbances and autonomous nervous system status as have been investigated in the group of 67 young patients with minor heart anomalies (mitral valve prolapse, anomalous left ventricle cords). The author has shown positive effects of bisoprolol and ritmokort on the frequency of both, supra-ventricular and ventricular cardiac rhythm disturbances, evidencing for reduced vegetative dysbalance.

Key words: minor heart anomalies, cardiac rhythm disturbances, autonomous nervous system dysbalance, bisoprolol, ritmokort.

Адреса для листування:

Н.Ю. Осовська

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 54

УДК 616.12-008.46:612.173.1]-091.8

Транспортно-трофічне забезпечення міокарда у разі некоронарогенної хронічної серцевої недостатності

О.С. Гавриш, Н.В. Шульц, Є.М. Бесага

Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМН України, Київ

РЕЗЮМЕ

На адреналін-кофеїновій моделі хронічної серцевої недостатності вивчено особливості транспортно-трофічного забезпечення функції міокарда з використанням ін'єкційних, загальногістологічних, гістохімічних методик, поляризованого світла та трансмісивної електронної мікроскопії. Встановлено, що, незважаючи на відсутність гемодинамічно значущих порушень у магістральних артеріях серця, зміни тонуусу інтраміокардіальних судин спричиняють виникнення в міокарді нечітко обмежених і, можливо, нефіксованих мікрозон адекватної гемоперфузії та венозної гіперемії, в котрих порушується нормальний баланс фільтрації в тканину і реабсорбції рідини з інтестицію в кровосносне русло. При цьому внаслідок формування численних мікроевезикулярних каналців значно знижується селективність гістогематичного бар'єра. Ситуація ускладнюється дисфункцією лімфатичного русла серця, функціонально орієнтованого на звільнення тканини від грубодисперсних осмотично активних продуктів. Ретенція в інтерстиції метаболічних шлаків разом з гуморальними чинниками місцевого та екстракардіального походження стимулює дифузний кардіосклероз і сприяє альтеративним змінам кардіоміоцитів.

Ключові слова:

серцева недостатність, кровосносні судини, мікрогемоциркуляторне русло.

Будь-який етіопатогенетичний варіант серцевої недостатності визначається перманентним перебуванням серцевого м'яза в режимі компенсаторної гіперфункції [2, 7]. За цих умов якісно змінюються вимоги до кисневого та трофічного постачання робочих клітин міокарда і механізмів забезпечення гомеостазу внутрішньотканинного середовища. Їхня невідповідність реальним потребам вентрикулярних кардіоміоцитів (КМЦ) разом з постійним перерозподілом функціонального навантаження між ними є важливим патогенетичним компонентом прогресуючого зниження насосної функції серця аж до його декомпенсації, що завершує перебіг даного патологічного процесу [1, 3]. Проте морфофункціональні еквіваленти порушення трофіки міокарда за умов серцевої недостатності, що розвивається за неушкоджених коронарних артерій, вивчені недостатньо, що і визначило мету даного дослідження.

Матеріали і методи дослідження

Спостереження проведено на 17 кролях масою 2,5–3,5 кг, з яких 7 увійшли до контрольної групи. Хронічну серцеву недостатність відтворювали за модифікованою нами методикою з використанням повторних внутрішньовенних ін'єкцій адреналіну та кофеїну [8]. Загальна тривалість експеримента – до 3 міс. Матеріал отримували під етаміналовим наркозом (30 мг/кг). Для гістологічних досліджень тканину міокарда фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і занурювали у парафінові блоки. Гістотопограми серця забарвлювали гематоксиліном і еозином та пікрофуксином за Ван-Гізеном. Лімфатичне русло серця вивчали на просвітлених макро- і мікроскопічних препаратах після його попередньої ін'єкції масою Герота (берлінська лазур на параформі 1:150). На субклітинному рівні визначали розподіл некомпенсованих від'ємних зарядів глікозаміногліканів

(ГАГ) і сіалових кислот (тест з феризолем), активність АТФ-ази (за Рехардтом і Кокко) [5] та НАДФН-діафори [9]. Для електронно-мікроскопічних досліджень зразки тканини фіксували в 1% забуференому ізотонічному розчині OsO_4 , зневоднювали у спиртах та ацетоні і занурювали у епон-аралдит за стандартним прописом. Ультратонкі зрізи отримували на приладі LKB-8800, контрастували ураніацетатом і свинцю цитратом та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження периферійних відділів системи кровопостачання серцевого м'яза засвідчили суттєві зміни їхнього функціонального стану. Як і в контрольних спостереженнях, більшість інтрамуральних артерій різного калібра, включаючи артеріоли, мали широко відкриті просвіти, що залишалися такими навіть у зонах вираженого кардіосклерозу. Разом з тим збільшувалася кількість спазмованих судин, у той час як група з проміжним станом своїх просвітів помітно скорочувалася. Наслідком даної реакції став суттєвий перерозподіл співвідношення між відкритими, закритими та проміжними за станом просвіту судинами, котре в контролі і у тварин дослідної групи становило відповідно 79:17:4% і 81:10:9%.

Гіперемійовані кровоносні капіляри і посткапіляри впадають у зазвичай переповнені кров'ю тонкостінні вентрикулярні синуси, які відводять її у також повнокровні інтрамуральні вени. Це призводить до утворення в міокарді нечітко визначених зон відносно адекватної гемоперфузії і венозної гіперемії, які за відсутності органічних змін у стінці магістральних та більшості інтрамуральних серцевих судин різного калібра здатні змінювати свої межі і локалізацію (рис. 1).

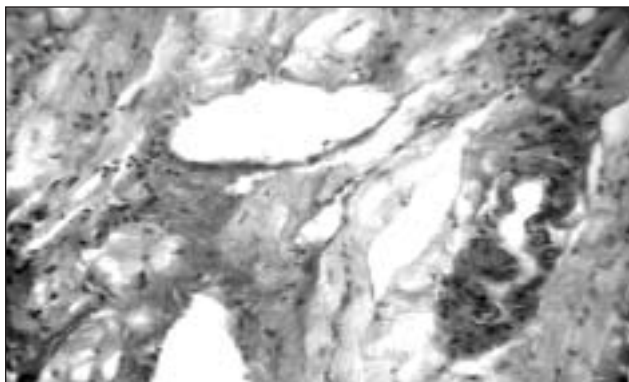


Рис. 1. Спазмування і деформація новоутвореною сполучною тканиною інтраміокардіальної артерії і паретична дилатація поруч розташованої вени при ХСН. Забарвлення за Ван-Гізеном. $\times 200$

Під електронним мікроскопом помітно, що стінки резистивних судин часто оточуються новоутвореною сполучною тканиною, яка безпосередньо переходить у їхню стовщену адвентицію. Різноманітні колагенові пучки створюють компактні скупчення або у випадку периваскулярного набряку ексцентрично зміщуються від

судинної стінки. Її гладком'язові клітини розтягнуті, мають неоднакову орієнтацію відносно вісі судини, розташовуючись шарами, кількість яких визначається калібром судин. Між клітинами зустрічаються сполучнотканинні прошарки різної товщини, які, однак, за своєю масою ще не здатні помітно впливати на рухомість судинної стінки.

Елементи фрагментованої еластичної мембрани частково гомогенізовані. У субендотеліальній зоні можна бачити помірні накопичення електронно-прозорої рідини з аморфно-фібрилярними субстанціями. Стоншені ендотеліальні клітини дилатованих судин утворюють суцільний шар з масивними потовщеннями в зонах розташування клітинного ядра і органел, мітохондрій, елементів гранулярного і агранулярного ретикулума та комплексу Гольджі, оточеного поліморфними везикулами, кількість яких свідчить про посилення секреторно-пластичної функції ендотеліоцитів. Помірно везикульована цитоплазма суміжних ендотеліоцитів артеріальної стінки інколи помітно відрізняється електронно-оптичною щільністю і містила розрізнені цитогранули, елементи цитоскелету, окремі органели. Їхні контактні зони щільно з'єднані плямами облітерації і зонами оклюзії.

У трофічному відділі мікрогемоциркуляторного русла (МГЦР) також домінують мікросудини з тою чи іншою мірою дилатованими просвітами. Співвідношення різних функціональних варіантів кровоносних капілярів порівняно з контролем дещо змінювалось через збільшення (на 7,4%) кількості мікросудин плазматичного типу за рахунок відкритих, що активно перфузуються, в той час як частка закритих, або резервних, залишалася практично незмінною. Подібні зрушення можуть бути наслідком загальних і регіональних особливостей кровотоку, пов'язаних із серцевою недостатністю, а також відповідати потребам посилення резорбційних процесів з внутрішньотканинного середовища для підтримання його гомеостазу.

Люмінальна поверхня мікросудин часто нерівна через дрібні виступи і втягнення плазматичної мембрани ендотеліоцитів з неоднаковою електронно-оптичною щільністю їхньої цитоплазми. Інколи клітини капілярної стінки утворюють поліморфні мікроворсини та збільшені за розміром маргінальні складки. Частим явищем стає мікроплазматоз з різким просвітленням або ущільненням цитоплазматичного матрикса ендотеліоцитів, зменшенням кількості в них мікропіноцитозних везикул (МПВ), цитогранул, пошкодженнями органел, що свідчить про виснаження таких клітин (рис. 2).

Однак у більшості ендотеліоцитів домінують ознаки підвищеної функціональної активності. Їхня зрізана дрібними інвагінатами плазмалема утворює численні МПВ, які розташовуються під нею, а місцями заповнюють усе тіло клітини. МПВ помітно відрізняються за своїм об'ємом та активністю АТФ-ази, причому їхня частка зі слідовим маркуванням або з відсутністю такого порівняно з контролем значно зростає, що свідчить про збільшення питомої ваги резервних і секреторних везикул. Разом з

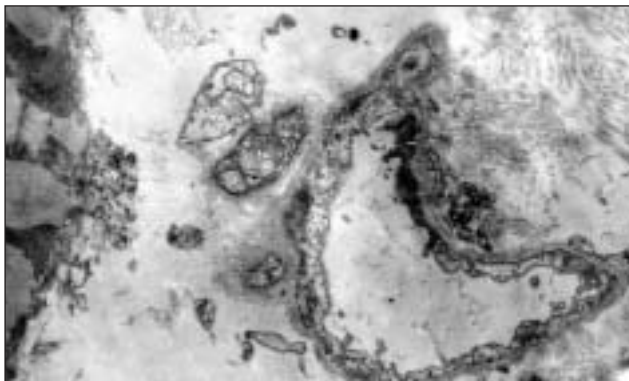


Рис. 2. Стоншення ендотеліоцитів, різна електронно-оптична щільність та явища мікроклазматоза у відкритому кровоносному капілярі міокарда лівого шлуночка кроля з ХСН. $\times 5000$

пригніченням АТФ-азної активності на мембрані транспортних МПВ спостерігається збільшення кількості везикул з позитивною реакцією на НАДФ-Н-діафоруазу, що за існуючими уявленнями пов'язано з активацією NO-синтезної системи (рис. 3) [6, 10, 11].

