

Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

№ 1–2' червень 2010 (27–28)

Періодичність: 4 рази на рік
Заснований у вересні 2003 року
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 № 5 від 23.06.2010 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. Авдеєнко

Видавець

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

Тел.: +38 (044) 431-05-29,

Факс: +38 (044) 432-86-77

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

http: //www.circhem.ogr.ua

Реєстраційне свідоцтво

КВ № 8754 від 18.05.2004 р.

Наклад

1000 прим.

Ум. друк. арк. 14, 18. Зам. № 1320.

Підготовлено до друку**та надруковано в**

ІВЦ АЛКОН НАН України
04074, м. Київ–74,
вул. Автозаводська, 2,
тел./факс: +38 (044) 430-82-47

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

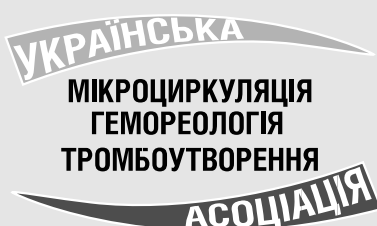
К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.В. Безруков, Г.В. Дзяк, Д.Д. Зербино,
В.М. Коваленко, Є.Л. Мачерет, Є.М. Нейко, В.З. Нетяженко, В.Ф. Сагач

Редакційна рада

Н. Антонова	(Болгарія)
В.О. Бобров	(Україна)
І.М. Бокарев	(Росія)
В.А. Візір	(Україна)
В.І. Волков	(Україна)
В.К. Гаврисяк	(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)
Ю.М. Сіренко	(Україна)
В.О. Шумаков	(Україна)

Відповідальний секретар

В.О. Іщук



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

ЗМІСТ

Значущість факторів гемодинаміки у віковому зниженні максимального споживання кисню	5	Доклінічні маркери гіпертензивної нефропатії	79
О.В. Коркушко, Ю.Т. Ярошенко		В.В. Коломієць, Н.В. Грона	
Стандарти лікування хронічної серцевої недостатності на підставі результатів доказової медицини	29	Порівняльна характеристика ефективності впливу статинів та препаратів кальцію і вітаміну D на стан ліпідного обміну, цитокінового профілю, функцію ендотелію та рівень остеопротегерину в жінок з ішемічною хворобою серця та системним остеопорозом у постменопаузі	83
В.І. Денисюк, О.В. Денисюк		О.І. Нішкумай	
Остеопонтин як новий біологічний маркер кардіоваскулярного ремоделювання	42	Дисфункція адипокінів як валідний фактор формування цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, асоційованою з ожирінням	91
В.А. Візир, О.Є. Березін		Т.М. Амбросова	
Електрична негомогенність міокарда: механізми формування, діагностика та шляхи корекції (частина II)	48	Цереброваскулярна патологія, інсулінорезистентність, сенільна деменція: роль рецепторів, які активують проліферацію пероксисом-гамма	98
В.Є. Кондратюк, Л.М. Єна		С.М. Расін	
Вікові відмінності електрофізіологічних характеристик передсердь та провідної системи серця у хворих із тріпотінням передсердь	53	Зміна фізичної працездатності у людей похилого віку з порушеною резистентністю до інсуліну	103
Ю.В. Зінченко		О.В. Коркушко, В.О. Іщук, В.Б. Шатило, В.П. Чижова	
Хронічна персистуюча фібриляція передсердь у пацієнтів похилого віку із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легенів	60	Ангіоневрологічні особливості хронічної цереброваскулярної патології в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС у віддалений період після опромінення	108
Г.А. Ігнатенко, І.В. Мухін, В.Е. Подляскіна		К.М. Логановський, О.М. Коваленко, Н.В. Денисюк	
Профілактика тромботичних ускладнень у хворих із декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу із супутнім цукровим діабетом 2-го типу за допомогою клопідогреля	65	Вітамін Е у профілактиці та лікуванні захворювань, пов'язаних з активацією перекисного окиснення ліпідів	115
В.В. Сиволап, М.Ю. Колесник		С.В. Краснокутський, С.В. Шапоренко	
Роль оксиду азоту у формуванні різних типів сольової реактивності артеріального тиску при есенційній артеріальній гіпертензії	70		
К.А. Бобришев, Є.І. Моргун, О.Є. Супрун, М.І. Зінкович			

СОДЕРЖАНИЕ

Значимость факторов гемодинамики в возрастном снижении максимального потребления кислорода О.В. Коркушко, Ю.Т. Ярошенко	5	Доклинические маркеры гипертензивной нефропатии В.В. Коломиец, Н.В. Грона	79
Стандарты лечения хронической сердечной недостаточности на основании результатов доказательной медицины В.И. Денисюк, Е.В. Денисюк	29	Сравнительная оценка эффективности влияния статинов и препаратов кальция и витамина D на состояние липидного обмена, цитокинового профиля, функцию эндотелия и уровень остеопротегерина у женщин с ишемической болезнью сердца и системным остеопорозом в постменопаузе О.И. Нишкунмай	83
Остеопонтин как новый биологический маркер кардиоваскулярного ремоделирования В.А. Визир, А.Е. Березин	42	Дисфункция адипокинов как валидный фактор формирования сахарного диабета 2-го типа у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением Т.Н. Амбросова	91
Электрическая неомогенность миокарда: механизмы формирования, диагностика и пути коррекции (часть II) В.Е. Кондратюк, Л.М. Ена	48	Цереброваскулярная патология, инсулинорезистентность, сенильная деменция: роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма С.М. Расин	98
Возрастные отличия электрофизиологических характеристик предсердий и проводящей системы сердца у больных с трепетанием предсердий Ю.В. Зинченко	53	Изменение физической работоспособности у людей пожилого возраста с нарушенной резистентностью к инсулину О.В. Коркушко, В.А. Ищук, В.Б. Шатило, В.П. Чижова	103
Хроническая персистирующая фибрилляция предсердий у пациентов пожилого возраста с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, В.Э. Подляскина	60	Ангионеврологические особенности хронической цереброваскулярной патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленный период после облучения К.Н. Логановский, А.Н. Коваленко, Н.В. Денисюк	108
Профилактика тромботических осложнений у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа с использованием клопидогреля В.В. Сыволап, М.Ю. Колесник	65	Витамин Е в профилактике и лечении состояний, связанных с активацией перекисного окисления липидов С.В. Краснокутский, С.В. Шапоренко	115
Роль оксида азота в формировании разных типов солевой реактивности артериального давления при эссенциальной артериальной гипертензии К.А. Бобрышев, Е.И. Моргун, О.Е. Супрун, М.И. Зинкович	70		

CONTENTS

Significance of hemodynamic factors in age-related changes of the maximal oxygen consumption	5	Preclinical predictors of hypertensive nephropathy	79
O.V. Korkushko, Yu.T. Yaroshenko		V.V. Kolomiets, N.V. Grona	
Treatment standards for congestive heart failure based on the evidential medicine data	29	Comparative evaluation of statins, calcium and vitamin D influences on the lipid metabolism, cytokine profile, endothelium functioning and osteoprotegerin level in postmenopausal women with ischemic heart disease and systemic osteoporosis	83
V.I. Denisyuk, E.V. Denisyuk		O.I. Nishkumay	
Osteopontin as the new biological marker of cardiovascular remodelling	42	Adipokine dysfunction as valid factor of type 2 diabetes mellitus formation in patients with obesity associated with arterial hypertension	91
V.A. Vizir, A.E. Berezin		T.N. Ambrosova	
Electrical non-homogeneity of the myocardium: mechanisms of formation, diagnostics and ways of correction: literature review (part II)	48	Cerebrovascular pathology, insulin resistance senile detention: role of the PPARγ	98
V.E. Kondratiuk, L.M. Yena		S.M. Rasin	
Age-dependent differences of electro-physiological characteristics of the atria and heart conductive system in the patients with atrial flutter	53	Physical working ability changes due insulin resistance disorders in aging	103
Yu.V. Zinchenko		O.V. Korkushko, V.A. Ishchuk, V.B. Shatilo, V.P. Chizhova	
Chronic persistent atrial fibrillation in elderly patients with concomitant chronic obstructive lung disease	60	Angio-neurological peculiarities of chronic cerebrovascular pathology in clean-up workers of the Chernobyl accident in the remote period after radiation exposure	108
G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, V.E. Podlaskina		K.N. Loganovsky, A.N. Kovalenko, N.V. Denisyuk	
Prevention of thrombotic complications in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus using the drug Clopidogrel	65	Vitamin E in the prevention and treatment of diseases associated with lipid peroxidation reactivation	115
V.V. Syvolap, M.Yu. Kolesnik		S.V. Krasnokutskiy, S.V. Shaporenko	
The role of nitric oxide in the formation of various blood pressure salt-reactivity types in essential arterial hypertension	70		
K.A. Bobrishev, E.I. Morgun, O.E. Suprun, M.I. Zinkovich			

УДК 612.13:612.176.4:612.2

О.В. Коркушко, Ю.Т. Ярошенко

ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», Киев

Значимость факторов гемодинамики в возрастном снижении максимального потребления кислорода

РЕЗЮМЕ

На основании собственных данных обследования практически здоровых мужчин и женщин в широком возрастном диапазоне (17–95 лет) и данных литературы проведен анализ значимости факторов гемодинамики в возрастном снижении максимального потребления кислорода (МПК). Показано, что с возрастом как у мужчин, так и у женщин отмечается закономерное снижение показателей, характеризующих максимальную производительность системы энергетического обеспечения физической работоспособности. Изменение максимальной производительности системы транспорта кислорода отмечается как на этапе внешнего дыхания и газообмена, так и на этапе доставки кислорода к работающим тканям, а также на этапе утилизации кислорода в мышцах. Причиной снижения этих показателей являются изменения морфологии, энергетического и минерального обмена, нейрогуморальной регуляции работы сердца у пожилых. В результате с возрастом отмечается сужение диапазона адаптации систолической и диастолической функций стареющего сердца в условиях физической нагрузки; также уменьшается эффективность периферических механизмов адаптации к физической нагрузке, что выражается в снижении максимальных значений А–В разности по кислороду и может быть связано с ухудшением условий микроциркуляции и кислородного обмена на периферии. Показатели легочной вентиляции и газообмена у здоровых людей не играют решающей роли в ограничении уровня физической работоспособности в пожилом возрасте, однако значимость фактора эффективности системы внешнего дыхания в лимитировании МПК с возрастом увеличивается. Показано, что вариабельность МПК определяется такими факторами, как максимальная гемодинамическая производительность, механизмы утилизации кислорода на периферии, эффективность системы транспорта кислорода, гемодинамические условия обеспечения физической нагрузки и эффективность системы внешнего дыхания. При этом вклад этих факторов в вариабельность МПК существенно отличается в различных возрастных группах.

Ключевые слова:

старение, физическая нагрузка, МПК, гемодинамика, газообмен.

Максимальное потребление кислорода и факторы, его определяющие

Одним из важнейших интегральных показателей, характеризующих функциональные возможности организма, является уровень максимального потребления кислорода (МПК).

МПК – это наибольшая для данного человека скорость потребления кислорода во время работы. Уровень МПК обычно определяется по достижению плато на кривой потребления кислорода, несмотря на увеличение мощности выполняемой нагрузки.

Величина МПК является универсальным показателем, отражающим функциональные возможности организма человека. Его уровень тесно коррелирует не только с

переносимостью физических нагрузок, но и других экстремальных воздействий, требующих максимального напряжения гомеостатических механизмов (гипоксия, гиперкапния, температурные воздействия) (Inoue Y.E. et al., 1999; Albouaini K. et al., 2007). Уровень МПК, по мнению многих авторов, служит количественной мерой здоровья (Амосов Н.М., Бендет Я.А., 1984; Ginnet J., 1995; Апанасенко Г.Л., 2003).

Уровень МПК 15–18 (мл/мин·кг⁻¹) является необходимым для двигательной активности по самообслуживанию и служит критерием «успешного» старения (successful aging) (Ginnet J., 1995; Paterson D.H. et al., 2004). Величина МПК отрицательно коррелирует как со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, так и с уровнем общей

смертности (McGuire, D.K. et al., 2001; Lacour J.R. et al., 2002). И, наоборот, низкий уровень МПК является независимым фактором риска развития ИБС и других заболеваний сердечно-сосудистой системы (Jette M. et al., 1992).

Динамика МПК является наиболее объективным критерием эффективности тренировочных программ (Tonino R.P., Driscoll P.A., 1988; Wiswell R.A. et al., 2000). Уровень МПК хорошо коррелирует с показателями умственной работоспособности и когнитивной функции (van Boxtel M.P. et al., 1997; Ball L.J., Birge S.J., 2002).

От чего зависит величина МПК?

При прочих равных условиях уровень МПК зависит от максимальной производительности функциональной системы транспорта кислорода и способности системы энергообразования к его утилизации.

Задача функциональной системы транспорта кислорода заключается в доставке кислорода к месту его использования, а именно к митохондриям функционирующих клеток. При этом транспорт кислорода включает в себя следующие этапы:

1. Внешнее дыхание (легочная вентиляция).
2. Диффузия (газообмен между легкими и кровью).
3. Транспорт кислорода и углекислоты кровью.

4. Капиллярный газообмен – газообмен между капиллярной кровью и клетками метаболически активных тканей, где кислород и используется в процессе тканевого дыхания, осуществляемого в митохондриях.

На этапе внешнего дыхания обеспечивается перемещение кислорода из внешней среды в легочные альвеолы. Показателем максимальной производительности системы внешнего дыхания является величина максимальной вентиляции легких, которая, в свою очередь, зависит от величины дыхательного объема, частоты дыхания. С учетом объема мертвого пространства можно определить величину максимальной альвеолярной вентиляции, которая наиболее точно отражает максимальную производительность системы внешнего дыхания.

Следующим процессом на пути транспорта кислорода является его диффузия из альвеол в кровь (оксигенация крови). Обмен кислорода между альвеолярным воздухом и кровью осуществляется благодаря разнице парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе и напряжения кислорода в крови капилляров легких. На эффективность газообмена в легких влияют равномерность легочной вентиляции, соотношение альвеолярной вентиляции и кровотока через легочные капилляры, шунтирование крови в легких, скорость диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану (Коркушко О.В., Иванов Л.А., 1980).

Кислород, пройдя через альвеолярно-капиллярную мембрану, растворяется в плазме и вступает в соединение с гемоглобином. Количество кислорода, транспортируемое кровью к тканям за единицу времени, равно произведению содержания кислорода в артериальной крови на величину объема кровообращения. Для количественного выражения дыхательной функции крови используется понятие кислородной емкости крови, под которой подразумевается

максимальное количество кислорода, которое может быть связано кровью. Величина этого показателя определяется содержанием гемоглобина в крови и его свойствами к связыванию кислорода (скорости сатурации гемоглобина крови кислородом; формы и положения кривой диссоциации оксигемоглобина). Скорость массопереноса кислорода и его парциальное давление на этапах транспорта ступенчато снижаются, но благодаря соответствию прихода и расхода кислорода сохраняется постоянство парциального давления на определенных этапах транспорта кислорода (Колчинская А.З., 1991; di Prampero P.E., 2003).

Среди гемодинамических факторов, определяющих величину транспорта кислорода и, соответственно, уровень МПК, важнейшую роль играет уровень кровоснабжения работающих мышц, который в свою очередь зависит от величины максимального минутного объема кровообращения (МОК) и распределения фракций МОК между активными и неактивными тканями тела. Величина максимального МОК в первую очередь зависит от максимальной ЧСС и максимальной величины ударного объема (УО). Кроме того, на величину МОК оказывает влияние объем циркулирующей крови, ее вязкость, состояние сосудистого русла. В свою очередь, максимальный УО определяется объемом полости левого желудочка, состоянием сократительной способности миокарда и его диастолической функции, величиной венозного возврата и уровнем постнагрузки.

Распределение фракций МОК между активными и неактивными тканями отражает совершенство регуляции работы системы гемодинамики и обеспечивает более высокий уровень кислородного обеспечения работающих мышц при прочих равных условиях.

На последнем этапе транспорта кислорода происходит диффузия кислорода из протекающей крови в интерстициальную жидкость и дальше в клетки метаболически активных тканей и клеток. Этот процесс (его еще называют внутренним дыханием) происходит в капиллярной сети – месте обмена веществ между кровью и тканями. Существенное влияние на этот процесс оказывает состояние внутренней среды интерстициальной жидкости (рН, pCO_2 , ионный состав), что может изменять кривую диссоциации оксигемоглобина (сдвиг вправо) и увеличивать отдачу кислорода тканям.

Для кислородного обеспечения мышц особое значение имеет плотность капиллярной сети, перфузируемой кровью. Увеличение количества функционирующих капилляров обеспечивает лучшие условия для диффузии кислорода из капилляров в мышечные клетки.

Доставленный на периферию кислород используется работающими органами и тканями. Скорость утилизации кислорода зависит от ряда внутриклеточных факторов, таких как плотность митохондрий в мышечных клетках, их ферментативная активность, концентрация энергетических субстратов, уровень миоглобина.

Таким образом, путь кислорода из внешней среды к месту его использования и утилизации представляет собой сложный процесс, включающий много звеньев и факторов. И все эти звенья имеют пределы своих

функціональних можливостей, а, відповідно, можуть оказувати вплив на рівень МПК, лімітуючи його максимальні значення.

Возрастная динамика МПК у практически здоровых мужчин и женщин по данным поперечных исследований

Исключительная важность величины МПК как интегрального показателя функциональных возможностей организма издавна привлекает исследователей, занимающихся изучением возрастных изменений адаптационных возможностей целостного организма.

Начиная с 1938 г. (опубликования первой работы S. Robinson) многие исследователи изучали возрастную динамику МПК при поперечных исследованиях в широком возрастном диапазоне. Проводились обследования как практически здоровых лиц, так и популяционные исследования в различных регионах земного шара (табл. 1, 2).

Как видно из приведенных данных, снижение МПК с возрастом как у мужчин, так и у женщин, не вызывает сомнения. Однако характер такого снижения (линейное снижение или какая-то более сложная взаимосвязь между возрастом и МПК), влияние уровня двигательной

Таблица 1

Возрастная динамика МПК у мужчин по данным поперечных исследований

Автор, год исследования	К-во обследованных	Возрастной диапазон	Метод исследования	МПК, мл/(мин·кг ⁻¹ ·год ⁻¹)	Двигательная активность	Страна
S. Robinson, 1938	92	6–76	Тредмилл	0,46	Здоровые, нетренированные	США, Канада
I. Astrand, 1960	81	50–64	ВЭМ	0,52	Умеренная активность	Европа
J.A. Vogel et al., 1986	1514	17–55	Тредмилл	0,50	Военнослужащие	США
J.L. Hodgson, E.R. Buskirk, 1987	1800	18–60	Обзор литературы	0,40–0,50	Умеренная активность	
M.M. Dehn, R.A. Bruce, 1972	86	40–72	Тредмилл	0,28	Здоровые, нетренированные	США
J.L. Fleg, E.G. Lakatta, 1988	83	28–87	Тредмилл	0,39	Здоровые, нетренированные	США
N.L. Jones et al., 1985	50	15–71	ВЭМ	0,44	Общая популяция	США
J.D. Posner et al., 1987	68	20–89	ВЭМ	0,34	Здоровые, нетренированные	США
M.A. Babcock et al., 1992	79	30–84	ВЭМ	0,28	Здоровые, нетренированные	Канада
K.F. Hossack, R.A. Bruce, 1982	98	20–75	Тредмилл	0,44	Здоровые, нетренированные	США
D.H. Paterson et al., 1999	152	55–86	Тредмилл	0,31	Здоровые, нетренированные	США
A.S. Jackson et al., 1995	1499	25–70	Тредмилл	0,46	Популяция (служащие NASA)	США
M.J. Toth et al., 1994	378	17–80	Тредмилл	0,42	Здоровые, нетренированные	США
L.A. Talbot et al., 2000	619	18–95	Тредмилл	0,33	Общая популяция, здоровые	США
О.В. Коркушко, Ю.Т. Ярошенко, 1996	171	17–95	ВЭМ	0,47	Здоровые, нетренированные	Украина
Е.А. Пирогова и соавт., 1986	235	20–79	ВЭМ	0,39	Здоровые, нетренированные	Украина
E.P. Weiss et al., 2006	29	60–92	Тредмилл	0,51	Здоровые, нетренированные	США
A.E. Pimental et al., 2003	64	20–75	Тредмилл	0,39	Здоровые, нетренированные	США
T.M. Wilson, H. Tanaka, 2000	6231	20–89	Метаанализ	0,40	Здоровые, нетренированные	

Таблиця 2

Возрастная динамика МПК у женщин по данным поперечных исследований

Автор, год исследования	К-во обследованных	Возрастной диапазон	Метод исследования	МПК, мл/(мин·кг ⁻¹ ·год ⁻¹)	Двигательная активность	Страна
B.L. Drinkwater, 1975	109	10–68	Тредмилл	0,27	Общая популяция	Канада, Скандинавия
I. Astrand et al., 1960	44	20–65	ВЭМ	0,35	Здоровые, нетренированные	Швеция
J.L. Fleg, E.G. Lakatta, 1988	101	22–82	Тредмилл	0,25	Умеренная активность	США
Vogel et al., 1986	375	17–55	Тредмилл	0,50	Военнослужащие	США
D.H. Paterson et al., 1999	146	55–86	Тредмилл	0,25	Здоровые, нетренированные	США
A.S. Jackson et al., 1995	409	20–64	Тредмилл	0,537	Популяция (служащие NASA)	США
M.D. Fitzgerald et al., 1997	2256	18–89	Метаанализ	0,35	Малоподвижный образ жизни	
N.L. Jones et al., 1985	50	15–71	ВЭМ	0,36	Общая популяция	США
J.D. Posner et al., 1987	103	20–89	ВЭМ	0,26	Здоровые, нетренированные	США
M.J. Toth et al., 1994	224	18–81	Тредмилл	0,45	Здоровые, нетренированные	США
H. Tanaka et al., 1997	74	20–75	Тредмилл	0,32	Здоровые, нетренированные	США
L.A. Talbot et al., 2000	497	18–95	Тредмилл	0,27	Общая популяция здоровые	США
K.F. Hossack, R.A. Bruce, 1982	104	20–70	Тредмилл	0,333	Здоровые, нетренированные	США
О.В. Коркушко, Ю.Т. Ярошенко, 2005	107	18–89	ВЭМ	0,29	Здоровые, нетренированные	Украина
E.P. Weiss et al., 2006	71	60–92	Тредмилл	0,22	Здоровые, нетренированные	США
B.C. Schiller et al., 2001	93	20–75	Тредмилл	0,31	Популяция, здоровые	США
B.C. Schiller et al., 2001	53	20–75	Тредмилл	0,31	Популяция, здоровые	Мексика

активности, изменения антропологических параметров с возрастом, гендерные особенности возрастной динамики МПК продолжают обсуждаться.

По нашим данным, возрастная динамика МПК при проведении поперечных исследований у практически здоровых мужчин и женщин описывалась следующими уравнениями регрессии:

Мужчины

МПК (л/мин) = $4,32 - 0,034 \cdot \text{Возраст, лет}$ ($r = -0,85$)

МПК (мл/мин·кг⁻¹) = $58,7 - 0,47 \cdot \text{Возраст, лет}$ ($r = -0,84$)

Женщины

МПК (л/мин) = $2,40 - 0,016 \cdot \text{Возраст, лет}$ ($r = -0,82$)

МПК (мл/мин·кг⁻¹) = $39,6 - 0,29 \cdot \text{Возраст, лет}$ ($r = -0,85$)

Достаточно высокая степень корреляционной взаимосвязи между параметрами приведенных выше уравнений указывает на линейный характер изменения МПК с

возрастом. Это относится как к абсолютным значениям МПК, так и к относительным (на единицу массы тела).

Некоторые авторы, описывая возрастную динамику МПК по данным поперечных исследований, отмечали, что в определенные возрастные периоды может наблюдаться изменение темпа возрастного снижения МПК. Так, в возрасте 30–45 лет у мужчин наблюдается достаточно высокий темп снижения МПК, тогда как в возрасте старше 75 лет отмечается более медленное снижение МПК. Но нельзя исключить, что в данном случае может иметь место изменение объема двигательной активности в популяции мужчин после 30 лет, что способствует увеличению темпа возрастного снижения МПК. В случае же старческого возраста, по всей видимости, имеет место популяционный эффект большей выживаемости лиц с изначально более высоким уровнем МПК.

С другой стороны, в недавней работе E. Weiss E. et al. (2006), в которой обследовались лица старших возрастных групп (60 лет – 94 года, поперечное исследование), наоборот, отмечена большая скорость возрастного снижения МПК в этом возрастном диапазоне по сравнению с таковой у более молодых лиц. Правда, в самой работе лица моложе 60 лет не обследовались и для сравнения использовались данные литературы.

M.J. Rosen et al. (1998), используя различные статистические модели для описания возрастной динамики МПК, показали, что наиболее адекватной является модель взвешенной квадратической зависимости, учитывающей возраст, массу мышечной ткани и индекс двигательной активности.

Вариабельность скорости возрастного снижения МПК при проведении поперечных исследований, наблюдающаяся при анализе работ различных авторов, обусловлена, по-видимому, такими факторами, как неоднородность обследуемых групп, различный уровень двигательной активности, отличия в методике определения МПК. Так, наиболее высокие значения скорости возрастного снижения МПК ($0,50 \text{ мл}/(\text{мин} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{год}^{-1})$) отмечены в работе J.A. Vogel et al. (1986), в которой исследовался уровень МПК военнослужащих США в различных возрастных группах. Возможно, что такой результат обусловлен высоким уровнем МПК у молодых тренированных лиц, что связано со спецификой военной службы. В то же время при широких популяционных исследованиях получены данные о значительно меньшей скорости возрастного снижения МПК: $0,27\text{--}0,33 \text{ мл}/(\text{мин} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{год}^{-1})$. Существенную роль могут играть и региональные особенности проживания популяции. Так, уровень МПК у молодых мужчин коренного населения различных регионов мира колебался от 38 до 58 $\text{мл}/\text{кг} \cdot \text{мин}$ (ВОЗ, 1982). Однако B.C. Schiller et al. (2001) не обнаружили этнических различий в скорости снижения МПК в популяции белого населения (Caucasian) и популяции выходцев из Мексики (Hispanic). Важно, что группы обследованных лиц были строго рандомизированы (женщины, с сопоставимыми антропометрическими данными, уровнем двигательной активности, образования и социально-экономического статуса).

На уровень МПК могут оказывать значительное влияние и генетические факторы (Bouchard C. et al., 1998).

Метаанализ данных литературы, включающий результаты более двухсот исследований возрастной динамики МПК (Fitzgerald M.D. et al., 1997; Wilson T.M., Tanaka H., 2000), показал, что средняя скорость снижения МПК с возрастом составляет $0,40\text{--}0,45 \text{ мл}/(\text{мин} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{год}^{-1})$ у мужчин и $0,30\text{--}0,35 \text{ мл}/(\text{мин} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{год}^{-1})$ у женщин.

Факторы, лимитирующие величину МПК, и их значимость у лиц пожилого возраста

Рассматривая систему транспорта кислорода из внешней среды к месту его использования (дыхательная цепь митохондрий клеток), мы видели, что его величина зависит от множества факторов. Но какой из них является главным, определяющим величину МПК? Этот

вопрос является дискуссионным уже на протяжении более 80 лет, с тех пор как A.V. Hill (1922) выдвинул концепцию МПК. Им же было высказано предположение, что у здоровых лиц уровень МПК зависит в первую очередь от максимальной величины МОК. Так была сформулирована гипотеза о решающей роли в лимитировании МПК факторов, определяющих суммарную величину доставки кислорода на периферию, к работающим тканям и органам.

И наоборот, противоположная точка зрения заключается в признании ограниченной способности тканей метаболизировать большее количество кислорода, даже при условии его достаточного поступления.

Рассмотрим подробнее факты и доказательства, приводимые сторонниками обеих точек зрения.

Система транспорта кислорода

Выше мы подробно рассматривали этапы (каскады) транспорта кислорода. В принципе, на любом из этих этапов величина транспорта кислорода имеет свои ограничения и, значит, может явиться причиной лимитирования уровня МПК.

Этап внешнего дыхания и газообмена. По мнению большинства авторов, уровень МПК у взрослого здорового человека не лимитируется функциональными возможностями системы внешнего дыхания и газообмена (Adams R.P., Welch H.G., 1980; Peltonen J.E. et al., 1995).

Так, величина минутного объема дыхания (МОД) на уровне МПК достигает очень больших значений, но резерв увеличения МОД существует и при максимальной нагрузке. Даже при максимальной нагрузке МОД составляет лишь $2/3$ произвольной максимальной вентилиции легких (МВЛ). Разница между МВЛ и максимальной рабочей вентилицией составляла у молодых людей до 80–100 л/мин.

Во время выполнения супрамаксимальной работы после достижения МПК легочная вентилиция продолжает увеличиваться, тогда как потребление кислорода не растет.

При пробе с физической нагрузкой искусственное снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) путем наложения банджа на грудную клетку в положении спокойного дыхания и даже в фазе максимального выдоха практически не меняло величину МПК. При искусственном повышении сопротивления дыханию на вдохе на 20 мм вод. ст. уровень МПК не изменялся.

Эти данные были получены у здоровых лиц молодого возраста, не занимающихся спортом. А как обстоит дело у лиц старших возрастных групп?

В процессе старения отмечаются существенные морфофункциональные изменения системы внешнего дыхания (Коркушко О.В., 1980; 1993). Так, с возрастом отмечается снижение резервного объема вдоха и выдоха, что обуславливает снижение величины ЖЕЛ. Отмечается увеличение как анатомического, так и физиологического мертвого пространства, растет неравномерность распределения вдыхаемого воздуха, снижается величина произвольной МВЛ.

Закономерным феноменом старения системы внешнего дыхания является ухудшение бронхиальной проводимости, что обуславливает снижение с возрастом объемной скорости вдоха и, особенно, выдоха.

Указанные морфологические и функциональные изменения приводят к снижению эффективности системы внешнего дыхания у лиц старших возрастных групп, о чем свидетельствует изменение с возрастом такого показателя, как вентиляционный эквивалент кислорода.

Могут ли эти изменения послужить причиной ограничения уровня МПК в пожилом возрасте?

Для оценки функциональных возможностей системы внешнего дыхания у лиц старших возрастных групп и их значимости в лимитировании МПК мы исследовали показатели системы внешнего дыхания и газообмена у практически здоровых лиц в возрастном диапазоне 18–95 лет в условиях физических нагрузок различной интенсивности (Коркушко О.В., Ярошенко Ю.Т., 2001). Нами было показано, что величина максимальной рабочей вентиляции легких (максимальный МОД) во всех возрастных группах не превышала уровень произвольной МВЛ. Однако абсолютная величина резерва дыхания с возрастом закономерно снижалась, приближаясь у лиц старческого возраста к критическому уровню (8–10 л/мин). Относительная величина резерва МОД на высоте нагрузки мало зависела от возраста и пола, за исключением мужчин старческого возраста, у которых отмечен более высокий процент использования величины резерва дыхания.

Таким образом, в целом, можно заключить, что и у лиц старших возрастных групп система внешнего дыхания не лимитирует уровень МПК, хотя ее резервные возможности существенно снижаются.