Зростання здатності МПВ до асоціювання між собою в поліморфні призводить до утворення в цитоплазмі ендотеліоцитів поліморфних багатовезикулярних конгломератів. Поряд зі стоншенням тіл ендотеліоцитів це сприяє формуванню діафрагмованих і вільних трансендотеліальних каналців, що підвищує неселективну проникність гістогематичного бар'єра міокарда, незважаючи на майже повну відсутність локусів витоку і помітної ди-

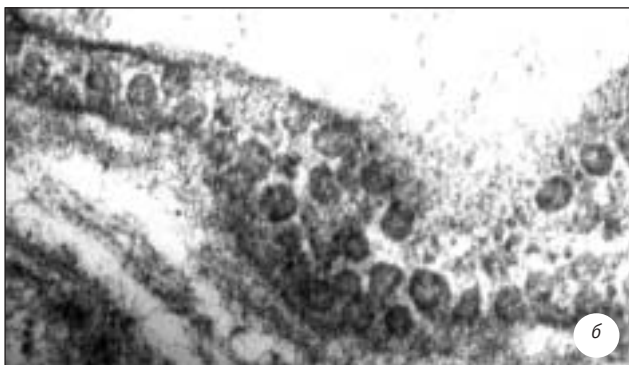
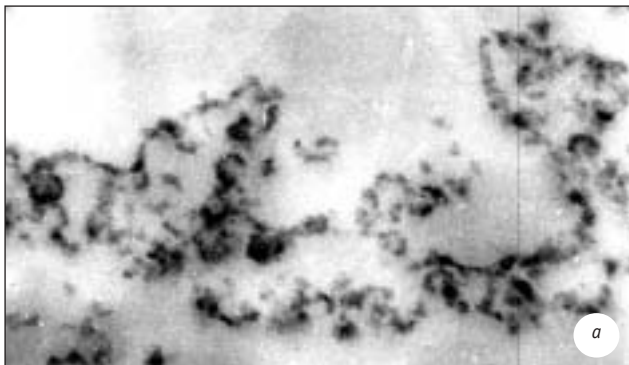


Рис. 3. Активність а – АТФ-ази, б – НАДФ-Н діафоруази в ендотеліальних клітинах кровоносних капілярів міокарда при серцевій недостатності. $\times 35\ 000$

латації щілин між ендотеліальними стиків, зазвичай укріплених плямами облітерації і заповнених глікозаміноглікановим фільтром (рис. 4).

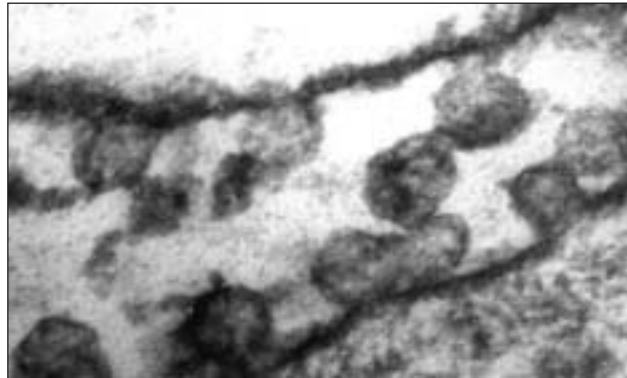


Рис. 4. Діафрагмований трансендотеліальний каналець із МПВ в ендотеліоциті кровоносного капіляра міокарда кроля. ХСН. $\times 60\ 000$

Зміни базальної мембрани також сприяли підвищенню проникності мікросудинної стінки. Перикапілярне накопичення рідини і метаболітів супроводжувалось стоншенням базальної мембрани внаслідок розсіювання її речовини, а явища фібротизації – гомогенізацією зі зниженням концентрації феризольопозитивних аніонних груп ГАГ і сіалових кислот, що обмежує її здатність впливати на процеси ультрафільтрації як макромолекулярного фільтра.

Разом з посиленням процесів ультрафільтрації, що відбувається за градієнтом гемотканинного тиску, та активацією трансендотеліального через мікропіноцитоз, масопереносу у більшості ендотеліоцитів, характерною рисою їхньої перебудови стають ознаки підвищення секреторно-пластичної функції. При цьому в клітинах розширюється зона органел, які піддаються гіпертрофії і гіперплазії навколо помірно набряклого, з розправленою нуклеоломою, виповненого рівномірно розподіленим хроматином ядра, а також утворюються досить значні за розміром цитоплазматичні острівці проліферації у периферійних від нього зонах клітинного тіла (рис. 5).

Заповнені проліферуючими органелами виступи, що тією чи іншою мірою обмежують прохідність мікросудин, перетворюють відкриті капіляри у плазматичні. Разом з мітохондріями в таких острівцях розміщуються численні цитограули, елементи жорсткого і аграулярного ендоплазматичного ретикулума і інколи сплюснені цистерни комплексу Гольджі, оточені великою кількістю вакуолей і везикул з різним за електронною щільністю вмістом, причому дрібніші, розташовані по периферії органели елементи, візуально не відрізняються від транспортних МПВ, не маркуючись, однак, при відповідних електронно-гістохімічних тестах на АТФ-азу і НАДФ-Н.

Разом зі стовщенням ендотеліоцитів через утворення гіперпластичних виступів обмеженню їхньої прохідності сприяють явища перикапілярного склерозу і накопичення набрякової рідини. Внаслідок цього перикапілярні

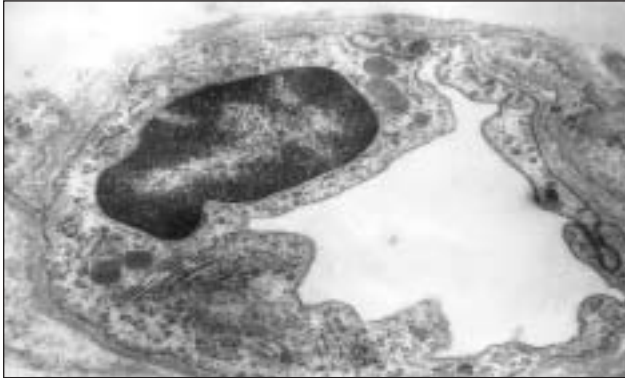


Рис. 5. Острівці гіперплазії органел в ендотеліоцитах кровоносних капілярів міокарда кроля з ХСН. $\times 14\,000$

зони зазвичай тією чи іншою мірою ексцентрично розширені. Проте поза межами більш-менш вираженого інтерстиційного набряку та активної фібротизації КМЦ і мікросудини досить близько контактують між собою.

Вміст дилатованих перикапілярних просторів визначається неоднорідністю. Це скупчення компактних жмуків або дезінтегрованих колагенових фібрил та набрякова рідина з аморфно-фібрилярними субстанціями, до складу яких разом з речовинами поліпептидної природи входять ГАГ. Інколи тут зустрічаються органели зруйнованих клітин та підвищено осміофільні органелоподібні комплекси, що, не піддаючись вірогідній ідентифікації, нагадують апоптозні тільця (рис. 6).

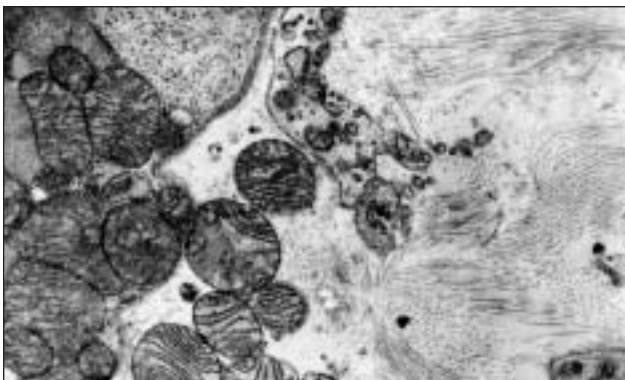


Рис. 6. Набряк та фібротизація інтерстицію міокарда з виходом у внутрішньотканинне середовище органел пошкоджених КМЦ. ХСН. $\times 9500$

Надмірне ексцентричне розширення периваскулярних зон, де концентруються атипові для інтерстицію субстанції, додатково роз'єднує робочі клітини міокарда і трофічні мікросудини. Вплив цих деформуючих їхні стінки чинників помітніше позначається на стані тонкостінних посткапілярів і венулярних синусів.

Просвіти більшості мікросудин цієї ланки МГЦР міокарда, як і дрібних інтрамуральних вен, цілком заповнені еритроцитами, що інколи агрегуються між собою, погіршуючи реологічні властивості крові. Загалом внаслідок мікрорегіональних особливостей геодинаміки міокард піддається нечіткому розмежуванню на зони відносно

адекватної гемоперфузії та різною мірою вираженою венозною або артеріальною гіперемією з нерівномірним інтерстиціальним набряком.

Набрякові рідина, що збирається в інтерстиції, здатна розсовувати не тільки клітинні елементи і мікросудини, а й роз'єднувати колагенові структури сполучнотканинного каркаса міокарда. Вона механічно і через накопичення метаболічно активних продуктів клітинної секреції, порушеного тканинного обміну і грубодисперсних плазмених білків руйнує ніжнофібрилярну інфраструктуру основної аморфної речовини, змінюючи кількість і якісний склад внутрішньотканинного середовища. Це дезорганізує внутрішньотканинну ультрациркуляцію і негативно позначається на властивостях основної аморфної речовини як макромолекулярного фільтра, що контролює конвективні процеси в інтерстиції.

Суттєву складову в формуванні даної ситуації становлять порушення відтоку лімфи, що доповнюють погіршення дренажної функції МГЦР. За звичайних умов міжклітинна рідина з найбільш осмотично активними макромолекулярними субстанціями і метаболічними шлаками в процесі механічної роботи серцевого м'яза переміщується по міжклітинним проміжкам до інтрамуральних лімфатичних капілярів. Їхня резорбція лімфатичним руслом зменшує онкотичний тиск в інтерстиції, що значно полегшує реабсорбцію істинних розчинів і сприяє розвантаженню тканини від зайвої рідини.

При змодельованій хронічній серцевій недостатності під електронним мікроскопом можна бачити лімфатичні капіляри, оточені надмірною кількістю електронно-прозорої рідини з аморфно-фібрилярними субстанціями, яка їх деформує (рис. 7).

Стропні філаменти, що, напружуючись, забезпечують відкриття міжендотеліальних стиків лімфатичних капілярів з утворенням у їхній стінці отворів, через які набрякові рідина повинна засмоктуватись в лімфатичне русло, часто не спроможні виконувати цю функцію через вмуровування в новоутворену сполучну тканину при периваскулярному склерозі або внаслідок руйнування через перерозтягнення

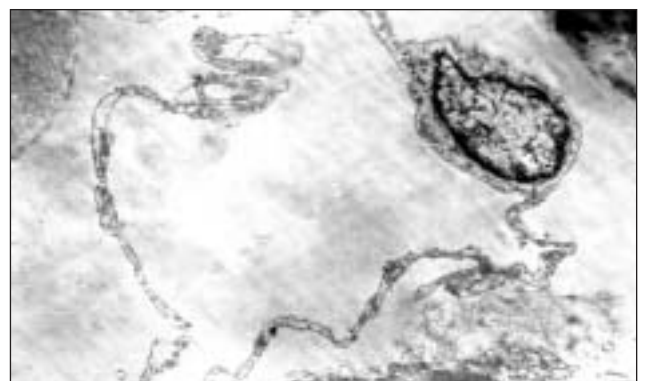


Рис. 7. Деформація в гіпергідратованому інтерстиції інтраміокардіального лімфатичного капіляра, заповненого резорбованою рідиною. Імобілізація міжендотеліального стику новоутвореним колагеном. $\times 3000$

і вплив гідролітичних факторів, що накопичуються у внутрішньоклітинному середовищі в умовах порушеного тканинного метаболізму. Постачальниками таких речовин можуть бути лізосомальний апарат активованих макрофагів, що, руйнуючись, вивільняють в інтерстиції свої вторинні лізосоми, а також подібні органели кардіоміоцитарного походження і ензими клітин білої крові, що також інколи зустрічаються в інтерстиції (рис. 8).