Состояние альвеолярно-капиллярной диффузии кислорода у лиц молодого возраста также не лимитирует уровень МПК. При физической работе максимальная диффузионная способность легких увеличивается в 2–3 раза, что обеспечивает достаточный уровень альвеолярного газообмена при максимальной физической нагрузке. Об этом свидетельствует тот факт, что парциальное давление кислорода в артериальной крови во время выполнения нагрузки критической мощности остается таким же, как в условиях покоя. Этот уровень парциального давления кислорода обеспечивает возможность почти максимального насыщения крови кислородом. Нормальные величины парциального давления кислорода в артериальной крови свидетельствуют, что нормальное отношение вентиляция – перфузия в легких сохраняется даже при нагрузке на уровне МПК.

В то же время возможности увеличения диффузионной способности легких при физнагрузке с возрастом существенно ограничиваются. Так, в условиях стандартной нагрузки (50 Вт) диффузионная способность легких у молодых увеличивалась значительно больше, чем у пожилых, – соответственно на 111,9% и 48,9% (Чеботарев Н.Д., 1998). В частности, это может быть связано как с морфологическими изменениями в легких, так и с нарушением соотношения вентиляции и перфузии у пожилых,

что приводит к росту физиологического шунтирования, увеличению альвеоло-артериального градиента кислорода и возникновению артериальной гипоксемии.

Существенную роль в обеспечении эффективной вентиляции легких играет работа дыхательных мышц и диафрагмальных мышц.

Показано, что при максимальной нагрузке у спортсменов, имеющих очень высокий уровень резервных возможностей сердечно-сосудистой системы, лимитирующими факторами могут быть утомление дыхательных и диафрагмальных мышц (Dempsey J.A., 2006; Romer L.M., Polkey M.I., 2008). При этом, при нагрузке на уровне МПК до 25% суммарных энергетических затрат идет на обеспечение работы дыхательных мышц.

Аналогичная картина может наблюдаться и у людей старших возрастных групп. Морфологические и структурные изменения реберных хрящей, снижение подвижности позвоночно-реберных сочленений, снижение растяжимости и эластичности легочной ткани – все эти факторы способствуют увеличению энергетических затрат на обеспечение вентиляционной функции легких (Коркушко О.В., Иванов Л.А., 1984).

Затраты энергии на 1 л легочной вентиляции у молодых лиц в состоянии покоя составляют 0,29 Дж, тогда как у пожилых – 0,49 Дж. При произвольной МВЛ работа дыхания составляет соответственно 3,14 и 3,53 Дж (Иванов Л.А., 1984).

У молодых лиц отмечается минимизация как сопротивления выдыхаемому потоку, так и эластического сопротивления, что оптимизирует работу дыхательных мышц при нагрузке (Romer L.M., Polkey M.I., 2008). У пожилых увеличивается конечно-выдыхаемый объем легких уже при умеренной нагрузке, что ведет к повышению сопротивления выдоху и требует увеличения работы дыхательных мышц. Интересно, что работа инспираторных дыхательных мышц с возрастом не изменяется, тогда как энергетическая стоимость выдоха с возрастом в условиях физической нагрузки возрастает (Chanchaiyakul R.E. et al., 2004). Кислородная стоимость общей работы дыхания у пожилых на высоте максимальной нагрузки может составлять более 15% общего потребления кислорода (Aaron E.A. et al., 1992). Такое увеличение механической работы системы внешнего дыхания может внести значительный вклад в увеличение общей кислородной стоимости работы, отмечаемой у лиц старших возрастных групп.

Таким образом, у молодых здоровых людей ни уровень легочной вентиляции, ни величины легочных объемов, ни состояние механики дыхания, ни легочный газообмен не лимитируют уровень МПК. Однако при определенных условиях (высокогорье) функциональные возможности легких и дыхательных мышц (у хорошо тренированных спортсменов) могут лимитировать максимальную физическую работоспособность и у лиц молодого возраста (Hoppeler H., Weibel E.R., 2000; Lindstedt S.L., Conley K.E., 2001).

У лиц же пожилого возраста в условиях гетерогенности процесса старения сужение диапазона резервных

возможностей системы внешнего дыхания и газообмена может играть определенную роль в ограничении уровня МПК, что требует дифференцированного подхода к оценке лимитирующих звеньев в системе транспорта кислорода в старости.

Этап транспорта кислорода кровью. В системе транспорта кислорода кровью можно выделить два основных фактора – гемодинамический и гематологический. Среди гемодинамических факторов в лимитировании МПК важнейшую роль играет насосная функция сердца. Как мы уже отмечали, первое теоретическое предположение о решающей роли системы гемодинамики в лимитировании уровня МПК было высказано еще в работах A.V. Hill (1922), впервые описавшего феномен МПК и введшего его в практику физиологии нагрузки. В дальнейшем это теоретическое предположение было подтверждено многочисленными экспериментальными данными. Так, существует прямая линейная зависимость между МОК и PO_2 . Повышение PO_2 на 1 л обеспечивается за счет увеличения МОК на 6–7,5 л/мин. Частично эта взаимосвязь зависит от уровня гемоглобина и системной А–В разности по кислороду.

Показана прямая зависимость между максимальным МОК и МПК в условиях нагрузки. При супрамаксимальной нагрузке отказу от дальнейшего выполнения работы предшествует падение потребления кислорода, отмечаемое параллельно снижению МОК. В свою очередь, снижение максимального МОК обусловлено снижением ударного объема за счет ухудшения условий диастолического наполнения желудочков на фоне высокой ЧСС (Карпман В.Л., Любина Б.Г., 1982).

Важно, что при непрерывно возрастающей нагрузке МОК и мышечный кровоток возрастают линейно до уровня 50–90% МПК, а затем их прирост замедляется или прекращается еще до достижения МПК (Mortensen S.P. et al., 2005).

Эти данные подтверждают вывод, что ограничение кровотока к работающим мышцам является первичным фактором, лимитирующим МПК.

При сравнении параметров МПК и гемодинамики у тренированных и нетренированных лиц показано (Gledhill N. et al., 1994), что большая величина МПК у спортсменов обеспечивается за счет большего максимального МОК и УО.

В условиях продолжительного ограничения подвижности (строгий постельный режим) уровень МПК значительно снижается. Основным фактором, обуславливающим это явление, было снижение максимального МОК, тогда как максимальная А–В разность снижалась в значительно меньшей степени (Saltin B. et al., 1968).

При увеличении максимального МОК с помощью различных воздействий у здоровых лиц отмечено увеличение МПК. Так, при изменении объема циркулирующей плазмы крови (увеличении или уменьшении) отмечается параллельное изменение максимального МОК и МПК (Krip B. et al., 1997).

В экспериментах на животных перикардэктомия увеличивала максимальный МОК на 29% за счет увеличения

конечно-диастолического объема (КДО) на 33%, что сопровождалось ростом МПК на 31% (Hammond H.K. et al., 1992).

При использовании бета-блокаторов снижается максимальный МОК, что сопровождается снижением МПК (Fleg J.L. et al., 1994).

Снижение максимального МОК приводит к снижению потребления кислорода работающими мышцами, несмотря на увеличение экстракции кислорода из протекающей крови (González-Alonso J., Calbet J.A. 2003; Mortensen S.P., 2005).

Эти факты подтверждают значимость максимальных резервов центральной гемодинамики в формировании величины МПК у лиц молодого возраста.

Как же изменяется величина максимального МОК с возрастом и как эти изменения могут отражаться на уровне МПК?

Большинство авторов, изучавших возрастную динамику максимального МОК, указывают на закономерное снижение этого показателя с возрастом как у мужчин, так и у женщин.

Несмотря на различие используемых методик определения МОК (прямой метод Фика, метод разведения красителя, метод возвратного дыхания, реоплетизмографические методы, радионуклидная вентрикулография), результаты исследований однозначно свидетельствуют о снижении максимального МОК с возрастом, составляющем около 6% за десятилетие (Hossack K.R., Bruce F.A., 1982; Higginbotham M.V. et al., 1986; Gerstenblith G. et al., 1987; Kitzman D.W. et al., 1989; Ogawa T. et al., 1992; Schulman S.P. et al., 1992; Stratton J.R. et al., 1994; Fleg J.L. et al., 1995; Bogaard H.J. et al., 1997; Beere P.A. et al., 1999; Albouaini K. et al., 2007).

Особняком от других данных стоят результаты R.J. Rodeheffer et al. (1984). Авторы не обнаружили возрастных различий в величине максимального МОК. При этом меньшая ЧСС у пожилых компенсировалась за счет больших величин УО. В этом исследовании не изучали величину МПК и артериовенозную (А–В) разность.

Результаты этих исследований частично могут быть объяснены тем фактом, что авторы применяли субмаксимальную нагрузку (100 Вт), гемодинамическое обеспечение которой отличается от максимальной нагрузки. Сами авторы объясняют результаты исследования тщательным отбором пациентов с полным исключением ИБС. Однако эти данные представляются нам некорректными, так как в работе анализировались данные совместно как мужчин, так и женщин. При этом из 14 обследованных женщин лишь 4 были старше 50 лет. Известно, что величина максимального МОК и максимального УО у женщин на 25% ниже, чем у мужчин того же возраста. Значительное увеличение доли обследованных молодых женщин, безусловно, сказалось на средних значениях этих показателей у лиц молодого возраста и нивелировало их возрастные изменения.

Наши данные, характеризующие показатели максимальной производительности системы гемодинамики у

лиц с умеренным уровнем двигательной активности в различные возрастные периоды представлены в табл. 3.

Из представленных данных видно, что с возрастом как у мужчин, так и у женщин закономерно снижается

величина максимальных значений МОК, ЧСС, УО, объемной скорости выброса (ОСВ). В меньшей степени изменяется величина максимальной А-В разности. С возрастом отмечаются большие значения времени

Показатели гемодинамики у практически здоровых мужчин и женщин различного возраста с умеренным уровнем двигательной активности на высоте максимальной нагрузки ($M \pm m$) Таблица 3

Показатель	Пол	Возрастные группы по годам, лет				
		18–29	30–44	45–59	60–74	75 и старше
Количество обследованных	М	n=37	n=35	n=25	n=66	n=29
	Ж	n=16	n=11	n=15	n=42	n=22
Максимальная мощность, Вт	М	225±5	206±5**	179±6***	140±3***	99±4***
	Ж	149±5	129±9	98±5***	93±4***	65±4***
ЧСС, мин ⁻¹	М	185±2	173±2***	156±3***	137±2***	119±3***
	Ж	181±2	170±2***	154±3***	136±2***	122±3***
Систолическое АД, мм рт. ст.	М	194±2	200±3	203±4*	198±4	192±3
	Ж	176±3	178±3	185±4	185±3	188±3*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	М	62±6	96±2***	96±2***	95±2***	91±2***
	Ж	86±3	93±3	92±2	93±2*	93±2*
Среднединамическое АД, мм рт.ст.	М	106±4	131±2***	132±2***	129±2***	124±2***
	Ж	115±2	125±3	123±2	123±2**	127±3***
УО, мл	М	121±3	116±3	106±2***	103±2***	94±2***
	Ж	80±2	80±3	75±3	77±2	75±2*
УИ, мл/м ²	М	63,7±1,2	58,8±1,2**	55,9±1,0***	54,5±1,1***	51,7±1,2***
	Ж	48,7±1,1	45,8±1,2	44,3±1,3	46,3±0,7	45,4±1,1*
МОК, мл/мин	М	22,4±0,5	20,0±0,4***	16,6±0,4***	14,0±0,3***	11,1±0,4***
	Ж	14,5±0,3	12,4±0,6**	10,2±0,2***	10,5±0,2***	9,1±0,2***
СИ, л/(мин·м ²)	М	11,8±0,3	10,2±0,2***	8,8±0,2***	7,4±0,2***	6,1±0,2***
	Ж	8,8±0,1	6,8±0,3***	6,1±0,2***	6,3±0,1***	5,5±0,1***
ОСВ, мл/с	М	829±26	695±16***	568±18***	499±13***	402±12***
	Ж	589±34	547±33**	456±22**	403±20***	328±21***
Время изгнания, с	М	0,15±0,01	0,17±0,01	0,19±0,01***	0,21±0,01***	0,24±0,01***
	Ж	0,17±0,01	0,18±0,01	0,20±0,01***	0,22±0,01***	0,24±0,01***
ОПСС, кПа·с/л	М	39,1±2,1	52,9±1,2***	64,5±1,9***	75,2±2,1***	92,4±3,5***
	Ж	63,8±2,1	82,4±4,6**	96,7±2,3***	95,8±2,3***	113,1±3,0***
А-В разность по кислороду, мл/л	М	14,9±0,1	14,5±0,2*	14,2±0,3*	13,7±0,2***	13,0±0,3***
	Ж	14,3±0,1	14,1±0,3	12,7±0,2***	12,7±0,2***	11,9±0,2***
Двойное произведение, усл. ед.	М	358±6	347±6	317±7***	271±7***	228±8***
	Ж	312±8	294±14	255±9**	251±6***	231±6***
Тройное произведение, усл. ед.	М	52,2±1,3	58,4±1,3**	60±1,6**	56,1±1,2	53,8±1,7
	Ж	53,0±1,3	51,3±1,5	54,6±1,6	55,7±1,4	57,4±1,6

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с возрастной группой 18–29 лет.

изгнания и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) на высоте максимальной нагрузки. В то же время величина максимального систолического АД не была существенно связана с возрастом. Уровень диастолического АД на высоте нагрузки у лиц молодого возраста был ниже по сравнению с остальными возрастными группами.

Величина индекса «двойное произведение» (ДП) на высоте нагрузки закономерно снижалась с возрастом, за счет снижения максимальной ЧСС. В то же время величина индекса «тройное произведение» (ТП) не была существенно связана с возрастом, так как снижение максимальной ЧСС компенсировалось увеличением времени изгнания.

Рассмотрим возрастную динамику отдельных параметров более подробно с учетом данных о физиологии гемодинамического обеспечения физической нагрузки.

Возрастная динамика максимального МОК. Возрастная динамика максимального МОК в наших исследованиях описывалась уравнениями линейной регрессии:

для мужчин: макс. МОК = $26,9 - 0,19 \cdot X$ ($r = -0,87$);

для женщин: макс. МОК = $16,0 - 0,09 \cdot X$ ($r = -0,81$),

где X – возраст, лет.

Величина максимального МОК зависит, как мы уже отмечали, от уровня максимальной ЧСС и максимального УО. Ниже будет рассмотрена возрастная динамика этих важных параметров.

Возрастная динамика максимальной ЧСС при физической нагрузке. ЧСС определяется частотой деполяризации специализированных клеток синоатриального (СА) узла, расположенного в задней части сердца, на границе правого предсердия и верхней полой вены. Темп автоматизма этих клеток выше, чем других клеток миокарда. Специализированные клетки СА-узла имеют медленные натриевые каналы и низкий потенциал покоя. Медленное увеличение диастолической деполяризации (4 фаза) ведет к ритмичному медленному повышению потенциала действия. Этот потенциал распространяется через предсердие к атриовентрикулярному (АВ) узлу по проводящим путям и далее по пучку Гиса (Anderson R.H. et al., 2009). Скорость передачи импульса по специализированным клеткам проводящих путей в значительной степени определяется содержанием в мембране этих клеток специальных белков, коннексинов, в частности, таких их разновидностей, как Cx40, Cx43, Cx45 (Boyett M.R. et al., 2006).

Ключевую роль в регуляции сердечного ритма играет вегетативная нервная система (ВНС). Нервные окончания симпатической части ВНС (СНС) иннервируют миокард предсердий, желудочков, клетки СА и АВ-узлов, на которых расположены бета1-адренорецепторы, чувствительные к нейромедиатору СНС норадренину. Влияния парасимпатической части ВНС (ПНС) на СА-узел и миокард осуществляются через блуждающий нерв (вагус), окончания которого заканчиваются в нервных ганглиях, расположенных в стенке сердца. Постганглиональные волокна этих узлов заканчиваются в непосредственной близости от СА и АВ-узлов. Нет убедительных доказа-

тельств наличия окончаний парасимпатических нервов в миокарде желудочков, хотя и обнаружены рецепторы, чувствительные к холинергическим, мускариноподобным воздействиям.

СНС и ПНС осуществляют противоположный эффект на скорость деполяризации клеток водителя ритма и, следовательно, на ЧСС. В норме в состоянии покоя существует баланс влияния вегетативного тонуса на СА-узел. На этот баланс влияет сложный комплекс взаимодействия различных систем. К примеру, кортикальные воздействия могут вызывать тахикардию через стимуляцию СНС, а висцеральная афферентация может вызвать повышение тонуса ПНС и, как следствие, развитие брадикардии. Механизм барорефлекторной регуляции АД также косвенным образом может оказывать влияние на ЧСС посредством изменения тонуса СНС и ПНС. В ответ на снижение АД с помощью этого механизма развивается рефлекторное учащение ЧСС, увеличение МОК и поддержание таким способом системного АД. И наоборот, повышение АД рефлекторно замедляет ритм сердца с той же целью.

Увеличение давления в правом предсердии также вызывает увеличение ЧСС (рефлекс Бейнбриджа) посредством повышения тонуса СНС.

Физическая нагрузка приводит к увеличению ЧСС. Этот процесс регулируется сложным механизмом, включающим как нервный, так и гуморальный компонент.

В начале работы ЧСС возрастает почти мгновенно. Длительность первого цикла сокращения сердца, совпадающего с началом работы, уже короче предыдущего. Это связано с активацией моторных центров коры головного мозга, посылающих импульсы не только к работающим мышцам, но и параллельно к сосудодвигательному центру продолговатого мозга. Возбуждение этого центра приводит к усилению симпатических и торможению парасимпатических влияний на сердце, подавляет барорефлекторный рефлекс, развивающийся при подъеме АД. Игруют роль и рефлексы с проприорецепторов работающих мышц.

Афферентация с работающих мышц определяет величину центральной послышки к вегетативным центрам в зависимости от количества включенных в работу двигательных единиц и интенсивности их работы. Импульсация от мышц поступает и непосредственно к вегетативным центрам, обеспечивая рефлекторные изменения деятельности циркуляторного аппарата.

Удельный вес симпатических и парасимпатических механизмов в возникновении рабочей тахикардии примерно одинаков. Устранение ингибирующего влияния вагуса может позволить увеличить ЧСС на 30–40 в 1 мин. Это осуществляется как за счет центральных механизмов, так и за счет увеличения венозного возврата при мышечной работе, что приводит к увеличению наполнения устья полых вен и правого предсердия и по рефлексу Бейнбриджа вызывает снижение тормозных вагусных влияний на сердце.

Но угнетение влияния вагуса дает эффект лишь при нагрузке умеренной интенсивности. Максимальная ЧСС при физической нагрузке на фоне введения атропина (блокатора парасимпатических влияний) не увеличива-

ется. Это доказывает, что при интенсивной физической работе тормозящие влияния ПНС или отсутствуют, или неэффективны.

Дальнейшее увеличение ЧСС обеспечивается за счет активации СНС. Механизм положительного хронотропного эффекта симпатических нервных влияний состоит в ускорении диастолической деполяризации клеток СА-узла, что приводит к более частому их разряду.

В регуляции ЧСС при физической нагрузке также имеет значение повышение уровня катехоламинов, поступающих в кровь из надпочечников при нагрузках, превышающих уровень анаэробного порога.

Существуют и механизмы ауторегуляции сердечного ритма. Так, при увеличении венозного возврата отмечается растяжение предсердий, что приводит к повышению скорости диастолической деполяризации и увеличению частоты возбуждения СА-узла.

Для механизмов ауторегуляции имеет значение и повышение температуры сердца во время напряженной мышечной работы, за счет чего ускоряется процесс развития электрохимических потенциалов действия.

В пределах 50–90% максимальной работоспособности отмечается линейная зависимость между ЧСС и мощностью выполняемой работы, а также уровнем PO_2 . Если же нагрузка приближается к максимальной, то эта зависимость становится нелинейной (Карпман В.Л., Любина Б.Г., 1982). При этом причиной замедления прироста ЧСС при нагрузках, близких к максимальным, авторы считают состояние, при котором постепенно исчерпываются возможности синусного узла генерировать импульсы.

Прямая линейная зависимость между ЧСС и интенсивностью нагрузки позволяет использовать ЧСС как простой критерий интенсивности физической нагрузки.

В условиях полной анатомической или фармакологической блокады ЧСС при физической нагрузке также возрастает в линейной зависимости от мощности выполняемой работы, хотя и меньше, чем у иннервированного сердца. Это достигается благодаря механизмам ауторегуляции, упомянутым выше.

Максимальная ЧСС является одним из признаков достижения уровня максимальной физической работоспособности.

Величина максимальной ЧСС в первую очередь зависит от возраста. Если в покое отмечается незначительное замедление ритма сердечных сокращений с возрастом, то максимальная ЧСС уменьшается более отчетливо.

Уменьшение максимальной ЧСС с возрастом является хорошо документированным фактом (Nossack R.F., Bruce R.A., 1982; Inbar O. et al. 1994; Stratton J.R. et al., 1994; Fleg J.L. et al., 1995; Bogaard H.J. et al., 1997; Carmouche D.G. et al., 1998; Hsi W.L. et al., 1998; Gellish R.L. et al., 2007).

В наших исследованиях величина максимальной ЧСС также была тесно связана с возрастом как у мужчин ($r=-0,86$), так и у женщин ($r=-0,84$).

Изменение этого показателя с возрастом по нашим данным удовлетворительно описывается уравнениями линейной регрессии:

для *мужчин*: максимальная ЧСС = $213 - 1,14 \cdot X$ ($r=-0,86$);
для *женщин*: максимальная ЧСС = $197 - 0,94 \cdot X$ ($r=-0,84$),
где X – возраст, лет.

Величина максимальной ЧСС у здоровых людей не зависит от уровня тренированности и, по мнению некоторых авторов (Fagard R. et al., 1993), может служить критерием, отражающим биологическую сущность процесса старения. По данным 16-летних лонгитудинальных наблюдений максимальная ЧСС и резерв увеличения ЧСС при максимальной нагрузке тесно (отрицательно) связаны с уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (Sandvik L. et al., 1995). Причем эта связь проявляется независимо от наличия других общеизвестных факторов риска ИБС.

Механизм возрастного снижения максимальной ЧСС остается не совсем ясным. Ограничение диапазона максимального учащения ритма сердечных сокращений может быть связано со снижением лабильности синусного узла, снижением функции автоматизма с возрастом. Так, В.И. Медведь (1979), изучая в эксперименте на животных электрические потенциалы действия клеток водителя ритма, располагаемого в устье правой полой вены, показал, что частота их к старости значительно падает. Уменьшение частоты спонтанной активности синусного узла с возрастом показано и в других экспериментальных работах: после использования фармакологической блокады вегетативной нервной системы; на изолированном сердце; на изолированном предсердии; на культуре клеток синусного узла (Kreider M.S. et al., 1984; Schmidlin O. et al., 1991; 1992; Sakai M. et al., 1992; Schwartz J.B., 1997).

У практически здоровых лиц в широком возрастном диапазоне (от 16 до 83 лет) в условиях полной фармакологической блокады мускариновых и бета-адренергических рецепторов также показано снижение с возрастом внутренней активности синусного водителя ритма (Jose A.D., Collison D., 1970; Craft N., Schwartz J.B., 1995; Opthof T., 2000; Christou D.D., Seals D.R., 2008).

Механизмы снижения с возрастом внутренней активности синусного узла остаются неясными, однако существует ряд факторов, на которые необходимо обратить внимание.

Так, в работе Davies M.J., Pomerance A. (1972) было показано увеличение жировой ткани, эластических и коллагеновых волокон в СА- и АВ-узлах, что позволяет предположить существование присущих возрасту изменений в проводящей системе сердца. По данным I. Shiraishi et al. (1992), в старости отмечается резкое, более чем в 10 раз, снижение общего объема синусного узла и количества его пейсмекерных клеток. На фоне этого отмечается относительное увеличение соединительной и жировой ткани. В работе А.М. Аллинга и др. (1995) отмечено увеличение содержания коллагена в СА-узле, но, по мнению авторов, этот факт не связан с изменением функции автоматизма в старости. Возможно, что эти морфологические изменения связаны с ухудшением условий доставки кислорода и энергетических субстратов к пейсмекерным клеткам.

По мнению Е.А. Андроса, Ж.Г. Гербера (1998), наибольший вклад в уменьшение максимальной ЧСС с возрастом

вносит все же изменение состояния возбудимости клеток СА-узла. Так, с возрастом отмечается увеличение длительности цикла возбуждения в клетках водителя ритма и времени синоатриального проведения.

Длительность цикла возбуждения определяется длительностью потенциала действия и временем деполяризации. Удлинение цикла возбуждения с возрастом в основном определяется увеличением длительности потенциала действия (Toda N., 1980), однако имеет место и снижение скорости диастолической деполяризации (Alings A.M., Bouman L.N., 1993).

Механизм этого явления не совсем ясен. Однако показано, что в его основе может лежать возрастное снижение количества кальциевых каналов L-типа в пейсмекерных клетках синусного узла, что и приводит к изменениям формирования и распространения потенциала действия (Jones S.A. et al., 2007).

Увеличение времени синоатриального проведения может быть связано с возрастным изменением синтеза белков из группы коннексинов. Так, в работе S.A. Jones et al. (2004) было показано, что с возрастом у морских свинок в зоне СА-узла отмечается прогрессивное снижение синтеза коннексина Sx43. Эти изменения тесно коррелировали с возрастным снижением скорости проведения импульсов, генерируемых пейсмекерными клетками СА-узла.

На снижение максимальной ЧСС могут оказывать существенное влияние и возрастные особенности вегетативной регуляции сердечного ритма. Так, было показано, что с возрастом отмечается формирование относительного преобладания СНС на фоне общего снижения тонуса вегетативных влияний на сердечный ритм (Коркушко О.В. и соавт., 1988).

При этом в условиях нагрузки отмечается сужение диапазона адаптационных возможностей системы вегетативной регуляции ритма сердца с возрастом (Фроликс В.В. и соавт., 1994).

Нет оснований считать, что возрастное снижение максимальной ЧСС может зависеть от изменения уровня активности ПНС. Во-первых, вагусные влияния прогрессивно снижаются при увеличении нагрузки. Во-вторых, в процессе старения отмечается снижение тонуса вагуса как в покое, так и при нагрузке. Это положение подтверждают и экспериментальные данные. Так, фармакологическая блокада вагуса не оказывала влияния на уровень максимальной ЧСС как у молодых, так и у старых собак (Yin F.C. et al., 1979).

Снижение максимальной реакции ЧСС на физическую нагрузку, возможно, обусловлено ослаблением симпатических экстракардиальных влияний, уменьшением хронотропного ответа на катехоламины в старости.

Механизм уменьшения хронотропного ответа на адренергическую стимуляцию также остается неясным. Выдвигались гипотезы о снижении плотности бета1-адренорецепторов в старости (White M. et al., 1994), уменьшении их сродства к связыванию с агонистами (Feldman R.D. et al., 1984), изменениях в передаче сигнала в постсинаптическом звене. Так, показано, что в

старости в ответ на адренергическую стимуляцию в меньшей степени увеличивается активность аденилатциклазы, снижается величина G-протеинзависимого сигнала трансдукции (White M. et al., 1994).

S. Hardouin et al. (1998) показали, что с возрастом отмечаются специфические изменения синтеза протеинов в зоне СА-узла, определяющие изменение соотношения адренергических и холинергических рецепторов в старости, что может объяснить изменение регуляторных влияний на функцию автоматизма в поздний период онтогенеза.

В работе D.D. Christou, D.R. Seals (2008) у одних и тех же пациентов комплексно изучалась внутренняя активность СА-узла, максимальная ЧСС, МПК и хронотропная чувствительность к бета-адреностимуляции. Обследованы мужчины молодого и пожилого (65 ± 5 лет) возраста. Показано, что внутренняя активность СА-узла в покое тесно связана ($r=0,87$) с величиной максимальной ЧСС. Хронотропная чувствительность к бета-адреностимуляции также, хоть и в несколько меньшей степени ($r=0,61$), была связана с величиной максимальной ЧСС. Совместное влияние этих двух факторов на 83% объясняло вариабельность величины максимальной ЧСС.

УО и его регуляция в условиях физической нагрузки в старости. Величина УО является важной характеристикой производительности и экономичности работы сердца. Наряду с ЧСС, она определяет величину МОК, а, значит, и мощность системы гемодинамического обеспечения нагрузки.

Во время систолы желудочков происходит выброс крови в аорту – величина выброса за одно сердечное сокращение и составляет УО. В состоянии покоя УО составляет лишь часть диастолической емкости желудочка. Величина этой части зависит от уровня сократительной способности миокарда, сопротивления сердечному выбросу и от исходного диастолического наполнения желудочков, определяемого величиной венозного притока.

Увеличение МОК, достигаемое за счет увеличения УО, является наиболее эффективным, так как в этих условиях уменьшаются затраты энергии миокарда на выполнение работы по перемещению крови.

Увеличение УО сердца при физической нагрузке регулируется сложным комплексом разнообразных регуляторных механизмов, включающих как внекардиальные влияния, так и механизмы ауторегуляции сердца.

К внекардиальным факторам относятся усиление симпатических нервных воздействий на сердце и повышение концентрации нейrogормонов (норадреналина и адреналина).

Активация симпатoadреналовой системы на первоначальных этапах нагрузки обеспечивается за счет рефлекторной афферентной иннервации механо- баро- и хеморецепторов, расположенных в периферических сосудах и мышцах. При увеличении мощности нагрузки, особенно при нагрузке, превышающей уровень анаэробного порога (АП), подключаются гуморальные механизмы как центрального, так и периферического звеньев регуляции.

Симпатoadреналовая система реализует свое влияние на эффекторы посредством нейrogормонов. Связываясь с

альфа- и бета-адренергическими рецепторами мембран клеток, нейrogормоны активируют аденилатциклазу через посредство сопрягающих G-протеинов. В результате активации аденилатциклазы в клетках миокарда увеличивается уровень циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который в свою очередь активирует цАМФ-зависимые протеинкиназы. Рост активности протеинкиназ стимулирует запуск каскада фосфорилирования протеинов в сократительном аппарате миоцитов, в саркоплазматическом ретикулуме, каналах рецепторного действия сарколеммы.

Таким образом, результатом влияния нейrogормонов является повышение силы и мощности сокращения миокарда, что ведет к увеличению УО за счет более полного опорожнения желудочков и уменьшения конечно-систолического объема (КСО).

Помимо экстракардиальных влияний, производительность миокарда изменяется также с помощью механизмов гетеро- и гомеометрической саморегуляции.

Гетерометрическая саморегуляция (механизм Франка–Старлинга) обеспечивает увеличение силы сокращения сердечной мышцы в ответ на увеличение пресистолической длины мышечных волокон миокарда за счет их растяжения в результате увеличения венозного притока.

При физической нагрузке как раз и отмечается увеличение венозного притока, что ведет к увеличению конечно-диастолического объема (КДО) желудочков и включению механизма гетерометрической саморегуляции, что в итоге обеспечивает увеличение УО. При этом основной механизм роста силы сокращения сердечной мышцы связан с увеличением количества актомиозиновых связей, образуемых за счет расширения зоны экспозиции.

Вазодилатация сосудов мышц в условиях физической нагрузки могла бы привести к снижению венозного возврата, однако этого не происходит благодаря включению компенсаторных механизмов, важнейшими из которых являются так называемый мышечный насос и присасывающее действие дыхательных движений грудной клетки. Вены представляют собой тонкие, легко спадающиеся сосуды, имеющие клапаны, пропускающие кровь только по направлению к сердцу, что создает замкнутую систему. Во время сокращения мышц кровь проталкивается выше («мышечный насос» или периферическое сердце). При вдохе увеличивается объем грудной полости, что приводит к падению внутригрудного давления и увеличению притока крови в вены. Во время выдоха наблюдается эффект, аналогичный тому, что мы видим при мышечном сокращении. Таким образом, массирующее действие скелетных мышц и присасывающее действие дыхательных движений грудной клетки обеспечивают увеличение венозного возврата к сердцу при физической нагрузке.