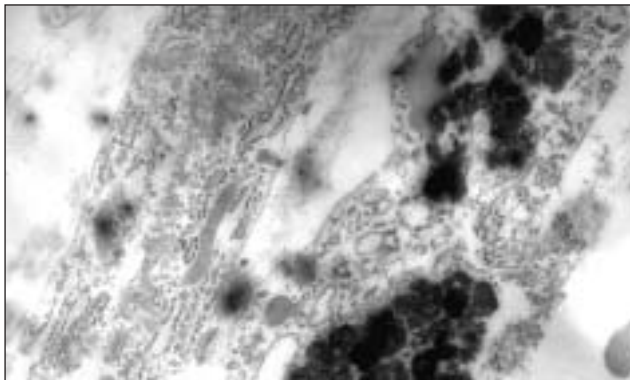


Рис. 8. Макрофаг (Мф) з великою кількістю фагоцитованого матеріалу, активованим лізосомальним апаратом і деструктивними явищами поруч з активованим фібробласом (Ф) в інтерстиції міокарда кроля з ХСН. х6000

Проте і інтрамуральні лімфатичні капіляри, і субендокардіальна лімфатична сітка виглядають переповненими надлишком резорбованої рідини. Всі нерівномірно дилатовані елементи лімфатичного русла піддаються деформації, а в місцях злиття лімфатичних капілярів субендокардіальної мережі утворюються полігональні лакуни. Інколи в ній зустрічаються сліпі відростки новоутворених лімфатичних капілярів із загостреними або булавоподібно потовщеними кінцями, що підтверджує недостатність відтоку лімфи з міокарда.

Разом з проліферацією спостерігаються запусніння і редукція елементів лімфатичної мережі, що за умов недостатності клапанного апарата нерівномірно розширених, деформованих лімфатичних судин різного калібру позначається на інтерстиціальному обміні, посилюючи нерівномірність тканинного набряку. Слід також враховувати, що транспортну функцію лімфатичного русла погіршує неодмінне за умов серцевої недостатності підвищення тиску у венозній системі, яка приймає лімфу від серця і всіх інших органів. Згідно із запропонованою нами класифікацією, недостатність відтоку лімфи від серця за даних умов набуває комбінованого характеру, поєднуючи її гіперінфільтраційний, резорбційний, евакуаційний та механічний патогенетичні варіанти [4].

Висновки

Таким чином, за даними виконаних досліджень ми дійшли висновку, що хронічна серцева недостатність навіть за непошкоджених магістральних артерій серця призводить до певної дискоординації кровопостачання міокарда, ознакою якого є розмежування тканини на не-

чітко відокремлені і, напевно, нестабільні мікрозони як адекватної, так і відносно неадекватної гемоперфузії. Свідченням цього є зрушення у кількісному співвідношенні відкритих і закритих інтрамуральних судин дрібного калібру, що приносять оксигеновану кров тканині, яка разом з продуктами тканинного метаболізму відводиться у гіперемовані елементи венозної системи.

Регіональні порушення нутритивного кровотоку поєднуються з реакцією судинного ендотелію, яка на рівні МГЦР визначається зростанням везикуляції ендотеліоцитів його трофічної ланки і водночас здатності МПВ до асоціювання між собою, а також підвищенням секреторно-пластичної функції цих клітин. Це призводить до суттєвих зрушень у функції гістогематичного бар'єра внаслідок посилення неселективної фільтрації з кровоносного русла в інтерстиції через трансендотеліальні каналіці, утворені МПВ, інтенсивність якої визначається лише градієнтом гемотканинного тиску.

Надлишок рідини, що надходить до міокарда з трофічних мікросудин, разом з грубодисперсними білками плазми, продукти тканинного дисметаболізму та фактори ендотеліального походження призводять до порушення гомеостазу внутрішньотканинного середовища, впливаючи на всі клітинні елементи тканинного мікрорайону, в тому числі фіброласти, що активно секретують ГАГ і колаген.

Нерівномірний набряк інтерстицію і накопичення в ньому осмотично активних метаболітів погіршує дренажну функцію дистальних сегментів МГЦР, просвіти яких в умовах венозної гіперемії часто обмежуються агрегованими форменими елементами крові, а інколи і деформацією за наявності явищ периваскулярного набряку і склерозу. Це поступово призводить до порушення механізмів резорбції тканинної рідини та лімфоутворення і ортоградної евакуації лімфи з подальшим накопиченням у тканині грубодисперсних субстанцій, відведення яких становить «функціональну спеціалізацію» лімфатичного русла.

Хронічні розлади системи транспортно-трофічного забезпечення функції серця негативно впливають на метаболізм вентрикулярних КМЦ, що за умов серцевої недостатності постійно перебувають у режимі компенсаторної гіперфункції, а також являють собою суттєвий патогенетичний чинник прогресування дифузного кардіосклерозу, що призводить до розвитку серцевої недостатності.

Список літератури

1. Белоусов Ю.Б. Сердечная недостаточность. — М.: Медицина, 1998. — 48 с.
2. Гавриш А.С. Морфофункциональные аспекты адаптационной и патологической перестройки сократительного миокарда при коронарной недостаточности // Укр. кардіол. журн. — 2000. — № 4. — С. 76–81.
3. Гавриш О.С. Морфогенез гипертрофии сердца при хронической коронарной недостаточности // Укр. кардіол. журн. — 2005. — № 9 (2). — С. 233–238.

4. Гавриш А.С., Пауков В.С. Общие закономерности перестройки лимфатического русла сердца при нарушении лимфооттока и вопросы классификации недостаточности лимфообращения // Арх. патологии – 1991. – № 5. – С. 4–11.
5. Гайер Г. Электронная гистохимия: Пер. с нем. – М.: Мир, 1974. – 488 с.
6. Зоров Д.Б., Банникова С.Ю., Белоусов В.В. и др. Друзья или враги. Активные формы кислорода и азота // Биохимия. – 2005. – Т. 70, вып. 2. – С. 265–272.
7. Пауков В.С., Фролов В.А. Элементы теории патологии сердца. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
8. Сергиенко О.В. Морфофункциональные изменения миокарда при воздействии адреналина и ингибиторов фосфодиэстеразы сердца // Врачеб. дело. – 1985. – № 3. – С. 36–39.
9. Hope V.T., Vinsent S.R. Histochemical characterization of neural NADPH-diaphorase // Histochem. Cytochem. – 1989. – № 37. – P. 653–651.
10. Kikuo K., Yoshiuki H., Nobuyuki B. et al. Induktion of tetrahydrobiopterin synthesis in rat cardiac myocytes: Impact on cytokine-induced NO generation // Am. J. Physiol.: Heart and Circ. Physiol. – 1997. – Vol. 42. – № 2. – С. H665-H672.
11. Macdougall D.A., Currie S., McPhaden A. et al. Apoptosis and inducible nitric oxide synthase in experimental heart failure in rabbits // Abstr. Spring Meeting of the Medical Research Society, London, 22 May, 2000. – Vol. 99. – № 2. – 7 p.

Транспортно-трофическое обеспечение миокарда при некоронарогенной хронической сердечной недостаточности

А.С. Гавриш, Н.В. Шульц, Е.Н. Бесага

РЕЗЮМЕ. На адреналин-кофеиновой модели хронической сердечной недостаточности изучены особенности транспортно-трофического обеспечения функции миокарда с использованием инъекционных, общегистологических, гистохимических методик, поляризованного света и трансмиссивной электронной микроскопии. Установлено, что, несмотря на отсутствие гемодинамически значимых нарушений в магистральных артериях сердца, изменения тонуса интрамиокардиальных сосудов приводят к появлению в миокарде нечетко отграниченных и, по-видимому, нефиксированных микрозон адекватной гемоперфузии и венозной гиперемии, в которых нарушается нормальный баланс фильтрации в ткань и реабсорбции жидкости из интерстиция в кровеносное русло. При этом вследствие формирования множественных микровезикулярных канальцев значительно снижается селективность гистогематического барьера. Ситуация усугубляется дисфункцией лимфатического русла сердца, функционально ориентированного на освобождение ткани от грубодисперсных осмотически активных продуктов. Ретенция в интерстиции метаболических шлаков в совокупности с гуморальными факторами местного и экстракардиального происхождения стимулирует диффузный кардиосклероз и способствует альтеративным изменениям кардиомиоцитов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, кровеносные сосуды, микрогемоциркуляторное русло.

Transport-trophic maintenance of the myocardium at non-ischemic chronic heart failure

A.S. Gavrish, N.V. Shults, E.M. Besaga

SUMMARY. Peculiarities of myocardial transport-trophic function provision were studied using adrenaline-caffeine model of chronic heart failure, using injection, general histological, histochemical, polarized light and transmissible electronic microscopy techniques. Despite the absence of any significant hemodynamic changes in the main heart arteries, changes of intra-myocardial vessel tone led to the appearance in the myocardium of non-clearly bound and, apparently, unstable micro zones of hemoperfusion and venous hyperemia, in which the normal balance of filtration into tissue and liquid reabsorption from interstitium into blood channel was disturbed. Besides, because of the formation of multiple micro vesicle canaliculi the selectivity of blood-brain barrier was considerably reduced. The situation was aggravated with dysfunction of heart lymphatic channel, being functionally oriented on tissue clearing from osmotically active coarse-disperse products. Retention in the interstitium of metabolic slags jointly with humoral factors of local and extracardial origin stimulated diffuse cardiosclerosis promoting alterative changes of the cardiomyocytes.

Key words: heart failure, blood vessels, microhemocirculatory channel.

Адреса для листування:

О.С. Гавриш, Н.В. Шульц, Е.М. Бесага

Національний науковий центр

«Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» АМН України

03680, м. Київ, вул. Народного ополчення, 5

УДК 616.831-005.4-0368:616.127-039.37]-07-08

Стан після ішемічного інсульту та ранні потенціали шлуночків

В.Є. Кондратюк

Державна установа «Інститут геронтології АМН України», Київ

РЕЗЮМЕ

Вивчено особливості порушень системної та інтракардіальної гемодинаміки, зміни структурно-функціонального стану серця та судин у постінсультних хворих старшого віку у разі виявлення ранніх потенціалів шлуночків (РПШ).

РПШ було виявлено у 16,5% постінсультних хворих старшого віку. Електрична негомогенність шлуночків у вигляді РПШ асоціювалася з погіршенням систолічної й діастолічної функцій лівого шлуночка і структурно-функціональних характеристик аорти (зниженням розтяжності, податливості та підвищенням жорсткості).

Ключові слова:

ішемічний інсульт, ЕКГ високого підсилення, ранні потенціали шлуночків.

Однією з основних причин раптової серцевої смерті (РСС) у хворих із залишковими явищами гострого порушення мозкового кровообігу (ЗЯГПМК) є зловиякісні порушення ритму (шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків), які виникають у вигляді перших ознак або прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС). Не можна також виключати можливості впливу дизрегуляції центральних механізмів на структурно-функціональний стан серця та судин у постінсультних пацієнтів, що в свою чергу обумовлює результати відновного періоду ішемічного інсульту та прогнозування подальшого перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ) [1, 4]. Це спонукає дослідників до пошуку нових шляхів виявлення пацієнтів з високим ризиком РСС. Розвиток комп'ютерних технологій протягом останніх двох десятиріч надав можливість використовувати ЕКГ високого підсилення (ЕКГ ВП) для виявлення цього контингенту хворих. Даний неінвазивний електрофізіологічний метод дозволяє виявити не тільки потенціали затриманої деполяризації міокарда, так звані пізні потенціали шлуночків (ППШ), але й ранні потенціали шлуночків (РПШ) серця [2]. РПШ – це дискретні, високочастотні (20–50 Гц), низькоамплітудні (5–20 мкВ) коливання електричного сигналу в ініціальній частині комплексу *QRS*, що надають інформацію, аналогічну щодо ППШ, і є показниками наявності зон негомогенної провідності міокарда. Якщо частота виявлення ППШ у хворих із ЗЯГПМК вже відома та складає 55% [1], то частота реєстрації, механізми формування та клінічне

значення РПШ у даній когорти пацієнтів досі не вивчали. Вчені вже досліджували частоту РПШ у авцієнтів з хронічною ІХС, що склала 19% [2]. В свою чергу, наявність РПШ не завжди співпадає з реєстрацією ППШ і, можливо, містить в собі іншу діагностичну інформацію, що потребує подальших клінічних досліджень.

Мета дослідження – вивчення особливостей порушень центральної та внутрішньосерцевої гемодинаміки, змін структурно-функціонального стану серця та судин у постінсультних хворих старшого віку у разі виявлення РПШ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 85 пацієнтів (42 жінки та 43 чоловіки) з ГХ, які перенесли ГПМК у басейні середньої мозкової артерії, у ранній та пізній відновний період. Середній вік хворих склав $62,7 \pm 1,0$ року, Середня тривалість анамнезу АГ – $11,1 \pm 0,9$ року, середня тривалість післяінсультного періоду – $29,5 \pm 4,7$ міс. Діагноз ішемічного інсульту встановлювали відповідно до класифікації судинних уражень мозку і верифікували за допомогою нейровізуальних методів (комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії).

У дослідження не включали хворих: з тяжкою серцевою недостатністю (III–IV ФК за NYHA), вадами серця, онкологічними, ендокринними, гематологічними, запальними, імунними, інфекційними, бронхолегеневими захворюваннями, гострим інфарктом міокарда, порушеннями серцевого ритму.

Усім хворим проводили: офісне вимірювання АТ систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ), ЕКГ ВП, доплерокардіографічне (доплероЕКГ) дослідження та дуплексне сканування загальних сонних артерій з використанням апарата Versa (Siemens, Німеччина) за загальноприйнятою методикою.

Вимірювали АТ ртутним сфігмоманометром відповідно до рекомендацій Американської асоціації кардіологів. Розраховували пульсовий (ПАТ) і середньогемодинамічний (Сер. АТ) АТ.

За допомогою датчиків з частотою 3,5 і 7,5 МГц оцінювали структурно-функціональні характеристики артерій відповідно аорти та загальних сонних артерій. Вимірювали діаметр аорти в систолу ($D_{Ao\ max}$) і діастолу ($D_{Ao\ min}$) та правої (d) й лівої (s) загальних сонних артерій в систолу ($D_{a.\ carot.\ max}$) і діастолу ($D_{a.\ carot.\ min}$), а також товщину інтимо-медіального комплексу (ТІМ). Для аорти та загальних сонних артерій розраховували наступні показники: коефіцієнт розтяжності (DC)= $(D_{max}-D_{min})/ПАТ \cdot D_{min}$ АТ [8]; коефіцієнт піддатливості (CC)= $(D_{max}-D_{min})/ПАТ$ [7]; індекс жорсткості (SI)= $\log(CAT/ДАТ)/(D_{max}-D_{min})/D_{min}$ [9] і еластичний модуль пружності Юнга (для загальної сонної артерії) $E=ПАТ \cdot D_{min}/(D_{max}-D_{min}) \cdot ТІМ$ [3].

Під час доплероЕКГ дослідження визначали: кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний розміри ЛШ, товщину міжшлуночкової (МШП) та задньої стінки (ЗС) ЛШ, розміри лівого передсердя (ЛП). Розраховували показники інтракардіальної гемодинаміки: кінцево-систолічний і кінцево-діастолічний об'єм (КСО і КДО), масу міокарда (ММ) ЛШ за методикою Penn [6], відношення товщини стінок ЛШ до розміру його порожнини в діастолу (ІР). Величини КДО, КСО, ММЛШ співвідносили до площі поверхні тіла, розраховуючи ІКДО, ІКСО, ІММ ЛШ. ГЛШ виявляли за величини ІММ ЛШ більше 125 г/м^2 , збільшення ЛП – за його діастолічного розміру більше 4 см. Тип ГЛШ визначали за ІР: якщо показник перевищував 0,45 – концентрична, менше 0,45 – ексцентрична. Визначали параметри системної гемодинаміки: ударний (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 (E_o). Розраховували показники скорочувальної функції серця: фракцію викиду (ФВ) і фракцію передньозаднього скорочення ЛШ ($\Delta S_{лш}$) і ЛП ($\Delta S_{лп}$), а також діастолічної функції ЛШ (ДФЛШ): при аналізі трансмітрального потоку визначали максимальну швидкість раннього (Е) та пізнього (А) наповнення ЛШ та їх співвідношення (E/A), загальний час і тривалість прискорення піка Е відповідно (ДЕ) і (АТ), час піка А (ДА) та час ізовольмічного розслаблення ЛШ (IVRT). Для виключення впливу частоти серцевих скорочень (ЧСС) на показники ДЕ, АТ, ДА і IVRT їх величини співвідносили до

інтервалу $R-R$, відповідно DE/RR , AT/RR , DA/RR і $IVRT/RR$.

За допомогою ЕКГ ВП, яку виконували на апараті Megacart, реєстрували РПШ. Розраховували такі показники: тривалість фільтрованого комплексу QRS ($DFQRS$, мс), середньоквадратичну амплітуду перших ($RMS40e$) та останніх ($RMS40l$) 40 мс комплексу QRS , тривалість низькоамплітудних (40 мкВ) сигналів на початку ($LAS40e$) та у кінці ($LAS40l$) комплексу QRS . Критеріями РПШ за аналогією з ППШ вважали наявність: $DFQRS > 120$ мс, $RMS40e < 20$ мкВ, $LAS40e > 38$ мс [5]. Усіх постінсультних хворих було розділено на 2 групи: 14 – з наявністю РПШ і 71 – без таких.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica 5.0 for Windows. Розраховували середні величини (М), їхні середні стандартні похибки (m) та достовірний 95% інтервал. Достовірність відмінності оцінювали за допомогою параметричного (за t-критерієм Стюдента для незв'язаних вимірювань) і непараметричного методів (χ^2 Пірсона).

Результати дослідження та їх обговорення

Електричне ремоделювання міокарда у хворих із ЗЯГПМК, поряд зі змінами біоелектричної активності серця, характеризується порушенням його електрофізіологічної однорідності. Це, можливо, є наслідком впливу на серце порушень регуляторно-трофічної функції центральної нервової системи.

Під час ультразвукового дослідження морфофункціонального стану лівих камер серця ГЛШ виявлено у 74 (87,1%) пацієнтів, збільшення розміру ЛП – у 56 (65,9%) пацієнтів з ГХ із ЗЯГПМК. РПШ зареєстровано в загальній групі постінсультних пацієнтів у 14 (16,5%) осіб. У свою чергу даний електрофізіологічний феномен виявлено в 11 (78,6%) постінсультних пацієнтів за наявності ГЛШ, а під час реєстрації – збільшення камери ЛП у 13 (92,9 %). У структурі хворих, у яких було зафіксовано РПШ, частота виявлення різних типів геометрії ЛШ вірогідно не відрізнялась між собою. Так, концентричний і ексцентричний типи зареєстровані відповідно у 7 (50%) і 4 (28,6%), а концентричне ремоделювання та нормальна геометрія ЛШ – відповідно у 2 (14,3%) і 1 (7,1%) постінсультних пацієнтів.

Отже, на виявлення РПШ у постінсультних пацієнтів впливає наявність ГЛШ і ГЛП, але залежність від геометрії ЛШ не відзначено. Гіпертрофію та/або дилатацію ЛП і ЛШ можна розглядати як одні з важливих субстратів формування електрофізіологічного феномена РПШ.

Порівнюючи анамнестичні дані пацієнтів з ГХ із ЗЯГПМК з наявністю та відсутністю РПШ, не відзначено достовірних відмінностей між середніми значеннями віку хворих, тривалості ГХ і післяінсультного періоду (табл. 1).

Під час аналізу параметрів системної гемодинаміки не виявлено вірогідних розбіжностей між значеннями АТ,

Таблиця 1

Параметри системної гемодинаміки, анамнестичні та антропометричні показники у пацієнтів з ГХ із ЗЯГПМК залежно від виявлення РПШ ($M \pm m$)

Показник	Без РПШ (n=71)	Із РПШ (n=14)
Вік, роки	62±1	65±3
Тривалість ГХ, роки	11±1	12±2
Термін після ГПМК, міс.	31±5	23±9
Офісний САТ, мм рт. ст.	149±2	152±4
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	87±1	85±2
Офісний Сер. АТ, мм рт. ст.	108±1	108±3
Офісний ПАТ, мм рт. ст.	62±1	67±3
ЧСС, хв ⁻¹	69±2	73±3
ХОК, л/хв	5,52±0,15	5,50±0,19
УО, мл	80,44±1,68	75,06±3,88
СІ, л/хв·м ²	2,97±0,08	2,85±0,11
УІ, мл/м ²	43,29±0,95	38,79±1,93
ЗПСО, кПа·с·л ⁻¹	164,87±5,15	159,29±7,23
Е ₀ , кПа·м ⁻⁷	160,60±4,82	196,31±14,53*

Примітка: * – достовірність різниці порівняно з пацієнтами з ГХ із ЗЯГПМК без РПШ ($p < 0,01$).

ЧСС, ХОК і ЗПСО у хворих з ЗЯГПМК з наявністю РПШ порівняно з пацієнтами без таких. У свою чергу рівень загального еластичного опору артеріальної системи як складової загального периферичного судинного опору у постінсультних пацієнтів з РПШ був вищим на 22,2% ($p < 0,01$), ніж у хворих з ЗЯГПМК за їх відсутності. Таким чином, погіршення електричної гомогенності ЛШ у вигляді РПШ може бути обумовлено погіршенням еластичності та збільшенням напруження стінок крупних артерій внаслідок пригнічення секреції оксиду азоту ендотеліоцитами.

Порівнюючи морфометричні параметри серця у пацієнтів старшого віку з ГХ із ЗЯГПМК з наявністю РПШ і без них виявлено відсутність достовірної різниці у величинах розмірів ЛП і ЛШ, товщини МШП і ЗС ЛШ, а також ступеня ГЛШ (табл. 2). Це може свідчити про те, що електрофізіологічна негомогенність шлуночків у вигляді РПШ не залежить від ступеня дилатації ЛП, збільшення камери, зміни геометрії та збільшення ММ ЛШ.

При порівняльному аналізі параметрів, що прямо характеризують ДФЛШ, у постінсультних хворих із РПШ, виявлено збільшення значень наступних показників: АТ/RR, ДА/RR і ІVRT/RR відповідно на 14,5; 10,6 і 16,0% (усі $p < 0,05$) за відсутності вірогідної різниці показників Е/А, що свідчить про асоціативність процесів погіршення електричної гомогенності шлуночків у вигляді РПШ і збільшення жорсткості міокарда ЛШ. Поряд з

Таблиця 2

Параметри структурно-функціонального стану серця у пацієнтів з ГХ із ЗЯГПМК залежно від виявлення РПШ ($M \pm m$)

Показник	Без РПШ (n=71)	Із РПШ (n=14)
ІКДО, мл/м ²	71,75±1,70	68,29±3,84
ІКСО, мл/м ²	28,46±0,99	29,50±2,33
МШП, см	1,25±0,02	1,31±0,04
ЗС, см	1,08±0,02	1,12±0,03
ММ ЛШ, г	297,35±8,78	311,51±16,98
ІММ ЛШ, г/м ²	158,72±4,08	161,19±8,90
ІР, ум. од.	0,45±0,01	0,47±0,02
ФВ, %	60,78±0,65	57,43±1,63*
ΔSлш, %	0,33±0,01	0,30±0,01*
Е/А, ум. од.	0,85±0,04	0,80±0,08
АТ/RR, ум. од.	107,98±2,61	123,58±11,40*
ДЕ/RR, ум. од.	312,55±6,50	325,56±17,02
ДА/RR, ум. од.	178,83±3,74	197,78±10,43*
ІVRT/RR, ум. од.	107,90±2,60	125,15±9,16*
ΔSлп, %	0,23±0,01	0,20±0,01*

Примітка: * – достовірність різниці порівняно з пацієнтами з ГХ із ЗЯГПМК без РПШ ($p < 0,05$).