Кроме того, СНС также обладает стимулирующим действием на емкостные сосуды, повышает их тонус и уменьшает растяжимость, что способствует улучшению венозного возврата крови к правому предсердию.

Величина КДО зависит не только от величины венозного притока, но и от времени заполнения желудочков и

их растяжимости. Так как время заполнения желудочков зависит от длительности диастолы, то в условиях тахикардии рост УО замедляется и может даже уменьшиться из-за уменьшения КДО за счет недостаточного заполнения желудочков.

Гомеометрическая саморегуляция сердца обеспечивает увеличение силы и скорости сокращения миокарда независимо от исходной длины мышечного волокна, в ответ на увеличение давления крови в аорте (эффект Анрепа), а также за счет хроноинотропной сопряженности, заключающейся в увеличении силы сокращения миокардиальных волокон при увеличении ЧСС («феномен лестницы» Боудича). Существует предположение, что при увеличении ЧСС возрастает суммарная длительность потенциала действия, что способствует увеличению поступления ионов кальция в миоцит и повышению его концентрации в саркоплазматическом ретикулуме.

Взаимоотношение механизмов нейrogоморальной регуляции и ауторегуляции, их вклад в увеличение УО при физической нагрузке зависит от многих факторов, в частности, от мощности выполняемой нагрузки, положения тела, уровня тренированности. Так, при умеренной нагрузке, ниже уровня АП, уровень норэпинефрина в крови повышается незначительно, тогда как при нагрузках выше АП его концентрация растет более выражено.

Изменение величины УО в процессе физической нагрузки определяется соотношением таких показателей внутрисердечной гемодинамики, как КСО и КДО.

В целом, у лиц молодого возраста изменение параметров внутрисердечной гемодинамики при физической нагрузке в вертикальном положении имеет следующий характер: величина КСО закономерно уменьшается, величина КДО несколько увеличивается или не изменяется. Это обеспечивает рост фракции выброса (ФВ) и УО (Higginbotham M.B. et al., 1986; Stratton J.R. et al., 1994). У женщин при физической нагрузке наряду с уменьшением КСО чаще отмечается увеличение КДО (Higginbotham M.B. et al., 1986). Такой же эффект отмечен и для правого желудочка.

Максимальный рост величины УО отмечается при физических нагрузках, сопровождающихся увеличением ЧСС до 150 в 1 мин (Карпман В.Л., Любина Б.Г., 1982). По мере увеличения нагрузки величина прироста УО замедляется. Как только сократимость миокарда начинает приближаться к индивидуальному максимуму, прирост УО резко замедляется и выходит на постоянный уровень.

При нагрузках большой интенсивности, на уровне 90% МПК, когда уменьшается эффективность диастолического наполнения крови из-за большой ЧСС, величина УО может даже уменьшаться.

Данные литературы об изменении УО в процессе выполнения физической нагрузки у лиц пожилого возраста достаточно противоречивы. Так, некоторые авторы отмечали, что у пожилых лиц вообще не отмечается увеличения УО в ответ на нагрузку (Rivera A.M. et al., 1989) или УО даже снижается по сравнению с состоянием покоя (Niinima V., Shephard R.J., 1978). В работе J.C. et

al. (1984) показано увеличение УО при максимальной нагрузке у пожилых мужчин на 10%, тогда как у женщин этот показатель снижался на 7%. С другой стороны, M.B. Higginbotham et al. (1986); J.R. Stratton et al. (1994); J.L. Fleg et al. (1995) показали, что прирост УО в ответ на максимальную нагрузку не отличался у пожилых и молодых лиц. A.R.J. Rodeheffer et al. (1984) вообще отметили более высокие значения максимального УО в группе пожилых здоровых людей по сравнению с молодыми. Правда, необходимо отметить, что в последней работе группа молодых и пожилых не была рандомизирована по уровню двигательной активности, да и использовалась не максимальная нагрузка, а субмаксимальная.

Но большинство авторов отмечает, что у пожилых здоровых лиц отмечается рост УО, хотя и в меньшей степени, чем у молодых (Gerstenblith G. et al., 1987; Ogawa T. et al., 1992; Bogaard H.J. et al., 1997).

В наших исследованиях в ответ на физическую нагрузку увеличение УО отмечается во всех возрастных группах. Однако максимальная величина УО закономерно уменьшается с возрастом как у мужчин, так и у женщин (см. табл. 3).

Возрастное снижение максимальных величин УО у женщин выражено в меньшей степени. Так, достоверное снижение максимальной величины УО по сравнению с молодыми у женщин отмечено только в старческом возрасте, а максимального УИ – в пожилом и старческом возрасте (см. табл. 3).

В отличие от максимального МОК и максимальной ЧСС, линейно снижающихся с возрастом, возрастная динамика максимального УО более адекватно описывалась квадратической зависимостью следующего типа:

для мужчин: максимальный $УО = 129 - 0,3 \cdot X - 0,0002 \cdot X^2$;

для женщин: максимальный $УО = 80 - 0,05 \cdot X - 0,001 \cdot X^2$,

где X – возраст, лет.

В чем причина столь противоречивых данных относительно изменений величины максимальных значений УО в старости?

Как мы уже отмечали, величина УО зависит от КСО и КДО и их соотношения (фракции выброса). В настоящее время в литературе не существует единого мнения по поводу динамики этих параметров при физнагрузке в старости. Так, по данным различных авторов, у пожилых лиц наблюдается или незначительное увеличение ФВ при нагрузке (Ehsani A.A. et al., 1991; Stratton J.R. et al., 1994), или отсутствие изменений ФВ (Findlay J.N. et al., 1984; Hitzhusen J.C. et al., 1984; Higginbotham M.B. et al., 1986), или даже ее уменьшение (Port S. et al., 1980; Schocken D. et al., 1983). Данные S. Port et al. (1980) получены при изучении возрастной динамики ФВ у 77 человек в возрасте от 20 до 95 лет. В этой работе в условиях нагрузочной пробы отмечена тесная отрицательная корреляционная взаимосвязь между возрастом и величиной прироста ФВ ($r = -0,71$). При этом у 21 исследуемого из 29 лиц старше 60 лет отмечалось снижение ФВ на высоте нагрузки. Это явление не было связано ни с ЧСС, ни с величиной КДО на высоте нагрузки. Величина максимального систолического АД в данных исследованиях

также не различалась в разные возрастные периоды. В условиях идентичных уровней пред- и постнагрузки изменение ФВ, по мнению авторов, связано с уменьшением резерва сократительной способности левого желудочка у лиц пожилого возраста. Правда, в этом исследовании в группе пожилых лиц не было проведено достаточно верифицированное исключение наличия ИБС, что могло отразиться на полученных результатах.

С другой стороны, в работе S.G. Thomas et al. (1993) у лиц пожилого возраста отмечено увеличение ФВ с 66% в покое до 75,7% при субмаксимальной нагрузке.

При исследовании практически здоровых нетренированных лиц в возрастном диапазоне от 22 до 86 лет в условиях максимальной физической нагрузки методом радионуклидной вентрикулографии показано, что хотя ФВ и увеличивается в процессе нагрузки во всех возрастных группах, максимальные ее значения закономерно снижаются с возрастом, как у мужчин, так и у женщин (Fleg J.L. et al., 1995, по данным Балтиморского лонгитудинального исследования).

Такая же разноречивая картина отмечается и при анализе динамики КДО и КСО в процессе физической нагрузки у пожилых.

Так, по данным ряда авторов, у лиц пожилого возраста в условиях максимальной физической нагрузки отмечается менее выраженное уменьшение КСО по сравнению с молодыми (Hitzhusen J.C. et al., 1984; Thomas S.G. et al., 1993). А в работах J.N. Findlay et al. (1984), J.R. Stratton et al. (1994) вообще не обнаружено достоверных изменений величины КСО при максимальной нагрузке в группе лиц пожилого возраста, в отличие от молодых, у которых отмечалось достоверное снижение КСО на высоте нагрузки.

В процессе долговременных наблюдений на высоте максимальной нагрузки величина КСО закономерно увеличивалась с возрастом как у мужчин, так и у женщин (Fleg J.L. et al., 1995).

В то же время величина КДО у лиц пожилого возраста при нагрузке увеличивается в большей степени, чем у молодых (Rodeheffer R.J. et al., 1984; Gerstenblith G. et al., 1987; Stratton J.R. et al., 1994; Fleg J.L. et al., 1995), хотя опять-таки в работе Hitzhusen J.C. et al. (1984), M.B. Higginbotham et al. (1986) не отмечено достоверных возрастных различий в динамике КДО в процессе нагрузки. Правда, в работе M.B. Higginbotham et al. (1986) обследовались лишь лица в возрастном диапазоне 20–50 лет.

Разноречивость этих данных можно объяснить неоднородностью контингента исследуемых, различавшихся по уровню функционального состояния, степени тренированности. Однако, если суммировать эти данные, можно сделать вывод, что, по мнению большинства авторов, у лиц пожилого возраста в ответ на физическую нагрузку КСО достоверно не изменяется или снижается незначительно, а рост УО обеспечивается за счет увеличения КДО, с включением механизма Франка–Старлинга. При этом у пожилых отмечается меньшее увеличение ФВ. У молодых же лиц на фоне мало изменяющейся величины КДО отмечается уменьшение КСО, что и обеспечивает рост ФВ и УО.

Отмечаются и гендерные различия гемодинамического ответа на физическую нагрузку. У нетренированных женщин даже в молодом возрасте рост УО обеспечивается в большей степени за счет увеличения КДО. По-видимому, имеют значение гендерные различия как морфологии, так и функции миокарда. У мужчин больше масса миокарда, выше УО, ФВ. В экспериментах на животных у особей мужского пола отмечены большие резервы сократительной способности миокарда в условиях повышения постнагрузки. Эти различия в первую очередь опосредуются влиянием половых гормонов. Так, миокардиальные клетки желудочков имеют рецепторы к тестостерону, тогда как эстрогеновые рецепторы есть только на предсердиях. Показано также, что рост клеток миокарда, функция лизосомальной и митохондриальной систем миоцитов также опосредуются андрогенами (Schäuble T.F., Scheuer J., 1984).

Рассмотрим возможные причины различий в изменении параметров внутрисердечной гемодинамики в ответ на физическую нагрузку у молодых и пожилых лиц.

Сократительная способность в старости и ее функциональные резервы.

С возрастом отмечается снижение сократительной способности миокарда уже в условиях покоя, что подтверждается как экспериментальными данными, так и результатами клинко-инструментальных исследований. Так, у старых животных уменьшается максимальная скорость нарастания внутрижелудочкового давления, максимальная скорость укорочения волокон миокарда (Folkow B., Svanborg A., 1993; Фролькис В.В. и соавт., 1994). Уменьшение скорости сокращения сердца приводит к удлинению систолы и ее фаз – изометрического и асинхронного сокращения, периода изгнания (Коркушко О.В., Файзиев Э.А., 1981; Чеботарев Д.Ф. и соавт., 1982; Коркушко О.В., 1983). О снижении с возрастом сократительной способности миокарда свидетельствуют и многочисленные данные, полученные с помощью баллистокардиографии, электрокимографии, эхокардиографии (Коркушко О.В., 1983).

Снижение сократительной способности сердца в старости связано с целым рядом факторов. Так, с возрастом отмечаются морфологические изменения миокарда, проявляющиеся в уменьшении количества миоцитов в сочетании с их гипертрофией (Olivetti G. et al., 1991; Khan A.S. et al., 2002; Lin J. et al., 2008). Миоциты относятся к высокоспециализированным клеткам и после окончания внутриутробного периода теряют способность к митозу. Кроме того, с возрастом отмечается изменение соотношения содержания изоформ миозина. К примеру, у молодых крыс в миокарде преобладают быстрые изоформы миозина (V1), тогда как с возрастом нарастает содержание медленных изоформ (V3). Изменения содержания изоформ миозина тесно коррелирует с возрастным снижением максимальной скорости изотонического сокращения (Besse S. et al., 1993; 1994).

С возрастом зачастую отмечается развитие очаговой атрофии мышечных волокон с явлениями белково-липидной дистрофии (Давыдовский И.В., 1966; Ступина А.С.,

1978), отложением липофусцина, амилоида (Lie J.T. et al., 1988), снижается объем саркоплазматического ретикулума.

Также отмечаются изменения экстрацеллюлярного матрикса. В старческом сердце развивается миокардиальный фиброз, увеличивается содержание коллагена в сочетании с изменением его структуры, что проявляется увеличением поперечных сшивок коллагена. Содержание коллагена увеличивается как вокруг сосудов, так и в интерстициальном пространстве. В то же время объем интерстициального пространства увеличивается в старости на 60% (Lin J. et al., 2008). Кроме того, в межклеточном пространстве увеличивается аккумуляция липидов, снижается содержание гликогена. Общее количество протеина, как растворимого, так и нерастворимого, не изменяется. В интерстициальном пространстве не изменяется и количество воды (Lin J. et al., 2008).

Причины увеличения содержания коллагена с возрастом остаются неясными. Известно, что количество коллагена в миокарде возрастает после длительной ишемии, как репаративный процесс, а также при определенных гормональных ситуациях. В частности, альдостерон, ангиотензин II, катехоламины могут вызывать увеличение содержания коллагена независимо друг от друга и через различные механизмы. Увеличение содержания коллагена в старости, по-видимому, не связано с гормональными изменениями, так как уровень альдостерона и катехоламинов с возрастом изменяется мало, а активность ренин-ангиотензиновой системы с возрастом снижается. Фактор ишемии при физиологическом старении также не играет решающей роли. Наиболее вероятной причиной увеличения содержания коллагена в старости является замещение потери миокардиальных волокон, однако прямых экспериментальных данных, подтверждающих эту гипотезу, пока не существует.

При старении нарушается электромеханическое сопряжение, удлиняется потенциал действия миоцитов и период реполяризации. По данным большинства авторов потенциал покоя, амплитуда потенциала действия и величина овершута с возрастом не изменяются (Lakatta E.G., 1993; Swynghedauw B. et al., 1995). В то же время, как показано в работах В.В. Фролькиса и соавторов (1994), для миокардиальных клеток в старости характерна выраженная гетерогенность мембранного потенциала.

Механизм изменения биопотенциала клеток миокарда в старости достаточно сложен. Так, в процессе старения существенные изменения отмечаются в составе и активности протеинов и фосфолипидов мембраны миоцитов и саркоплазматического ретикулума. В частности, снижается количество Ca^{2+} каналов (Orchard C.H., 1985), каналов $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмена (Heyliger C.E. et al., 1988). Изменяется активность Na^+/K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы плазматических мембран миоцитов и саркоплазматического ретикулума (Besse S. et al., 1993; Фролькис В.В., Безруков В.В., 1994). Эти изменения протеинов мембраны связаны с изменением регуляции синтеза на генном уровне (Lakatta E.G., 1993) и прямо ответственны за замедление скорости внутриклеточного транспорта Ca^{2+} , связывания и поглощения Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулом.

Интересно, что реакция миофиламентов на повышение концентрации кальция не изменяется с возрастом. Следовательно, изменение скорости сокращения зависит от соотношения содержания сократительных белков миокарда, а также факторов, определяющих скорость внутриклеточного перемещения кальция, перечисленных выше. Так, показана тесная корреляционная взаимосвязь между скоростью укорочения миокардиальных волокон и активностью Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулула, а также содержанием медленных изоформ миозина (Besse S. et al., 1993).