чим, значення параметра, який дає змогу непрямо характеризувати ДФЛШ – ΔSлп, у хворих з ЗЯГПМК під час реєстрації РПШ було менше на 13,4% ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів без таких, що також підтверджує наявність у даної категорії хворих більш виражених порушень функції розслаблення ЛШ (див. табл. 2).

З іншого боку, у пацієнтів із ЗЯГПМК у разі виявлення РПШ відзначено зменшення значень ФВ, що характеризує скорочувальну здатність ЛШ в порівнянні з таким показником у групі постінсультних хворих без РПШ відповідно на 5,5% ($p < 0,05$), при цьому величин ФВ нижче норми не реєстрували. Цікавим фактом було те, що у хворих із ЗЯГПМК із зареєстрованими РПШ у порівнянні з пацієнтами без таких виявлено зменшення величини ΔSлш – показника, що непрямо характеризує насосну функцію ЛШ, відповідно на 9,1% ($p < 0,05$).

Таким чином, виявлення РПШ у постінсультних хворих старшого віку супроводжується більш вираженими порушеннями як систолічної, так і діастолічної функції ЛШ.

При порівнянні параметрів шлуночкової ЕКГ ВП у пацієнтів з ГХ із ЗЯГПМК з виявленими РПШ і без таких отримано збільшення величин часових показників у перших: DFQRS (найбільш вагомий параметр з точки зору прогнозування шлуночкової тахікардії), більшою мірою LAS40e і LAS40l відповідно на 10,6% ($p < 0,01$), 62,1% ($p < 0,001$) і 18,7% ($p < 0,05$). У свою чергу, у хворих

з РПШ найбільш виражено зменшувалося значення амплітудного параметра – RMS40e на 63,2%, за відсутності вірогідної різниці в величині RMS40l (табл. 3). Ці дані свідчать про генералізований характер патологічних змін електрофізіологічної однорідності шлуночків.

Таблиця 3
Параметри ЕКГ ВП (РПШ і ППШ) у пацієнтів з ГХ із ЗЯГПМК залежно від виявлення РПШ (M±m)

Параметр ЕКГ ВП	Без РПШ (n=71)	Із РПШ (n=14)
DFQRS, мс	103,77±1,40	114,79±3,75**
LAS40e, мс	26,80±0,75	43,43±1,77***
LAS40l, мс	40,17±1,26	47,79±3,74*
RMS40e, мкВ	39,04±1,96	14,36±1,02***
RMS40l, мкВ	19,92±1,57	14,36±2,20

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з пацієнтами з ГХ із ЗЯГПМК без РПШ ($p<0,05$); ** – достовірність різниці порівняно з пацієнтами з ГХ із ЗЯГПМК без РПШ ($p<0,01$); *** – достовірність різниці порівняно з пацієнтами з ГХ із ЗЯГПМК без РПШ ($p<0,001$).

Під час ультразвукового дослідження аорти не виявлено достовірних розбіжностей значень її максимального і мінімального діаметрів між групами постінсультних пацієнтів з наявністю та відсутністю РПШ. На відміну від структурного стану аорти, у хворих з РПШ відзначено порушення її пружно-еластичних властивостей. Так, величини індексів розтяжності і піддатливості аорти у хворих із ЗЯГПМК за наявності РПШ були меншими, а жорсткості – більшими, ніж у постінсультних пацієнтів без РПШ, відповідно на 49,1% ($p<0,05$), 48,3% ($p<0,01$) і 72,0% ($p<0,05$) (табл. 4). Отримані дані свідчать про асоціативність процесів погіршення функціонального стану аорти у пацієнтів старшого віку з ГХ із ЗЯГПМК з порушенням електричної гомогенності шлуночків у вигляді РПШ.

На відміну від аорти, аналіз структурно-функціонального стану менших за діаметром загальних сонних артерій не виявив достовірних відмінностей (див. табл. 4). Це говорить про відсутність зв'язку між патологічним ремоделюванням загальних сонних артерій та формуванням фрагментованої електричної активності на початку комплексу QRS.

Більш виражене ураження аорти, яка поряд із серцем, при прогресуванні та розвитку ускладнень ГХ стає менш еластичною та податливою за рахунок підвищеного навантаження й більш вираженого атеросклерозу, супроводжується порушенням електричної гомогенності шлуночків у вигляді РПШ.

Отже, погіршення функціонального стану аорти – проміжного судинного басейну між мозком і серцем) – у пацієнтів з ГХ із ЗЯГПМК асоціюється з реестрацією низькоамплітудних високочастотних сигналів в ініціальній частині комплексу QRS, що свідчить про ймо-

Таблиця 4
Показники структурно-функціонального стану аорти і загальних сонних артерій у пацієнтів з ГХ із ЗЯГПМК залежно від виявлення РПШ (M±m)

Параметр	Без РПШ (n=71)	Із РПШ (n=14)
D Ao max, мм	33,81±0,39	33,24±0,09
D Ao min, мм	31,47±0,42	31,91±0,91
DC Ao · 10 ⁻³ , кПа ⁻¹	9,75±0,80	4,96±0,98*
CC Ao · 10 ⁻³ , м · кПа ⁻¹	0,29±0,02	0,15±0,03**
SI Ao, ум. од.	4,65±0,59	8,00±1,16*
D a. car. D. max, мм	6,50±0,11	6,79±0,13
D a. Carot. d. min, мм	6,15±0,11	6,46±0,12
D a. Carot. s. max, мм	6,46±0,10	6,71±0,13
D a. Carot. s. min, мм	6,09±0,10	6,35±0,15
DC a. carot. · 10 ⁻³ , кПа ⁻¹	7,67±0,35	6,25±0,38
CC a. Carot. · 10 ⁻³ , м · кПа ⁻¹	0,46±0,02	0,40±0,02
E · 10 ⁶ , кПа · м ⁻¹	2,08±0,09	2,13±0,19
SI a. carot., ум. од.	4,15±0,16	4,75±0,28
TIM a. carot. d., мм	0,93±0,03	0,97±0,04
TIM a. carot. s., мм	0,93±0,03	0,94±0,03

Примітки: * – достовірність різниці порівняно з пацієнтами з ГХ із ЗЯГПМК без РПШ ($p<0,05$); ** – достовірність різниці порівняно з пацієнтами з ГХ із ЗЯГПМК без РПШ ($p<0,01$).

вірно гірший прогноз щодо розвитку шлуночкових аритмій.

При кореляційному аналізі в загальній групі обстежених визначено зв'язки між головним параметром шлуночкової ЕКГ ВП – DFQRS і показниками структурно-функціонального стану серця – МШП ($r=0,34$; $p<0,05$), ЗС ($r=0,35$; $p<0,05$), ІММ ЛШ ($r=0,48$; $p<0,05$), $\Delta S_{лп}$ ($r=-0,28$; $p<0,05$), $\Delta S_{лш}$ ($r=-0,31$; $p<0,05$), ФВ ($r=-0,32$; $p<0,05$) та судин – сумарний діаметр загальних каротидних артерій ($r=0,28$; $p<0,05$), піддатливість і розтяжність аорти та загальних сонних артерій відповідно ($r=-0,27$ і $r=-0,25$; обидва $p<0,05$) та ($r=-0,26$ і $r=-0,32$; обидва $p<0,05$), що ще раз підкреслює тісний зв'язок між структурно-функціональною перебудовою серця та судин і формуванням електричної негомогенності шлуночків. Також встановлено залежність параметрів, що визначають наявність РПШ – LAS40e і RMS40e, та ФВ ЛШ – параметром, який характеризує скорочувальну функцію ЛШ, відповідно ($r=-0,30$ і $r=0,30$; обидва $p<0,05$). Тобто збільшення ступеня гіпертрофії ЛШ, погіршення систолічної та діастолічної функцій ЛШ при зменшенні піддатливості та розтяжності досліджуваних судин асоціювалося зі зростанням електрофізіологічної неоднорідності шлуночків у вигляді РПШ.

Висновки

Для пацієнтів старшого віку з ГХ із ЗЯГПМК характерна низька частота виявлення РПШ – 16,5%. РПШ виявлені у 78,6% постінсультних пацієнтів за наявності ГЛШ. У пацієнтів з ГХ із ЗЯГПМК електрофізіологічна негомогенність шлуночків у вигляді РПШ, з одного боку, сполучається з погіршенням як систолічної, так і діастолічної функції міокарда, а з іншого – з погіршенням пружно-еластичних властивостей аорти.

Список літератури

1. Ена Л.М., Кондратюк В.Е. Электрическая нестабильность миокарда у постинсультных больных // Запорожский мед. журн. – 2006. – Т. 1, № 5 (38). – С. 119–122.
2. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Предикторы нарушения ритма. Значимость изучения // Матеріали І Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Порушення ритму серця: вікові аспекти». – К., 2000. – С. 63–70.
3. Никитин Ю.П., Лапицкая И.В. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности // Кардиология. – 2005. – № 11. – С. 113–120.
4. Фоякин А.В., Гераскина С.А., Суслина З.А. Холтеровское мониторирование у больных с ишемическим инсультом и постоянной формой мерцательной аритмии // Вестн. аритмологии. – 2000. – № 16. – С. 39–40.
5. Breithardt G., Cain M., El-Sherif N. et al. Standards for analysis of ventricular late potential using high resolution or signal-averaged electrocardiography. A statement by a Task Force Committee between the European Society of Cardiology, the American Heart Association and the American College of Cardiology // Eur. Heart J. – 1991. – Vol. 12. – P. 473–480.
6. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man // Circulation. – 1977. – Vol. 55. – P. 613–618.
7. Mackenzie S., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R. Assessment of arterial stiffness in clinical practice // QJM. – 2002. – Vol. 95. – P. 67–74.
8. O'Rourke M.F., Staessen J.A., Vlachopoulos C. et al. Clinical Applications of arterial Stiffness; Definitions and Reference Value // Am. J. Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P. 426–444.
9. Wada T., Fukumoto T. Biomechanical diagnosis of atherosclerosis by ultrasound // Meth. Inform. Med. – 2000. – Vol. 39. – P. 246–248.

Состояние после ишемического инсульта и ранние потенциалы желудочков

В.Е. Кондратюк

РЕЗЮМЕ. Изучены особенности нарушений системной и интракардиальной гемодинамики, изменения структурно-функционального состояния сердца и сосудов у постинсультных больных старшего возраста при выявлении ранних потенциалов желудочков (РПЖ).

РПЖ были выявлены у 16,5% постинсультных пациентов старшего возраста. Электрическая негомогенность желудочков в виде РПЖ ассоциировалась с ухудшением систолической и диастолической функций ЛЖ, а также структурно-функциональных характеристик аорты (снижением растяжимости, податливости и повышением жесткости).

Ключевые слова: ишемический инсульт, ЭКГ высокого разрешения, ранние потенциалы желудочков.

Post-stroke health condition and early ventricular potentials

V.E. Kondratiuk

SUMMARY. Study was undertaken on the systemic and intracardiac hemodynamic disturbances as well as structural-functional changes of the heart and elastic arteries in the elderly post-stroke hypertensive patients upon detecting early ventricular potentials (EVP).

EVP were registered in 16.5% of the patients. Electrical non-homogeneity of ventricles like EVP was associated with left ventricular systolic/diastolic functioning deterioration and aortal structural-functional characteristics such as reduced distensibility/compliance and increased stiffness.

Key words: ischemic stroke, high resolution ECG, early ventricular potentials.

Адреса для листування:

Віталій Євгенович Кондратюк

Державна установа «Інститут геронтології АМН України»

04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК 616.155.294:576.370

Гиперурикемия, подагра и сердечно-сосудистые заболевания. Сообщение 1

О.В. Синяченко, Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин*Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького*

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературных источников представлена информация о взаимосвязи гиперурикемии, подагры и патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова:

гиперурикемия, подагра, сердечно-сосудистые заболевания.

Подагра – системное тофусное заболевание, в основе которого лежат нарушения обмена пуринов, проявляющиеся кристаллиндуцированным воспалением, возникающим в местах фиксации моноурата натрия (суставы, клапанный аппарат, миокард, почечные структуры) у лиц с продолжительной (от 5 до 30 лет) гиперурикемией (ГУК) [18, 21].

Сегодня ГУК рассматривают с позиции как прямого повреждающего воздействия на суставы, сосудистый эндотелий, клапанные структуры и тубулоинтерстиций почек, так и опосредованного негативного влияния на состояние липидного и углеводного обменов [1, 3, 4]. Связь ГУК с такими состояниями, как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, сахарный диабет II типа, ранний атеросклероз, микроальбуминурия, нарушения гемостаза, в настоящее время объединяется термином «метаболический синдром» [2, 11]. По данным Национального института здоровья США, у лиц 20–29 лет частота развития метаболического синдрома составляет 6,7%, а у лиц старше 60 лет – 43,5%. Среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями распространенность метаболического синдрома достигает 84%. За последние годы представление о метаболическом синдроме значительно расширилось, обсуждаются также и другие его компоненты: гиперинсулинемия, нарушения гемостаза, активация симпатической нервной системы, постпрандиальная гиперлипидемия, гиперандрогения, гипертрофия миокарда левого желудочка, повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена I, гиперандрогения у женщин.

Заболеваемость подагрой среди мужского населения различных регионов мира за два десятилетия медленно увеличивается. Если в США ею болеют 0,84% мужского на-

селения, то в странах Западной Европы от 0,1 до 2%, а среди мужчин старше 55 лет – около 6% [1, 23, 29]. Распространенность подагры среди населения Киева (из расчета на 10 тыс. населения) в 1997–2000 гг. составила соответственно 5,81; 10,0 и 8,74. В 2004 г. распространенность подагрических артритов в Украине равнялась 64,7 на 100 000 населения [19]. Основными причинами смерти больных подагрой являются: хроническая почечная недостаточность (ХПН) (по разным оценкам, от 25 до 41%), кардиальные и мозговые сосудистые катастрофы, прогрессирующие формы ИБС, хроническая сердечная недостаточность. При развитии ХПН при подагрической нефропатии до 50% больных умирают от кардиоваскулярных причин [12, 15].

Считается, что поражение сердечно-сосудистой системы возникает примерно у 50% больных с естественным течением подагры в первые 6–10 лет с момента дебюта заболевания [17, 21].

Результаты многочисленных контролируемых и неконтролируемых исследований показали, что ГУК можно рассматривать как независимый фактор риска развития кардиоваскулярных событий, поскольку она напрямую связана с другими метаболическими факторами риска и выступает весьма значимой составляющей метаболического синдрома [18]. Установлена связь между уровнем мочевого кислоты (МК), АГ, дислипидемией (гипертриглицеридемией) и инсулинорезистентностью [21, 22].

В последние годы активно обсуждается роль ГУК в развитии ряда сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, не страдающих манифестной подагрой [6, 7]. Ведутся исследования, посвященные анализу влияния бессимптомной ГУК на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний. Одно из исследований PIUMA с участием

1720 больных с эссенциальной АГ, продолжавшееся 12 лет, продемонстрировало ассоциацию ГУК с увеличением сердечно-сосудистых осложнений в 1,73 раза и фатальных – в 1,96 раза [30]. Анализ популяции, состоящей из 7978 жителей Нью-Йорка, свидетельствует о том, что при наличии ГУК риск развития инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, хронической сердечной недостаточности, cerebrovasкулярных заболеваний, сердечно-сосудистой смерти и потребности в процедурах коронарной реваскуляризации повышается в 1,22 раза [24]. Прогностическое значение повышения сывороточного уровня МК сопоставимо с таковым при курении (повышение риска в 1,53 раза) [29].

Обсуждается взаимосвязь ГУК с развитием инсулинорезистентности и сахарного диабета II типа в рамках метаболического синдрома. Полагают, что прогноз больных подагрой при наличии инсулинорезистентности менее благоприятный как в отношении развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета II типа, так и более раннего развития осложнений [27, 28].

Установлена прямая корреляция между ГУК и систолическим и диастолическим артериальным давлением (АД) [6]. В нескольких проспективных исследованиях продемонстрирована связь уровня МК с сердечно-сосудистой патологией у пациентов с АГ, частота которой увеличивалась на фоне лечения диуретиками [5]. Гиперурикозурический эффект некоторых групп диуретиков довольно хорошо изучен и заключается в стимуляции реабсорбции МК в почечных канальцах. Увеличение уровня МК на 1 мг/дл у пациентов с АГ приводит к повышению частоты кардиоваскулярных осложнений на 10% [26].

АГ при подагре регистрируется с частотой от 25 до 50%, причем развитие быстро прогрессирующей АГ в большей степени характерно для лиц с дебютом П в возрасте старше 40 лет [25]. Патогенез АГ при подагре является сложным и малоизученным. Двумя десятилетиями ранее ее развитие связывали исключительно с паренхиматозным (хроническим тубулоинтерстициальным подагрическим нефритом, хроническим калькулезным пиелонефритом, иммунокомплексным гломерулонефритом) или вазоренальным (атеросклеротическим) механизмом поражения почек [10]. В последние годы все большее значение в патогенезе АГ при подагре уделяется активации ренин-ангиотензиновой системы и повышению активности симпатической части вегетативной нервной системы [8, 9]. Гиперренинемия наблюдается чаще при плохо корригуемой АГ [15]. Значительно реже активность ренина либо нормальная, либо (весьма редко) – сниженная, что гипотетически может быть обусловлено уратным повреждением юстагломерулярного аппарата почки, наблюдающимся у 80–90% больных подагрой в течение первых 5–7 лет с момента дебюта суставного синдрома [12].

Развитие АГ при подагре нередко ассоциируется с активацией ренин-ангиотензиновой системы, функция которой может модулироваться тромбоцитарно-эндотелиальными взаимоотношениями в капиллярах клубочков, сопровождаясь значительным высвобождением

тромбоксана A_2 – одного из важнейших маркеров высокого риска коронарного тромбоза [15].

Между уровнем сывороточной МК и величиной АД установлена корреляционная связь. ГУК способствует повышению почечного сосудистого сопротивления, что несколько ограничивает почечный кровоток, способствует повреждению сосудистого эндотелия и обуславливает развитие в зоне повреждения атеросклеротических изменений [17, 22]. В последние годы изучается роль МК в развитии эндотелиальной дисфункции [24].

Мы сочли целесообразным осветить некоторые механизмы вовлечения в процесс сердечно-сосудистой системы при подагре. ГУК признана независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, при уровне МК в крови $\geq 6,2$ мг/дл для мужчин и $\geq 4,6$ мг/дл для женщин относительный риск сердечно-сосудистых событий повышается в 1,73 раза [6]. МК способствует продукции свободных радикалов кислорода и образованию цитокинов, а окислительный стресс, интенсифицирующий окисление липопротеидов низкой плотности в интима сосудов, фактически обуславливает инициацию доклинической стадии атеросклероза [26].

Высказано предположение об участии МК в механизмах адгезии и агрегации тромбоцитов, лежащих в основе коронарного атеротромбоза. Возможно, поэтому развитие инфаркта миокарда при подагре нередко ассоциируется с большей распространенностью и глубиной поражения сердечной мышцы, более частым развитием жизнеопасных аритмий и постинфарктным ремоделированием миокарда [15].

Специфическое поражение сердца при подагре, к сожалению, остается мало изученным разделом кардиоревматологии. Наиболее изученными вариантами «подагрической кардиопатии» являются: клапанные пороки; прогрессирующий миокардиосклероз; хроническая сердечная недостаточность; прогрессирующее течение ИБС и атеросклеротического поражения коронарных артерий; формирование гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), изменение диастолических характеристик миокарда [14, 16, 20].

Кристаллизация МК и ее фиксация в миокарде и на клапанном аппарате при П рассматривается в настоящее время в качестве основного повреждающего фактора формирования клапанных пороков подагрической этиологии. Полагают, что эти процессы обусловлены взаимодействием фосфолипидов клеточных мембран с уратами, следствием которого является цитоллиз и кристаллинизированным асептическое воспаление с формированием заместительного склероза пораженных структур (склерозирование краевой поверхности створок клапана, развитие дисфункции хордального аппарата, очагового или диффузного миокардиосклероза) [16]. Указанные изменения обнаружены в тканях сердца как в эксперименте при моделировании подагры у животных, так и при изучении секционного материала умерших людей [5, 13].

Прогрессирующее снижение функции почек, обусловленное подагрической нефропатией, значительно замед-

ляет экскрецию МК, способствует накоплению ее в крови и интенсификации процессов кристаллизации мононатриевого урата в висцеральных органах [10, 13].

Гипергомоцистеинемия сегодня рассматривается с позиции независимого маркера высокой кардиоваскулярной смертности [20]. Известно, что гомоцистеин способствует окислению липопротеидов низкой плотности, изменению функции эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, определяет чувствительность рецепторов артериол к оксиду азота. Финалом «сосудистого повреждения» является возникновение эндотелиальной дисфункции, ремоделирование сосудистой стенки и артериальная вазоконстрикция. Сегодня прогрессирующее течение атеросклероза при П объясняют эндотелиальной дисфункцией, инициированной ГУК при участии гомоцистеина. У пациентов с ИБС при наличии ГУК установлена прямая корреляция между уровнем гомоцистеина и ренина в сыворотке крови [26]. Следовательно, гиперренинемия при подагре может сопровождаться гипергомоцистеинемией, что и обуславливает более высокую частоту кардиоваскулярной патологии. В последние годы установлена позитивная корреляция гипергомоцистеинемии с уровнем креатинина крови. Возможно, с этим связано существенное увеличение кардиоваскулярных заболеваний при ХПН.

Возможность отложения мононатриевого урата на створках сердечных клапанов с развитием асептического кристаллиндуцированного вальвулита с последующим формированием клапанных дефектов известна с 50-х годов прошлого столетия [15]. Наиболее часто в процесс вовлекаются митральный или аортальный клапан, причем преимущественно формируется клапанная недостаточность, реже – комбинированный порок. Считается, что основным условием развития клапанных пороков при подагре является декомпенсированная ГУК. При патоморфологическом исследовании клапанов обнаруживают мелкоочечные белесоватые утолщения размерами от 2 до 15 мм, содержащие кристаллы мононатриевого урата (микрофокусы), видимые при светооптической микроскопии. Отложения уратов обнаруживают чаще в области эндокарда, перикарда и коронарных артерий [4, 5].

Полагают, что в развитии подагрических пороков могут играть роль несколько механизмов [15]: во-первых, при взаимодействии МК с фосфолипидами клеточных мембран кристаллы мононатриевого урата вызывают цитоллиз; во-вторых, соли МК активируют синтез кининов с последующей активацией протеаз и комплемента, супероксидных анионов, увеличением продукции интерлейкина-1, участвующего в реакциях воспаления; в-третьих, активация и высвобождение клеточных энзимов гипотетически могут оказывать самостоятельное повреждающее воздействие на структуры клапанов.