Удлинение времени изометрического и изотонического сокращения, снижение максимальной скорости укорочения волокон миокарда характеризует снижение сократительной способности старческого сердца. С другой стороны, удлинение времени сокращения позволяет поддерживать насосную функцию сердца и имеет адаптационный характер, так как энергетически такой процесс более экономичен. Это важно, так как в старческом сердце отмечается нарушение в системе образования и доставки энергии к сократительным белкам кардиомиоцитов. Уменьшается число митохондрий на фоне их дегенерации и снижения биосинтеза за счет падения синтеза белков, кодируемых митохондриальным геномом (Литошенко А.Я., 1985). С возрастом снижается интенсивность тканевого дыхания, изменяется сопряжение окисления и фосфорилирования, снижается активность митохондриальной креатинфосфокиназы, уменьшается количество аденозинтрифосфата (АТФ) и креатинфосфата, активируется гликолиз (Богацкая Л.Н., 1978; Фролькис В.В., 1978; Jullien T. et al., 1989; Muscari C. et al., 1992). С другой стороны, по мнению M.I. Bak et al. (1998), наряду со снижением креатинфосфата и креатинина, содержание АТФ с возрастом не изменяется.

Имеет значение также изменение минерального обмена, в частности, увеличение содержания внутриклеточного натрия и кальция, уменьшение содержания калия, магния (Goldberg P.B. et al., 1975; В.В. Фролькис, 1980; Маркова О.О. и соавт., 1995), что может приводить к уменьшению амплитуды потенциала действия мышечного волокна.

Снижение сократительной способности уже в условиях покоя требует мобилизации резервных возможностей сердца. Это ограничивает диапазон приспособительных возможностей старческого сердца во время нагрузки. Кроме того, максимальный уровень сократительной функции миокарда также ограничивается с возрастом. Так, при изучении показателей сократительной способности методом эхокардиографии в условиях физической нагрузки нами совместно с Э.А. Файзиевым (1982) было показано ограничение резерва увеличения сократительной способности миокарда у практически здоровых лиц пожилого возраста по сравнению с молодыми.

Косвенным подтверждением ограничения роста сократительной способности миокарда является и отчетливое возрастное снижение величины ОСВ на высоте максимальной нагрузки как у мужчин, так и у женщин (см. табл. 3). На информативность этого показателя для оцен-

ки сократительной способности миокарда указывал еще И.П. Павлов (1951).

Таким образом, сокращение диапазона резервных возможностей сократительной функции миокарда у пожилых служит важным фактором ограничения роста УО при физической нагрузке.

Среди причин возрастного снижения миокардиального резерва, наряду с морфологическими и функциональными изменениями сердечной мышцы, необходимо рассмотреть и особенности нейрогуморальной регуляции сократительной способности миокарда у пожилых.

СНС. Существенным механизмом увеличения УО у лиц молодого возраста является усиление симпатической импульсации при физической нагрузке (Reybrouck et al., 1981). Однако в старости эффективность этого механизма существенно снижается. Растут пороги влияния СНС на гемодинамику и сократительную способность миокарда (Фролькис В.В.; Шевчук В.Г., 1982), диапазон активации симпатических нервных влияний на сердце при физической нагрузке с возрастом снижается в несколько раз (Коркушко О.В. и соавт., 1991). В пожилом и старческом возрасте уменьшается положительное влияние стимуляции бета-адренорецепторов на хронотропную, насосную, систолическую и диастолическую функцию сердца (Коркушко О.В. и соавт., 1991).

Аналогичные данные получены и в работе J.R. Stratton et al. (1992), а также в эксперименте на изолированных препаратах миокарда молодых и старых животных (Sakai M., 1992).

Схему воздействия симпатической стимуляции на хронотропную функцию сердца мы рассматривали выше. Положительный инотропный эффект катехоламинов реализуется по сходной схеме.

Как известно, адренорецепторы – это белки наружной клеточной мембраны, которые распознают и связывают адреналин, норадреналин и синтетические аналоги катехоламинов и опосредуют их физиологическое действие. Активация рецептора происходит с помощью специфического фермента цАМФ-независимой протеинкиназы (G-protein-coupled receptor kinases – GRKs). Активированный белок (рецептор) передает сигнал дальше с помощью G-белков (белки, связывающие гуаниловые нуклеотиды). В свою очередь G-белки активируют аденилатциклазу, катализирующую превращение АТФ во второй посредник – цАМФ. Далее следует активация цАМФ-зависимой протеинкиназы, участвующей в фосфорилировании (активации) различных протеинов исполнительных систем. Необходимо отметить, что G-белки бывают двух типов – стимулирующие (Gs-белки) и ингибирующие (Gi-белки). В передаче сигнала участвуют также белки аррестины. Аррестины – это семейство белков, связывающих активированный рецептор, выключающих (аррестовывающих) сигнал, передаваемый G-белкам. От соотношения этих белков может зависеть суммарный эффект симпатической стимуляции.

Какие возрастные изменения в этой цепочке в итоге приводят к снижению общего положительного эффекта симпатической стимуляции?

Общий уровень катехоламинов в циркулирующей крови как в покое, так и при нагрузке с возрастом изменяется незначительно, хотя при этом отмечается повышение соотношения адреналин/норадреналин (Фролькис В.В., 1994). По видимому, основные особенности адренергической регуляции связаны с изменениями на постсинаптическом уровне.

Данные относительно изменений общей плотности адренергических рецепторов с возрастом противоречивы. Так, по данным S. Hardouin et al. (1998), B. Chevalier et al. (1991), плотность бета-адренорецепторов миокарда у крыс линии Wistar снижается с возрастом. Параллельно с этим снижается и количество соответствующей мРНК. Отмечено снижение с возрастом сродства бета-адренорецепторов к агонистам (Scarpase P.J., 1986). Эти результаты получены в исследованиях на клетках миокарда и легких крыс, лимфоцитах человека. Что касается возрастных изменений плотности и сродства субтипов бета-адренорецепторов, то пока таких данных недостаточно.

Изменяется соотношение адренергических и вагусных рецепторов. Плотность холинергических рецепторов с возрастом снижается еще в большей степени, несмотря на то, что уровень соответствующей мРНК не только не уменьшается, но даже увеличивается в старости (Chevalier B. et al., 1991; Hardouin S. et al., 1998).

В работе X.J. Cao, Y.F. Li (2009) показано, что в миокарде старых крыс снижается количество альфа1-адренорецепторов и соответствующей мРНК, а количество рецепторов к ангиотензину II не изменяется, хотя в старости отмечаются явления их дисрегуляции. Плотность альфа2-адренорецепторов с возрастом не изменяется, как и их сродство к антагонистам (Chevalier B. et al., 1991; Hardouin S. et al., 1998).

Кроме того, показано, что положительный инотропный и хронотропный ответ сократительных элементов на прямую стимуляцию не зависит от возраста. Это свидетельствует о том, что причина снижения реакции миокарда на адренергическую стимуляцию заключается не только в изменениях количества рецепторов, но и каких-то звеньев в цепи передачи информационного сигнала между рецептором и эффектором.

В частности, с возрастом отмечается снижение активности Gs-протеина, активности аденилатциклазы и каталазы. Снижается активность цАМФ-зависимой протеинкиназы, ответственной за фосфорилирование протеинов. (Scarpase P.J., 1986). В итоге замедляется вход Ca^{2+} через кальциевые каналы в саркоплазму, уменьшается амплитуда колебаний концентрации кальция в цитоплазме (Xiao R.P. et al., 1994), что и обуславливает относительную недостаточность бета-адренергической стимуляции вызывать повышение сократительной способности миокарда у пожилых.

В ткани миокарда с возрастом увеличивается количество аденозина. Как известно, аденозин обладает антиадренергическим действием, блокируя образование цАМФ и последующую активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы. Таким образом, возрастное увеличение аденозина в ткани миокарда также частично может

объяснить снижение стимулирующего эффекта катехоламинов в старости.

Пока еще недостаточно изучены изменения с возрастом уровня и активности Gi-протеина, GRKs, аррестинов. Тем не менее уже имеющиеся данные могут объяснить снижение чувствительности к бета-адренергической стимуляции в старости (Коркушко О.В., Мороз Г.З., 1986; Stratton J.R. et al., 1992; Lakatta E.G., 1993).

Ауторегуляция. С возрастом изменяются и условия ауторегуляции деятельности миокарда. Так, одной из особенностей деятельности сердца пожилого человека при физической нагрузке является значительное сопротивление систолическому выбросу, что связано с потерей эластичности аорты и крупных артериальных сосудов. Это обуславливает увеличение импеданса аорты (Safar M., 1990), снижение системной артериальной проводимости (Otsuki T. et al., 2006). Так, в эксперименте на молодых и старых собаках изучали параметры, характеризующие импеданс аорты в условиях физической нагрузки. В ответ на физическую нагрузку у старых животных отмечалось выраженное повышение параметров, характеризующих импеданс аорты и, следовательно, увеличение сопротивления выбросу. Таких изменений не отмечалось у молодых животных. Как результат, в ответ на нагрузку одинаковой мощности величина УО и МОК у старых животных была ниже (Yin F.C. et al., 1981).

Таким образом, в условиях повышения постнагрузки механизм гомеометрической саморегуляции у пожилых включается уже на ранних стадиях нагрузки и требует значительного усиления работы сердца, что вызывает рост энергетических затрат на передвижение крови. Интересно, что в популяционных исследованиях большой когорты практически здоровых лиц в возрасте 21 года – 96 лет обнаружена отрицательная корреляция между показателями МПК и скорости распространения пульсовой волны (показателя, отражающего жесткость артериальных сосудов). Показана и взаимосвязь между системной артериальной проводимостью и МПК (Otsuki T. et al., 2006). Не исключено, что эта взаимосвязь опосредуется ухудшением гемодинамических условий и, соответственно, ограничением насосной функции сердца и уровня максимального МОК. Это в свою очередь ограничивает аэробную способность организма.

Влияние процесса старения на эффективность гетерометрической саморегуляции остается не совсем ясным. Как мы уже отмечали, большинство авторов находили увеличение КДО при физической нагрузке у пожилых с включением механизма Франка–Старлинга для поддержания должной величины УО.

С другой стороны, эффективность гетерометрической саморегуляции сердца с возрастом снижается, резервы увеличения УО по механизму Франка–Старлинга ограничиваются (Nixon J.V. et al., 1985; Cunningham D.A. et al., 1988; Ehsani A.A. et al., 1991; Pendergast D.R. et al., 1993). Это связано с уменьшением эластичности миофибрилл, разрастанием элементов ригидной соединительной ткани, а также с изменениями в пределах самого актомиозинового комплекса. В старости изменяется зависимость «дли-

на-сила» для миокардиальных волокон (Pendergast D.R. et al., 1993; Фролькис В.В., 1994).

Важное значение имеет также и нарушение процесса расслабления миокарда в старости. Все же, несмотря на это, механизм Франка-Старлинга играет определенную приспособительную роль в поддержании величины УО у пожилых.

Существенные изменения с возрастом претерпевает и механизм хроноинотропной зависимости (Коркушко О.В., Долот И.В., 2001). Хроноинотропные характеристики являются важным показателем функционального состояния сердечной мышцы и непосредственно отражают эффективность электромеханического сопряжения в миокарде, т.е. регуляции цикла «возбуждение-сокращение». При старении наступают существенные нарушения в электромеханическом сопряжении, связанные с внутриклеточным обменом Ca^{2+} и активностью саркоплазматического ретикула кардиоцита. Этот механизм играет существенную роль в снижении сократительной способности миокарда в старости (Фролькис В.В., 1984; Lakatta E.G., 1990).

Нарушение хроноинотропных взаимоотношений у лиц пожилого возраста особенно отчетливо проявляется при проведении функциональных проб, сопровождающихся увеличением ЧСС. Так, при проведении пробы с чреспищеводной предсердной электрокардиостимуляцией (ЧПЭС) у лиц пожилого возраста с ростом ЧСС отмечается меньший прирост показателей систолической функции левого желудочка, что позволяет говорить об ограничении миокардиального резерва в старости даже при относительно сохранном коронарном резерве сердца (Коркушко О.В., Долот И.В., 2001).

Диастолическая функция левого желудочка. В процессе старения, наряду с изменением сократимости, значительным изменениям подвергается и процесс расслабления миокарда, что проявляется в увеличении периода изоволюмического расслабления, снижении скорости процесса расслабления. Кроме того, существенную роль в изменении процесса наполнения желудочков играет увеличение с возрастом жесткости миокарда, что показано в экспериментальных работах. При этом степень жесткости миокарда тесно коррелирует с выраженностью миокардиального фиброза. Связанное с возрастом увеличение содержания соединительной ткани, развитие гипертрофии увеличивает толщину стенок сердца, что, в свою очередь, уменьшает растяжимость камер сердца (Nichols W.W. et al., 1985). Правда, прямых измерений жесткости миокарда у здоровых людей в старости не проводили (Lakatta E., 1993). В целом, в период от 30 до 80 лет скорость заполнения левого желудочка снижается на 50% (Swynghedauw B. et al., 1995).

Процесс расслабления волокон миокарда зависит от скорости удаления ионов кальция из саркоплазмы и аккумуляции их в саркоплазматическом ретикуле (Lakatta E., 1982). Этот процесс определяется активностью ионных каналов, ответственных за натрий-кальцевый обмен, и активностью Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикула. Активность натрий-кальцевого обмена с

возрастом прогрессивно снижается (Heyliger C.E. et al., 1989). Аналогичная картина наблюдается и при гипертрофии миокарда, вызванной повышением постнагрузки. В этих условиях также отмечаются количественные изменения Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикула. Однако это связано в первую очередь с тем, что процесс гипертрофии миокарда не сопровождается активацией генов, ответственных за синтез белков Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикула, что ведет к относительному уменьшению этого фермента на единицу массы гипертрофированного миокарда (Lompre A.M. et al., 1991).

Замедление процесса расслабления миокарда обуславливает ухудшение диастолической функции левого желудочка у пожилых (Miyatake K. et al., 1984; Sartori M.P. et al., 1987). Правда, необходимо отметить, что изменение процесса расслабления желудочков в старости частично компенсируется за счет увеличения вклада систолы предсердий в процесс диастолического наполнения сердца. Систола предсердий является активной составляющей процесса наполнения желудочков. Максимальная скорость укорочения миокардиальных волокон предсердий в 2–3 раза выше, чем у желудочков. В молодом возрасте миокард предсердий почти на 100% представлен быстрыми изоформами миозина. В условиях механической перегрузки, характерной для старческого сердца, происходит изменение соотношения содержания изоформ миозина в сторону увеличения его медленных форм (V3), развивается гипертрофия миокарда предсердий. Эти явления можно рассматривать как приспособительные механизмы, направленные на компенсацию нарушения процесса расслабления миокарда желудочков.

Наиболее отчетливые изменения процесса расслабления выявляются при проведении пробы с ЧПЭС (Коркушко О.В., Долот И.В., 2001). С ростом ЧСС физиологической реакцией является увеличение скоростных параметров расслабления. Однако с возрастом величина их прироста уменьшается. А при достижении субмаксимальной возрастной ЧСС при проведении ЧПЭС (в среднем 135 имп/мин) у лиц пожилого возраста происходит снижение нормализованного пика скорости расслабления миокарда левого желудочка. На этой частоте начинает снижаться и нормализованная объемная скорость систолы предсердия, что свидетельствует об истощении компенсаторной роли предсердий в процессе диастолического наполнения желудочков сердца. Таким образом, указанные выше изменения диастолического расслабления можно трактовать как развитие диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у пожилых людей при увеличении ЧСС.

Известно, что максимальная величина УО отмечается при умеренных физических нагрузках, сопровождающихся увеличением ЧСС до 130–145 в 1 мин (Карпман В.Л., Любина Б.Г., 1982). По мере увеличения нагрузки величина прироста УО замедляется и при нагрузках, превышающих 150 Вт, УО остается стабильным или увеличивается незначительно. Это связано с тем, что первоначальное повышение сократимости миокарда за счет инотропного влияния СНС обеспечивает быстрый прирост УО

путем использования резервного объема крови. Как только сократимость миокарда начинает приближаться к индивидуальному максимуму, прирост УО резко замедляется.

При нагрузках большой интенсивности, когда уменьшается эффективность диастолического наполнения крови из-за большой ЧСС, величина УО может даже уменьшаться. Изменение морфологической структуры сердца с возрастом, развитие фиброза, увеличение ригидности межклеточных структур соединительной ткани сердца в результате изменения физико-химических свойств приводят к увеличению жесткости стенок сердца, уменьшению растяжимости мышечных волокон. Замедление процессов диастолического наполнения камер сердца существенно сказывается на гемодинамических условиях функционирования миокарда при физической нагрузке. В результате этого происходит замедление процессов диастолического наполнения камер сердца и смещение зоны оптимальной ЧСС в сторону более низких величин. В случае дальнейшего роста ЧСС будет отмечаться неэффективность внутрисердечной гемодинамики. При этом может играть роль и ухудшение сократимости миокарда из-за ухудшения кровоснабжения миокарда в условиях значительного укорочения диастолы.

Так, при анализе зависимости величины УО от ЧСС нами было показано (Korkushko O.V., Yaroshenko Yu.T., 1983), что зона оптимальной ЧСС в условиях физической нагрузки для лиц пожилого возраста находится в диапазоне от 100 до 110 в 1 мин. Действительно, при увеличении ЧСС со 110 до 130 в 1 мин у лиц пожилого возраста прирост УО по сравнению с исходным уровнем уменьшился с 26,6 до 22,1 мл ($p < 0,05$). В то же время у лиц молодого возраста при увеличении ЧСС со 110 до 150 в 1 мин отмечено увеличение прироста УО с 28,4 мл до 36,4 мл ($p < 0,05$). Сходные данные были получены позднее и другими авторами (Bogaard H.J. et al., 1997; McLaren P.F. et al., 1997).

При анализе факта изменения оптимального диапазона ЧСС с возрастом, наряду с нарушением процессов диастолического наполнения необходимо учитывать и закономерности изменения с возрастом хроноинотропной зависимости, описанные выше.

Как мы видим, у лиц пожилого возраста целый ряд морфологических, функциональных и регуляторных изменений определяют ограничение прироста УО при физической нагрузке. Тем не менее величина максимального УО у практически здоровых лиц поддерживается на достаточно высоком уровне и снижается только в последних десятилетиях жизни. По-видимому, это возможно за счет включения определенных компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на поддержание эффективного гемодинамического обеспечения физической нагрузки. К таким механизмам можно отнести увеличение КДО, развитие гипертрофии левого желудочка, увеличение вклада систолы предсердий в процесс диастолического наполнения левого желудочка.

Характерно, что адаптационно-приспособительные изменения сердечно-сосудистой системы, развивающиеся у

лиц пожилого возраста, во многом сходны с таковыми у лиц молодого возраста при состояниях, характеризующихся хроническим увеличением постнагрузки.

Однако гипертрофия левого желудочка у пожилых носит концентрический характер, характеризуется высокими массообъемными отношениями и, как следствие этого, невысоким напряжением стенки левого желудочка. Такой тип гипертрофии вызывает меньшее увеличение потребности миокарда в кислороде как в покое, так и при увеличении ЧСС. Эти данные позволяют говорить о компенсаторной роли возрастной гипертрофии, направленной на поддержание эффективной работы старческого сердца. Но, с другой стороны, гипертрофия левого желудочка ухудшает диастолическое расслабление, повышает жесткость миокарда и уменьшает растяжимость сердечной мышцы.

Возрастная динамика максимального мышечного кровотока. Наряду с абсолютной величиной максимального МОК, в лимитировании МПК непосредственную и очень важную роль играет фракция мышечного кровотока, так как именно от ее величины зависит уровень доставки кислорода к работающим мышцам.

В состоянии покоя мышечный кровоток в расчете на единицу массы мышц очень низкий. Это связано с высоким тонусом мышц сосудов, питающих скелетные мышцы. При физической нагрузке происходит дилатация сосудов мышц, что обеспечивает увеличение мышечного кровотока. Уже в первые секунды в этот процесс вовлекается ВНС. Но при длительной нагрузке с достижением устойчивого состояния основную роль играют местные факторы, обеспечивающие контроль мышечного кровотока. Среди этих факторов необходимо отметить следующие: эндотелийзависимые вазодилаторы; снижение уровня напряжения кислорода; увеличение уровня углекислоты; накопление молочной кислоты; освобождение ионов внутриклеточного калия, гистамина, продуктов гидролиза АТФ; снижение pH за счет увеличения концентрации ионов водорода.

Так как способность сосудистой системы мышц к расширению превосходит общий объем крови, максимальная вазодилатация большого сосудистого ложа в мышце требует компенсаторной вазоконстрикции в органах с меньшим уровнем активности. В норме в состоянии покоя у человека через внутренние органы (сердце, головной мозг, печень, почки, селезенку, ЖКТ) протекает около 3–4 л крови в 1 мин, через кожу – 0,25 л, через мышцы – 1 л. При физической нагрузке как абсолютная, так и относительная величина МОК во всех внутренних органах (за исключением сердца и головного мозга) снижается по сравнению с состоянием покоя. Сосуды кожи сначала суживаются за счет нервных влияний, но затем расширяются под влиянием местных механизмов регуляции для увеличения теплоотдачи. Первоначальный механизм перераспределения общего кровотока заключается в активации СНС и стимуляции альфа-адренорецепторов резистивных сосудов с последующей более точной настройкой должной величины кровотока местными метаболическими механизмами вазодилатации. В итоге, суммарный эффект местной

вазодилатации сосудов мышц и механизмов перераспределительной вазоконстрикции в других органах позволяет увеличить мышечный кровоток в степени, достаточной для увеличения доставки кислорода к мышцами в 50–75 раз по сравнению с состоянием покоя.

Какие изменения мышечного кровотока отмечаются с возрастом?

Как было показано ранее (Коркушко О.В. и соавт., 1983; 1999), с возрастом отмечается снижение уровня максимального мышечного кровотока.

Правда, в данном случае значение максимального мышечного кровотока получены в условиях постишемической гиперемии, отражающей в первую очередь влияние местных метаболических факторов вазодилатации.

В условиях физнагрузки на величину мышечного кровотока влияют и другие факторы, но возрастное снижение максимального мышечного кровотока в условиях физической нагрузки также продемонстрировано в более поздних работах (Beere P. et al., 1999; Proctor D.N. et al., 2003; 2004; 2006; Poole J.G. et al., 2003). Следует отметить, что работ, по прямому определению максимального мышечного кровотока в возрастном аспекте мало и большинство из них выполнено при обследовании тренированных лиц.

Снижение максимального мышечного кровотока с возрастом обусловлено как центральными механизмами (снижение максимального МОК), так и периферическими (снижение сосудистой проводимости).

Важно, что снижение максимального мышечного кровотока не связано с уменьшением мышечной массы в старости, так как и при расчете на единицу активной мышечной массы это явление сохраняется.

Малоизученным остается вопрос о возрастных особенностях оптимального перераспределения фракций МОК в условиях физической нагрузки. Но, как отмечено в работе C.W. Ho et al. (1997), при физической нагрузке у пожилых людей отмечается меньшее снижение кровотока в паренхиматозных органах по сравнению с молодыми. Это может быть связано со снижением с возрастом симпатических вазоконстрикторных влияний на сосуды паренхиматозных органов. Таким образом, можно предположить, что с возрастом относительная доля мышечного кровотока в структуре МОК при нагрузке снижается.

Второй фактор, обуславливающий ограничение максимального мышечного кровотока, – снижение с возрастом растяжимости сосудов мышц и соответственно повышение сосудистого сопротивления. Это приводит к снижению сосудистой проводимости и ограничению максимального мышечного кровотока.

Среди возможных причин снижения сосудистой проводимости в старости можно отметить следующие:

1. Анатомические изменения артериальных резистивных сосудов, уменьшение их количества, сужение диаметра сосудов.

2. Нарушение механизмов регуляции тонуса сосудов, ведущих к вазоконстрикции и повышению миогенного тонуса. Нагрузка одинаковой мощности вызывает у пожилых относительно большее напряжение регуляторных

механизмов по сравнению с молодыми. Так, K.L. Moreau et al. (2003) отметили повышение симпатической активности в сосудах мышц у пожилых по сравнению с молодыми. Интересно, что в пожилом возрасте, в состоянии покоя, наряду с повышением симпатической активности отмечается снижение чувствительности альфа-адренорецепторов сосудов мышц (Smith E.G. et al., 2007). А вот в условиях нагрузки чувствительность к симпатической стимуляции у пожилых не только сохраняется, но становится даже выше, чем у молодых (Koch D.W. et al., 2003). Так что повышение симпатической вазоконстрикции нельзя исключить из возможных механизмов ограничения максимального мышечного кровотока в старости.

3. Нарушение механизмов вазодилатации у пожилых. Вопрос о способности к дилатации сосудов у пожилых остается дискуссионным. Как показано в эксперименте на крысах, с возрастом снижается чувствительность гладкомышечной ткани артериол к вазодилатирующим воздействиям (Muller-Delp J.M. et al., 2002). В то же время, по данным D.N. Proctor, B.A. Parker (2006), B.A. Parker (2008), способность гладкомышечной ткани сосудов конечностей к дилатации под воздействием физиологических и фармакологических стимулов с возрастом относительно хорошо сохраняется у мужчин, однако снижается у пожилых женщин.

4. Нарушение функции эндотелия. В пожилом возрасте отмечается увеличение таких вазоконстрикторных субстратов, как эндотелин-1, тромбоксан A₂, и снижение выделения эндотелийзависимых вазодилаторов, таких как оксид азота, простациклин, фактор гиперполяризации (De Souza C.A. et al., 2000; Muller-Delp J.M. et al., 2002; Maeda S. et al., 2003).

Как отмечают D.W. Koch et al. (2005); D.N. Proctor, B.A. Parker (2006); B.A. Parker et al. (2008), для пожилых мужчин основной причиной снижения сосудистой периферической проводимости является повышение симпатической вазоконстрикции, в то время как у женщин на первый план выходят нарушения механизмов вазодилатации.

Динамика артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления при физической нагрузке у лиц пожилого возраста

Движение крови по кровеносным сосудам определяется градиентом давления в различных участках сосудистого русла. Изменение системного, среднединамического АД при физической нагрузке зависит от состояния между уровнем прироста МОК и снижением ОПСС. Увеличение МОК должно было бы приводить к пропорциональному росту АД, однако ОПСС при физической нагрузке снижается, что и позволяет регулировать уровень системного АД.

Регуляция АД при физической нагрузке существенно отличается от условий покоя. Ведущая роль в установлении нового уровня системного АД, по-видимому, принадлежит центральным механизмам регуляции, заключающимся в активации симпатического звена ВНС.

Наряду с этим, происходит подавление прессорецепторных рефлекторных механизмов, что позволяет системе гемодинамики переходить на новый уровень функционирования в зависимости от мощности выполняемой нагрузки.

При динамической нагрузке, включающей большие группы мышц, активация СНС вызывает вазоконстрикцию во внутренних органах и неработающих мышцах, чтобы поддержать увеличение перфузионного давления путем перераспределения кровотока в пользу работающих мышц.

И хотя вазоконстрикторная симпатическая стимуляция идет также и к сосудам работающих мышц благодаря снижению в них чувствительности к адренергической стимуляции – феномен «функционального симпатолитизиса» (Buckwalter J.B., Clifford P.S., 2001), величина ОПСС снижается. Благодаря этому сохраняется баланс вазоконстрикции и вазодилатации в условиях увеличения МОК и поддержания системного артериального давления.

Хеморецепторные рефлекторные механизмы, по-видимому, также играют роль в регуляции локального сосудистого тонуса, приводя в соответствие метаболические запросы и кровоснабжение работающих и неработающих органов.

Повышение уровня катехоламинов в крови во время физической нагрузки также может оказывать воздействие на уровень АД, потенцируя регуляторный эффект симпатических нервных влияний.

Систолическое АД при физической нагрузке у здоровых молодых людей имеет тенденцию к повышению уже с первых секунд нагрузки. Диастолическое АД при физической нагрузке изменяется разнонаправлено. Оно чаще всего не меняется или может несколько повышаться при тяжелой физической работе. У хорошо тренированных спортсменов диастолическое АД может несколько снижаться. Такая реакция диастолического АД обеспечивает значительный рост пульсового АД при физической нагрузке.

С возрастом уже в состоянии покоя наблюдается умеренное повышение АД, в первую очередь систолического. Основной причиной возрастного повышения АД является снижение эластических свойств крупных артериальных сосудов, в частности аорты (Коркушко О.В., 1983). К примеру, показатели, характеризующие импеданс аорты, по данным поперечного исследования практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 62 лет, увеличиваются на 137% (Nichols W.W. et al., 1985).

Об этом же свидетельствует и отчетливая возрастная динамика скорости распространения пульсовой волны (Коркушко О.В., 1983).

На высоте максимальной нагрузки величина систолического АД у мужчин достоверно не изменялась с возрастом (см. табл. 3). Однако необходимо отметить, что величина мощности максимальной нагрузки снижается более чем в 2 раза. При сравнении уровня систолического АД на одинаковом уровне (к примеру, на уровне 50 Вт) с возрастом отмечается закономерный рост этого показателя.

Динамика реакции диастолического АД на физическую нагрузку в группе молодых лиц (17–29 лет) существенно

отличалась от исследуемых старших возрастных групп. Так, на высоте нагрузки в этой группе обследуемых уровень диастолического АД был достоверно ниже, чем у обследуемых других возрастных групп. При этом у лиц молодого возраста отмечено достоверное снижение величины диастолического АД по сравнению с исходным состоянием. В ряде случаев среди лиц молодого возраста на высоте нагрузки отмечался так называемый бесконечный тон, когда III тон по Короткову прослушивается и при 0 мм рт. ст. Это явление не наблюдалось у обследованных старших возрастных групп. За счет более низкого уровня диастолического АД у лиц молодого возраста отмечался и более низкий уровень среднединамического АД.

Наши данные согласуются с результатами других авторов, показавших, что на высоте максимальной нагрузки уровень систолического АД не различается у молодых и пожилых мужчин, тогда как уровень диастолического АД у пожилых выше. В то же время T. Ogawa et al. (1992) отметили более высокий уровень систолического АД у лиц пожилого возраста на высоте нагрузки.

Возрастная динамика максимального АД у женщин несколько отличалась от таковой у мужчин. Так, максимальные значения как систолического, так и диастолического АД у женщин пожилого и старческого возраста выше, чем в молодом возрасте (см. табл. 3). При этом у молодых женщин не отмечалось снижения диастолического АД при физической нагрузке, как это было характерно для молодых мужчин.

Если в группе молодых лиц на уровне максимальной нагрузки отмечался достоверно более высокий уровень систолического АД у мужчин, то в группе пожилых лиц эти различия нивелировались.

По данным D. Levy et al. (1988), степень развития гипертрофии сердца с возрастом более выражена у женщин, чем у мужчин. Нивелирование половых различий реакции АД на максимальную нагрузку в пожилом возрасте, возможно, связано также с развитием эстрогенной недостаточности (Martin W.H. III et al., 1991).

С чем могут быть связаны возрастные особенности реакции АД на физическую нагрузку?

Как мы уже отмечали, с возрастом наблюдается возрастная перестройка крупных артериальных стволов, в первую очередь аорты, заключающаяся в снижении эластичности, растяжимости и повышении ригидности стенки сосудов (F.C. Yin et al., 1981; Коркушко О.В., 1983).

В молодом возрасте почти вся внешняя работа сердца затрачивается на расширение стенок артериальной компрессионной камеры и превращается в потенциальную энергию растянутых сосудистых стенок, что дает возможность трансформировать прерывистую струю крови в непрерывную и создает наиболее выгодные условия для работы сердца.

Нарушение с возрастом функций эластического резервуара ведет к увеличению сопротивления систолическому выбросу. В результате этого возрастает систолическое напряжение стенки левого желудочка, увеличивается работа сердца. Это ограничивает функциональные резервы системы гемодинамики и может являться одной из

причин ограничения максимальной физической работоспособности. Так, в работе С. Sebban et al. (1981) показана отрицательная взаимосвязь между скоростью распространения пульсовой волны и уровнем работоспособности у женщин пожилого возраста.