Характерными признаками ремоделирования левого желудочка являются ГЛЖ, дилатация и изменение его полости [20]. Известно, что ГЛЖ встречается в 10 раз чаще при АД, превышающем 160/95 мм рт. ст., что, безусловно, имеет значение и для больных подагрой,

поскольку у 53,3–56,4% из них даже на ранних стадиях заболевания наблюдается АГ. При вовлечении в процесс почек частота ее удваивается [4, 9]. Формирование ГЛЖ при подагре помимо АГ обусловлено активацией ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем [15].

При подагре без поражения почек гиперлипидемия IIb и IV, реже IIa типов встречается у 40–100% больных [12, 15, 17]. Особое значение придают гипертриглицеридемии, которая коррелирует не только со степенью тяжести подагры, но и ИБС. Наличие ожирения при подагре отягощает течение как ИБС, так и гиперлипидемии, поскольку повышение уровня МК в крови происходит пропорционально увеличению массы тела.

Показана взаимосвязь нарушенного пуринового обмена с развитием гиперлипидемии. При клинически значимом атеросклерозе ГУК обнаруживают в 40–70% случаях и, наоборот, гипертриглицеридемию выявляют у 84% пациентов с ГУК [15]. Развитие вторичной гиперлипидемии при подагре не только повышает риск ИБС, но и способствует прогрессированию склеротических процессов тубулоинтерстиция [9]. Поэтому применение статинов при ренопаренхиматозных заболеваниях почек рассматривают в настоящее время с позиции ренопротекции и профилактики нефросклеротических процессов [25].

В последние годы показана взаимосвязь изменения состава интерстициальной жидкости и первичной мочи с симпатической активностью почки. Афферентная импульсация, поступающая в ЦНС из почки, обусловлена изменением состава и гидростатического давления интерстициальной жидкости. Активация симпатической части вегетативной нервной системы способствует не только повышению системного АД (преимущественно за счет спазма артерий мелкого и среднего калибра и повышения периферического сосудистого сопротивления), но и развитию спазма капилляров висцеральных органов (коронарные артерии, почечные капилляры).

Список литературы

1. Бадюкин В.В. Диагностика и лечение подагры // Лечащий врач. – 2004. – № 7. – С. 18–20.
2. Барскова В.Г., Насонова В.А. Подагра и синдром инсулинорезистентности // Рус. мед. журн. – 2003. – № 23. – С. 12–16.
3. Бенца Т. Подагра: диагностика и лечение // Ліки. – 2005. – № 10. – С. 25–29.
4. Бунчук Н.В. Фармакотерапия подагры // Рус. мед. журн. – 2000. – № 9. – С. 392–395.
5. Гринь В.К. Клініко-експериментальне вивчення ефективності алопуринолу в лікуванні уражень серця у хворих на подагру // Ліки. – 1997. – № 4. – С. 35–38.
6. Кабалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Клин. фармакология и терапия. – 2002. – № 3. – С. 32–38.

7. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика. – Минск: Интерпресс-Сервис, 2003. – 495 с.
8. Кудяева Ф.М., Барскова В.Г., Гордеев А.В. Современные представления о факторах, обуславливающих поражение почек при подагре // Терапевт. арх. – 2005. – № 5. – С. 90–95.
9. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Бритов А.Н. и др. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертензия – клиническое и популяционное значение // Терапевт. арх. – 1997. – № 6. – С. 5–10.
10. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Шоничев Д.Г., Лебедева М.В. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек // Терапевт. арх. – 1999. – № 6. – С. 23–27.
11. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Терапевт. арх. – 2004. – № 6. – С. 39–46.
12. Насонова В.А., Барокова В.Г. Подагра в конце XX века // Consilium Medicum. – 2002. – № 8. – С. 16–18.
13. Николенько Ю.И., Синяченко О.В., Ананьева М.Н. и др. Гиперурикемия и нарушения содержания аминокислот-предшественников пурина у больных аутоиммунными заболеваниями и подагрой // Лік. справа. – 2005. – № 4. – С. 34–36.
14. Преображенский А.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка // Кардиология. – 2003. – № 11. – С. 103–108.
15. Синяченко О.В., Баринев Э.Ф. Подагра. – Донецк: Донецчина, 1994. – 246 с.
16. Синяченко О.В., Баринев Э.Ф., Гринь В.К. и др. Патология сердца при подагре. Экспериментальное изучение // Кардиология. – 1997. – № 11. – С. 41–43.
17. Синяченко О.В. Сучасні погляди на патогенетичне лікування подагри // Укр. ревматол. журн. – 2003. – № 11 (1). – С. 35–41.
18. Синяченко О.В. Как изменилось течение подагры за последние 50 лет // Укр. ревматол. журн. – 2005. – № 4. – С. 3–6.
19. Сучасний стан здоров'я народу та напрямки його покращання в Україні / За ред. В.М. Коваленка. – К., 2005. – С. 31, 52.
20. Трушинский З.С., Довгалюк Ю.В., Скрицкая О.Ю. О связи между гипертрофией левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертензии // Терапевт. арх. – 2003. – № 3. – С. 57–59.
21. Федорова Н.Е., Григорьева В.Д. Подагра: современные представления, лечение на разных этапах заболевания // Терапевт. арх. – 2002. – № 74 (2). – С. 9–13.
22. Шостак Н., Логинова Т., Хоменко В., Рябкова А. Подагра: патогенез, клиника, лечение // Врач. – 2005. – № 4. – С. 42–44.
23. Arromdee E., Michet C.J., Crowson C.S. et al. Epidemiology of gout: Is the Incidence Rising? // J. Rheumatol. – 2002. – № 29. – P. 2403–2406.
24. Harris M.D., Siegel L.B., Alloway J.A. Gout and hyperuricemia // Am. Fam. Physician. – 1999. – № 15. – P. 925–934.
25. Gardner H., McQueen F. Tophaceous gout of the pubic symphysis: an unusual cause of groin pain // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – № 163. – С. 767–768.
26. Goya W.S. Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease // Current. Hypertension Reports. – 2001. – № 3. – P. 190–196.
27. Johnson R.J., Kivlighn S.D., Kim Y.G. et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease // Am. J. Kidney. Dis. – 1999. – № 33 (2). – P. 225–348.
28. Simkin P.A. When, why, and how should we quantify the excretion rate of urinary uric acid? // J. Rheumatol. – 2001. – № 28. – P. 1207–1210.
29. Van Doornum S., Ryan P.F. Clinical manifestations of gout and their management // Med. J. Aust. – 2000. – № 172 (10). – P. 493–497.
30. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The Piuma Study // Hypertension. – 2000. – № 36. – P. 1072–1082.

Гіперурикемія, подагра та серцево-судинні захворювання. Повідомлення 1

О.В. Синяченко, Г.А. Ігнатенко, І.В. Мухін

РЕЗЮМЕ. В огляді літературних джерел наведено інформацію щодо взаємозв'язку гіперурикемії, подагри і патології серцево-судинної системи.

Ключові слова: гіперурикемія, подагра, серцево-судинні захворювання.

Hyperuricemia, gout and cardiovascular diseases. The report 1

O.V. Sinyachenko, G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin

SUMMARY. This is a review of literature sources concerning available information about interrelationships between hyperuricemia, gout and cardiovascular system pathology.

Key words: hyperuricemia, gout, cardiovascular diseases.

Адрес для переписки:

Ігорь Витальевич Мухин

83048, Донецк-48, ул. Артема, 159, кв. 117

УДК 616.33/.34-005.1-036.11-089.5-08

Динаміка рівня лактату та пірувату крові у хворих з гострою шлунково-кишковою кровотечею

О.О. Павлов

Харківський державний медичний університет

РЕЗЮМЕ

Визначено динаміку лактату та пірувату крові в умовах гострої крововтрати. Встановлено вплив різних схем загального знеболення на динаміку показників лактату та пірувату. Вибрано найоптимальнішу схему загального знеболення, що спрямована на зменшення негативного впливу зміненого кисневого балансу.

Ключові слова:

гостра крововтрата, лактат, піруват, загальне знеболювання.

Синдром шлунково-кишкової кровотечі ускладнює перебіг багатьох захворювань травного тракту і може бути причиною смерті хворого [3]. Одним з ключових моментів у розвитку патологічних процесів, що супроводжують гостру крововтрату, є первинна гіперфузія тканин [2]. Гіперфузія тканин є причиною розвитку тканинної гіпоксії, що приводить до посилення анаеробного гліколізу – піруват перетворюється у лактат замість включення в цикл лимонної кислоти через СоА [1]. Підвищення концентрації лактату – найхарактерніше явище для шоків станів, одним з яких є гостра шлунково-кишкова крововтрата.

Мета дослідження – вивчення впливу схеми загального знеболювання на динаміку лактату та пірувату крові у пацієнтів з гострою шлунково-кишковою крововтратою.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні, проведеному на базі Інституту загальної та невідкладної хірургії АМН України, брали участь 120 хворих з гострою шлунково-кишковою кровотечею з об'ємом крововтрати не менш 30% і не більш 50% ОЦК, серед яких було 90 (75%) чоловіків та 30 (25%) жінок. Середній вік склав 48,9±5 року. Пацієнтів було рандомізовано за статтю, віком, тяжкістю гострої кровотечі. Дослідження виконували в трьох групах: з мононаркозом кетаміном (1–3 мг/кг), наркозом комбінацією пропофол (4,28±0,24 мг/кг·год)+фентаніл (0,003±0,0006 мг/кг·год), комбінацією ТiNa (1–2 мг/кг)+ГОМК (100 мг/кг)+фентаніл (10 мкг/кг). Рівень лактату та пірувату визначали за

допомогою спектрофотометричного методу на основі оптичного тесту Варбурга. Принцип методу засновано на різності спектрів поглинання пірувату і лактату.

Результати дослідження та їх обговорення

На початковому етапі гострої кровотечі у хворих усіх груп відзначено зростання показників лактату та пірувату крові. У пацієнтів з мононаркозом кетаміном виявлено зростання ($p<0,5$) рівня лактату крові до $1,7\pm0,5$ ммоль/л, підвищення ($p<0,01$) рівня пірувату крові до 189 ± 28 мкмоль/л. У пацієнтів з наркозом комбінацією пропофол+фентаніл спостерігалася така сама тенденція – зростання ($p<0,01$) рівня лактату до $2,2\pm0,8$ ммоль/л, пірувату крові – до 201 ± 28 мкмоль/л. У пацієнтів з наркозом комбінацією ТiNa+ГОМК+фентаніл також відзначено зростання ($p<0,5$) показників лактату і пірувату крові до $2\pm0,8$ ммоль/л і 173 ± 73 мкмоль/л (табл. 1, 2).

Вже на наступному етапі дослідження (травматичний етап оперативного лікування) виявлено різницю в динаміці зазначених показників, на відміну від групи пацієнтів з мононаркозом кетаміном та наркозом комбінацією ТiNa+ГОМК+фентаніл, де зберігалася тенденція до зростання показників. У групі пацієнтів з наркозом комбінацією пропофол+фентаніл відзначено зниження ($p<0,1$) показників пірувату і лактату крові на 22,7% ($1,7\pm0,5$ ммоль/л) і на 6,9% (187 ± 31 мкмоль/л) відносно до початкового етапу дослідження. Така тенденція показників лактату та пірувату крові зберігалася до кінця 3-ї доби

Таблиця 1

Динаміка рівня лактату в контрольних групах порівняння (ммоль/л)

Наркоз	Початковий період	Травматичний етап операції	Кінець операції	3-тя доба	5-та доба	10-та доба	30-та доба
Мононаркоз кетаміном	1,7±0,5	2,3±1,2	2,4±0,8	1,7±0,4	1,8±0,5	1,8±0,4	1,1±0,4
Пропофол+фентаніл	2,2±0,8	1,7±0,5* [#]	1,7±0,7* [#]	1,3±0,6	1,4±0,6*	1,4±0,6*	1,4±0,6
TiNa+ГОМК+фентаніл	2±0,8	2,3±0,6	2,5±1,4	1,6±0,3	1,41±0,7	1,41±0,7	1,41±0,7

Примітка. Тут і в табл. 2: * – $p < 0,05$ порівняно з групою з мононаркозом кетаміном; # – $p < 0,05$ порівняно з групою з наркозом комбінацією TiNa+ГОМК+фентаніл.

Таблиця 2

Динаміка рівня пірувату в контрольних групах порівняння (ммоль/л)

Наркоз	Початковий період	Травматичний етап операції	Кінець операції	3-тя доба	5-та доба	10-та доба	30-та доба
Мононаркоз кетаміном	189±28	192±47	202±28	153±72	188±24	179±19	139±23
Пропофол+фентаніл	201±28* [#]	187±31	178±23*	95±23* [#]	96±23* [#]	96±23* [#]	96±23* [#]
TiNa+ГОМК+фентаніл	173±3	188±42	189±11	180±12	142±16	142±16	142±16

дослідження. На даному етапі вперше виявлено тенденцію до зниження ($p < 0,1$) рівня лактату і пірувату крові порівняно з попереднім етапом дослідження на 29,1% ($1,7 \pm 0,4$ ммоль/л) і на 25,2% (153 ± 72 мкмоль/л) відповідно в групі пацієнтів з мононаркозом кетаміном. Також у пацієнтів з наркозом комбінацією TiNa+ГОМК+фентаніл встановлено, порівняно з кінцевим етапом операції, зниження ($p < 0,5$) показника лактату і пірувату крові на 36% ($1,6 \pm 0,3$ ммоль/л) і на 4,25% (180 ± 12 мкмоль/л). У групі пацієнтів з наркозом комбінацією пропофол+фентаніл показники лактату та пірувату крові зареєстровано в межах норми. До кінця 10–30-ї доби змінені показники в групі пацієнтів з мононаркозом кетаміном та наркозом комбінацією TiNa+ГОМК+фентаніл повернулися до норми.

Висновки

1. Гостра крововтрата супроводжується зростанням показників лактату та пірувату крові.
2. На динаміку показників лактату та пірувату крові впливає схема загального знеболення.

3. Позитивний вплив на динаміку лактату та пірувату крові виявляє схема загального знеболення комбінацією пропофол+фентаніл.

Список літератури

1. Кирячков Ю.Ю., Хмелевский Я.М. Системный и регионарный транспорт кислорода: значение, возможности диагностики и интенсивной терапии // Вестн. интенсивной терапии. – 2003. – № 4. – С. 34–39.
2. Симоненков А.П., Федоров В.Д. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 1. – С. 3–8.
3. Усенко Л.В. и соавт. Роль спланхнитического пост-ишемического феномена в генезе полиорганной дисфункции и возможные пути коррекции у больных с сепсисом // Вестн. интенсивной терапии. – 2002. – № 1. – С. 5–6.

Динамика уровня лактата и пирувата крови у больных с острым желудочно-кишечным кровотечением

А.А. Павлов

РЕЗЮМЕ. Определена динамика лактата и пирувата крови в условиях острой кровопотери. Установлено влияние различных схем общего обезболивания на динамику показателей лактата и пирувата. Выбрана наиболее оптимальная схема общего обезболивания, направленная на уменьшение негативного влияния измененного кислородного баланса.

Ключевые слова: острая кровопотеря, лактат, пируват, общее обезболивание.

Dynamics of blood lactate and piruvate level in patients with acute gastro-intestinal bleeding

A.A. Pavlov

SUMMARY. Dynamics of the blood lactate and piruvate under conditions of acute bleeding was assessed. Influences of various general anesthesia schemes on the dynamics of lactate and piruvate parameters were determined. The author proposes the most optimal general anesthesia scheme to reduce negative effects of an altered oxygen balance.

Key words: acute hemorrhage, lactate, piruvate, general anesthesia.

Адреса для листування:

О.О. Павлов
61058, Харків, вул. Галана, 5, кв. 23

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, тромбоемболіоз».

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 невідомі питання, котрим присвячена стаття, сформульована мета роботи; е) обстежені та методи дослідження; є) виклад основного матеріалу з обґрунтуванням отриманих результатів; ж) висновки з даного дослідження і перспективи подальшого розвитку у даному напрямку; з) список цитованої літератури, який містить перелік праць переважно за останні 5 років. В оригінальних роботах цитують не більше 15 праць, в оглядах

не більше 30. Розмір оригінальних статей не перевищує 10 аркушів, оглядів – 15.

Рукопис подається у двох примірниках та на дискеті 3'5 дюйма. Текст набирають в редакторі Microsoft Word (будь-якої версії) гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів, переноси в словах відсутні. Усі спеціальні знаки набираються за допомогою команд «вставка/символ». Розмір аркушів 210×297 мм (формат А4), орієнтація книжкова. Інтервал між рядками – 1,5, вирівнювання по лівому краю, поля з усіх боків по 2 см.

Малюнки, таблиці, діаграми та формули мають бути включені в текст і, бажано, в одному файлі з ним. Таблиці слід друкувати у редакторі Microsoft Word, графіки – MS Graph або Excel, формули – MS Equation.

Нумерувати усі сторінки рукопису необхідно послідовно, починаючи з першого аркуша.

До статті додаються відомості про авторів (посада, місце роботи, адреса для листування, контактні телефони, за можливості, номер факсу та електронної пошти), вказується автор, з яким бажано вести листування.

На першій сторінці статті повинна бути віза та підпис наукового керівника, засвідчений круглою печаткою установи. На останній сторінці статті повинні бути підписи усіх авторів.

Список використаної літератури друкується за ДСтУ «Бібліографічний опис документа» (ГОСТ 7.1-84). Скорочення слів та словосполучень наводять за ДСтУ «Скорочення слів і словосполучень на іноземних європейських мовах у бібліографічному описі друкованих творів» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-93), а також за РСТ УРСР 1743-82 «Скорочення українських слів і словосполучень».

Усі джерела літератури, на які робляться посилання в тексті, повинні бути надані в списку літератури. Роботи потрібно перерахувати в алфавітному порядку відповідно прізвища першого автора, спочатку роботи, надруковані кирилицею, потім – латинським шрифтом. Якщо цитується кілька робіт одного автора, їх розташовують в хронологічному порядку. Для кожного джерела необхідно вказати авторів (прізвище та ініціали), рік видання, повну назву книги, статті або розділу, назву журналу або книги, видавництво (якщо це книга), номер тому, місце публікації (якщо це книга), першу і останню сторінки статей. Скорочення в назвах журналів повинні бути наведені у відповідності з Index Medicus.

Посилання на літературу в тексті повинні бути оформлені відповідно до списку використаної літератури із зазначенням у квадратних дужках.

За правильність наведених в літературних списках даних відповідальність несуть автори.

Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій.

Адреса редакції журналу «Кровообіг та гемостаз»:

Інститут геронтології АМН України

Київ, 04114, вул. Вишгородська, 67

Тел.: (044) 431-05-29, 432-86-77, (050) 385-78-46

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 соответственно тематике журнала как медицинских, так и других специальностей, деятельность которых направлена на оптимизацию медицинской помощи (биологии, биохимии, фармакологии).

Журнал публикует передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию, рекламу новых лекарственных препаратов и медицинского оборудования ведущих мировых фирм, материалы конгрессов и конференций. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Все статьи должны быть оригинальными, а рукописи согласованы со всеми авторами. Не принимаются в печать работы, опубликованные ранее, или статьи, предоставленные другим изданиям. Перепечатка статей возможна только при наличии письменного разрешения редакции и со ссылкой на журнал.

Редакция не несет ответственности за допущенные авторами ошибки и оставляет за собой право на сокращение текста и количества иллюстраций.

Требования к оформлению рукописей

Рукопись статьи должна быть представлена на украинском, русском или английском языках и сопровождаться резюме на трех языках – украинском, русском, английском (для зарубежных авторов – на двух языках – русском, английском) и ключевыми словами (4–6 слов или словосочетаний). Резюме должно состоять из не более чем 800 печатных знаков и соответствовать следующей схеме: УДК, инициалы и фамилия авторов, название статьи, текст резюме.

Материал статьи должен быть изложен согласно следующей схеме: а) индекс УДК; б) название работы; в) инициалы и фамилия авторов; г) название учреждения, в котором проведена работа; д) введение, в котором представлен анализ последних исследований и публикаций по данной проблеме, освещены нерешенные вопросы, которым посвящена статья, сформулирована цель работы; е) обследованные и методы исследования; ж) изложение основного материала с обоснованием полученных результатов; з) выводы из данной работы и перспективы дальнейшего развития в данном направлении; и) список цитируемой литературы, составленный преимущественно из работ последних 5 лет. В оригинальных работах цитируют не

более 15 работ, в обзорах – не более 30. Размер оригинальных статей не должен превышать 10 страниц, обзоров – 15.

Рукопись подается в 2 экземплярах и на дискете 3'5 дюйма. Текст набирают в редакторе Microsoft Word (какой-либо версии) гарнитурой Times New Roman, 14 шрифтом без табуляторов, переносы в словах – отсутствуют. Все специальные знаки набираются с помощью команд «вставка/символ». Размер страниц 210×295 мм (формат А4), ориентация – книжная. Интервал между строками – 1,5, выравнивание – по левому краю. Поля – 2,0 см со всех сторон текста.

Рисунки, таблицы, диаграммы и формулы должны быть включены в текст и, желательно, в одном файле с ним. Таблицы следует печатать в редакторе Microsoft Word, графики – MS Graph или Excel, формулы – MS Equation.

Нумеровать все страницы следует последовательно, начиная с первой страницы.

К статье прилагаются сведения об авторах (должность, место работы, адрес для переписки, контактные телефоны, по возможности – номер факса и адрес электронной почты), указывается автор, с которым желательно вести дальнейшую переписку.

На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, подтвержденные круглой печатью организации. На последней странице должны быть подписи всех авторов.

Список используемой литературы печатается соответственно ДСТУ «Библиографическое описание документа» (ГОСТ 7.1-84). Сокращения слов и словосочетаний приводят в соответствии с ДСТУ «Сокращения слов и словосочетаний на иностранных европейских языках в библиографическом описании печатных работ» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-93), а также согласно РСТ УССР 1743-82 «Сокращения украинских слов и словосочетаний». Все источники литературы, на которые есть ссылки в тексте, должны быть даны в списке литературы. Работы необходимо перечислять в алфавитном порядке согласно фамилии первого автора, сначала работы, напечатанные кириллицей, а затем – латинским шрифтом. Если цитируется несколько работ одного автора, их располагают в хронологическом порядке. Для каждого источника следует указать авторов (фамилию, инициалы), год издания, полное название книги, статьи или раздела, название журнала или книги, издательство (если это книга), номер тома, место публикации (если это книга), первую и последнюю страницы статей. Сокращения в названиях журналов должны быть приведены в соответствии с Index Medicus. Ссылки на литературу должны быть оформлены соответственно списку использованной литературы в квадратных скобках. За правильность приведенных в списках литературы данных ответственность несут авторы.

Редакция оставляет за собой право рецензирования, редакционной правки статей, а также отклонения работ, которые не соответствуют требованиям редакции к публикациям.

Адрес редакции журнала «Кровообращение и гемостаз»:

Институт геронтологии АМН Украины

Киев, 04114, ул. Вышгородская, 67

Тел.: (044) 431-05-29, 432-86-77, (050) 385-78-46

e-mail: vadishchuk@ukr.net

vshatilo@ukr.net

факс: (044) 432-86-77

[illegible]