Наряду со снижением эластичности и повышением ригидности артериальных стволов, причиной неадекватного повышения АД у пожилых может быть ослабление с возрастом рефлексов с артериальной и синокаротидной зон, ответственных за регуляцию уровня АД (Шевчук В.Г., 1979).

В условиях покоя симпатические вазоконстрикторные влияния на сосуды скелетных мышц прогрессивно увеличиваются с возрастом. Об этом свидетельствует повышение базального уровня норадреналина и активности симпатических нервных влияний в скелетных мышцах (Seals D.R., Esler M.D., 2000). Однако это явление сопровождается снижением чувствительности артериальных альфа-адренорецепторов (Dineno F.A. et al., 2005; Smith E.G., 2007). Снижение чувствительности альфа-адренорецепторов приводит к снижению вазоконстрикторного ответа на симпатическую стимуляцию в старости. В результате в покое у здоровых лиц наблюдается лишь умеренное повышение АД.

Как известно, при физической нагрузке возрастает активность СНС. Казалось бы, что у лиц пожилого возраста в результате снижения чувствительности к симпатической стимуляции можно было бы ожидать менее D.W. Koch et al. (2003), в условиях физической нагрузки у лиц пожилого возраста вазоконстрикторная реакция на стимуляцию СНС выражена значительно больше, чем у молодых. По-видимому, в условиях меньшего прироста МОК в ответ на физическую нагрузку у лиц пожилого возраста ограничивается вазодилатация в работающих мышцах. Этот феномен является важным механизмом поддержания системного АД у пожилых, но обуславливает более высокий уровень ОПСС.

Так, в наших исследованиях снижение ОПСС при физической нагрузке было выражено значительно меньше на всех уровнях нагрузки как у пожилых мужчин, так и у женщин. На высоте максимальной нагрузки ОПСС у лиц пожилого возраста было примерно в 2 раза выше, чем у молодых (см. табл. 3). Сходные данные получены и другими авторами (Fleg J.L. et al., 1995; Bogaard H.J. et al., 1997).

Эта особенность, на наш взгляд, связана как с морфологическими изменениями артериальных сосудов и артериол, так и с изменением регуляции их тонуса. В развитии такой реакции ОПСС у пожилых имеет значение ослабление нервных механизмов сосудистого тонуса (снижение чувствительности барорецепторов синокаротидной и аортальных зон, ослабление рефлексов с сердца на периферию) и повышение чувствительности сосудистой системы к гуморальным веществам (катехоламинам, вазопрессину, ангиотензину и др.). Как было показано J.H. Fleisch et al. (1970), способность аорты расслабляться после стимуляции изопроterenолом ухудшается с возрастом. Кроме того, уменьшение чувствительности барорецепторов, рост влияния СНС на гемодинамику также могут оказать

влияние на возрастные особенности изменений ОПСС при физической нагрузке. J.A. Estrin et al. (1979) показали, что увеличение сократимости миокарда вызывает рефлекторное понижение ОПСС. Если учесть, что с возрастом повышение сократимости миокарда при физической нагрузке ограничено, то и этот механизм снижения ОПСС при физической нагрузке у пожилых имеет ограниченное значение, особенно если учесть ослабление рефлекторного звена регуляции при старении.

Увеличение сопротивления сердечному выбросу ведет к значительному увеличению работы сердца у пожилых, увеличению расхода энергии на передвижение 1 л крови.

Это свидетельствует об ухудшении условий функционирования сердца у лиц пожилого возраста при физической нагрузке, так как значительная часть энергии расходуется не на перемещение крови, а на преодоление сопротивления, увеличения давления в аорте. Более выраженная гипертензивная реакция и более высокий уровень ОПСС в свою очередь препятствуют увеличению УО при максимальной физической нагрузке у пожилых. Снижение экономичности работы сердца в этих условиях может служить одной из причин ограничения гемодинамического обеспечения энергетического запроса организма у лиц пожилого возраста.

Возрастная динамика максимальной артериовенозной разности по кислороду при физической нагрузке

В соответствии с уравнением Фика потребление кислорода равно произведению МОК на А-В разность, т.е. на разность в содержании кислорода в артериальной и смешанной венозной крови. Таким образом, А-В разность является, наряду с МОК, второй составляющей, характеризующей максимальный уровень транспорта кислорода.

С возрастом, в состоянии покоя отмечается увеличение артериовенозной разницы по кислороду (Коркушко О.В., 1983). Это явление можно рассматривать как один из компенсаторных механизмов, направленных на оптимальное обеспечение тканей кислородом при сниженном сердечном выбросе.

Как изменяется величина максимальной А-В разности с возрастом?

В норме величина системной максимальной А-В разности в первую очередь зависит от содержания кислорода в смешанной венозной крови, так как содержание кислорода в артериальной крови даже при максимальной нагрузке изменяется незначительно. В свою очередь величина содержания кислорода в смешанной венозной крови зависит от скорости утилизации кислорода работающими органами при физической нагрузке (главным образом мышцами). Увеличение скорости потребления кислорода мышцами снижает напряжение кислорода в тканях и увеличивает градиент кислорода между кровью и тканями. Увеличение уровня молочной кислоты приводит к снижению рН и сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что способствует более полной отдаче кислорода эритроцитами, и большее количество кис-

лорода становится доступным диффузии к мышечным клеткам.

Величина содержания кислорода в смешанной венозной крови зависит и от рационального перераспределения кровотока между активными и неактивными органами. Суммарный эффект этих факторов и приводит к увеличению А–В разности при нагрузке. При максимальной нагрузке величина А–В разности может увеличиться в 3 раза по сравнению с состоянием покоя.

Литературные данные относительно возрастной динамики максимальных значений А–В разности достаточно противоречивы. По данным разных авторов, этот показатель с возрастом достоверно не изменяется (Higginbotham M.V. et al., 1986), увеличивается (Strandell T., 1976), уменьшается (Пирогова Е.А. и соавт., 1986; Makrides L. et al., 1990; Ehsani A.A. et al., 1991; Ogawa T. et al., 1992; Weiss E.P. et al., 2006).

На уровень максимальных значений А–В разности существенно влияет уровень двигательной активности. У тренированных лиц как молодого, так и пожилого возраста А–В разность выше при всех уровнях нагрузки (Proctor D.N. et al., 1998).

По нашим данным, на высоте максимальной нагрузки величина А–В разности снижалась с возрастом как у мужчин, так и у женщин (см. табл. 3)

Уменьшение максимальных значений А–В разности указывает на снижение эффективности периферических механизмов адаптации к физической нагрузке. Это может быть связано со снижением доставки кислорода к мышцам и (или) снижением максимальной производительности системы энергообразования в работающих мышцах, что могло бы привести к неполной утилизации доставленного кислорода.

В свою очередь, снижение доставки кислорода к мышцам может быть обусловлено снижением мышечного кровотока и (или) нерациональным перераспределением фракций МОК, а также ухудшением условий микроциркуляции и кислородного обмена на периферии.

Возрастные изменения максимального мышечного кровотока и перераспределения МОК были рассмотрены выше. Рассмотрим, как изменяются условия микроциркуляции и кислородного обмена на периферии с возрастом.

Как показано в работах О.В. Коркушко и соавторов (2002), в пожилом возрасте ухудшаются условия микроциркуляции, уменьшается количество функционирующих капилляров и их функциональный резерв. Уменьшение плотности капилляров в мышцах пожилых людей показано и в работе A.R. Coggan et al. (1992).

Количество активно функционирующих капилляров определяет уровень кровотока и отражает величину диффузии кислорода в мышечные клетки (Volianitis S. et al. 2004).

Так, улучшение условий кислородного обмена на периферии и более полное извлечение кислорода из протекающей крови в процессе физических тренировок происходит за счет увеличения активно функционирующих капилляров, что обуславливает уменьшение диффузионного расстояния от капилляров до мышечных волокон. В

результате у тренированных лиц отмечаются более высокие значения максимальной А–В разности. И наоборот, низкая способность отдельных мышц экстрагировать кислород из протекающей крови связана с недостаточно развитой капиллярной сетью (Calbet J.A. et al., 2005).

Таким образом, нарушение микроциркуляции в старости также может обуславливать уменьшение максимальных значений А–В разности у лиц старших возрастных групп.

С другой стороны, A.R. Coggan et al. (1992) полагают, что снижение максимальной А–В разности у пожилых связано с неспособностью мышц утилизировать кислород в связи со снижением максимальной активности ферментов в работающих мышцах.

Интересно, что при прямом инвазивном определении А–В разности в крови работающих конечностей не обнаружено различий максимальных значений А–В разности у молодых и пожилых нетренированных пациентов (Poole J.G. et al., 2003), что не подтверждает гипотезу о снижении с возрастом способности периферии к утилизации доставленного кислорода и подчеркивает значимость гемодинамических факторов доставки кислорода и перераспределения фракций МОК.

Факторный анализ влияния различных параметров системы транспорта кислорода на величину МПК

Как мы видим из приведенных выше данных, изменение с возрастом параметров максимальной производительности системы транспорта кислорода имеет сложный и неравномерный характер, что связано, по-видимому, с гетерохронностью процесса старения, различной степенью включения и развития компенсаторных механизмов.

С целью определения влияния различных звеньев транспорта кислорода на уровень МПК проведен факторный анализ данных обследованных нами практически здоровых лиц в широком возрастном диапазоне – от 17 до 95 лет.

Установлено, что вариабельность МПК в целом по группе обследованных мужчин на 95,7%, а у женщин на 94,6% определяется 5 факторами. Интерпретация главных факторов после вращения факторной матрицы по критерию Varimax позволяет оценить эти факторы следующим образом: фактор 1 отражает влияние максимальной гемодинамической производительности, так как имеет наиболее высокую корреляцию с максимальным СИ ($r=0,94$ у мужчин и $0,87$ у женщин); фактор 2 отражает влияние периферических механизмов, обеспечивающих утилизацию кислорода (коэффициент корреляции с А–В разностью $0,95$ у мужчин и $0,86$ у женщин); фактор 3 отражает суммарную эффективность системы транспорта кислорода (коэффициент корреляции с максимальным кислородным пульсом $0,76$ у мужчин и $0,94$ у женщин); фактор 4 можно оценить как гемодинамические условия обеспечения физической нагрузки (корреляция с максимальным систолическим АД $0,99$ как у мужчин, так и у женщин); фактор 5 отражает влияние эффективности системы внешнего дыха-

ния (корреляция с величиной минимального вентиляционного эквивалента 0,90 у мужчин и 0,87 у женщин).

Факторная модель нормированных значений МПК (МПК st) имеет следующий вид:

мужчины:

$$\text{МПК (st)} = 0,87F_1 + 0,29F_2 + 0,22F_3 - 0,02F_4 - 0,29F_5;$$

женщины:

$$\text{МПК (st)} = 0,92F_1 + 0,16F_2 + 0,25F_3 - 0,16F_4 - 0,19F_5.$$

Представляло интерес изменение влияния изученных факторов на вариабельность МПК в различных возрастных группах. С этой целью факторный анализ проведен в однородных по возрастному составу группах пациентов в возрасте 18–29, 60–74 и 75–89 лет.

Оказалось, что в группе пациентов молодого возраста влияние уже 4 факторов объясняет 94,5% вариабельности МПК у мужчин и 98,8% у женщин, тогда как у пожилых и старых лиц значимыми были 5 факторов.

Факторные модели нормированных значений МПК имеют следующий вид:

Для молодых лиц:

мужчины: $\text{МПК (st)} = 0,80F_1 - 0,07F_2 + 0,12F_3 - 0,31F_4;$

женщины: $\text{МПК (st)} = 0,67F_1 + 0,07F_2 + 0,14F_3 - 0,16F_4.$

Для лиц пожилого возраста:

мужчины:

$$\text{МПК (st)} = 0,90F_1 + 0,37F_2 + 0,03F_3 - 0,06F_4 - 0,22F_5;$$

женщины:

$$\text{МПК (st)} = 0,95F_1 + 0,23F_2 + 0,14F_3 - 0,05F_4 - 0,08F_5.$$

Для лиц старческого возраста:

мужчины:

$$\text{МПК (st)} = 0,95F_1 + 0,43F_2 + 0,28F_3 - 0,09F_4 - 0,17F_5;$$

женщины:

$$\text{МПК (st)} = 0,61F_1 + 0,62F_2 + 0,39F_3 - 0,07F_4 - 0,24F_5.$$

Физиологическая сущность факторов соответствовала приведенным выше, при рассмотрении всей группы в целом.

Относительный вклад различных факторов в вариабельность МПК приведена в табл. 4.

Как видно из приведенных данных, как у молодых, так и пожилых лиц, уровень МПК в первую очередь определя-

ется максимальной производительностью системы центральной гемодинамики. Под этим термином можно подразумевать уровень максимального МОК, определяемого как максимальной ЧСС, так и максимальным УО, резервные возможности хроно- и инотропной функции сердца. В то же время относительный вклад этого фактора у лиц пожилого и особенно старческого возраста уменьшается.

Как у мужчин, так и у женщин старших возрастных групп увеличивается значимость факторов, связанных с утилизацией кислорода на периферии. К ним можно отнести факторы, определяющие условия периферического кровообращения, микроциркуляции, а также факторы, влияющие на скорость утилизации кислорода в тканях (активность ферментов тканевого дыхания).

С возрастом как у мужчин, так и у женщин снижается относительный вклад факторов, отражающих общую эффективность системы транспорта кислорода. Кроме этого, у лиц старших возрастных групп несколько возрастает роль условий функционирования системы гемодинамики при физнагрузке. Это связано, по-видимому, с увеличением ригидности сосудистой стенки, меньшей ее растяжимостью, что обуславливает рост ОПСС, ухудшение условий гемодинамического обеспечения физической нагрузки и ограничение максимальных возможностей системы гемодинамики.

У лиц старших возрастных групп, в отличие от молодых, некоторую роль может играть и уровень эффективности системы внешнего дыхания. Если у молодых мужчин влияние этого фактора вовсе отсутствует, то у пожилых он представляется значимым. Влияние этого фактора особенно существенно проявлялось у женщин пожилого возраста.

Таким образом, у лиц пожилого и старческого возраста изменяется структура и относительный вклад факторов, определяющих вариабельность МПК, что необходимо учитывать при оценке резерва адаптации физиологических систем и построении программы мероприятий, направленных на повышение функциональных возможностей организма у лиц старших возрастных групп.

Относительный вклад различных факторов в вариабельность МПК у практически здоровых людей в зависимости от возраста и пола

Таблица 4

Фактор	Физиологическая интерпретация фактора	Вклад в вариабельность МПК					
		18 лет–34 года		60 лет–74 года		75 лет и старше	
		М	Ж	М	Ж	М	Ж
F1	Максимальная гемодинамическая производительность, %	68	72	57	65	49	36
F2	Механизмы утилизации кислорода на периферии, %	6	3	23	16	22	34
F3	Суммарная эффективность системы транспорта кислорода, %	24	2	14	10	9	13
F4	Условия функционирования системы гемодинамики при физической нагрузке, %	2	3	4	3	5	4
F5	Эффективность системы внешнего дыхания, %	0	0	2	6	15	13

Значущість факторів гемодинаміки у віковому зниженні максимального споживання кисню
О.В. Коркушко, Ю.Т. Ярошенко

РЕЗЮМЕ. На підставі власних даних обстеження практично здорових чоловіків і жінок у широкому віковому діапазоні (17–95 років) та даних літератури проаналізовано значущість факторів гемодинаміки у віковому зниженні максимального споживання кисню (МСК). Показано, що з віком як у чоловіків, так і у жінок відзначається закономірне зниження показників, що характеризують максимальну продуктивність системи енергетичного забезпечення фізичної працездатності. Зміна максимальної продуктивності системи транспорту кисню спостерігається як на етапі зовнішнього дихання та газообміну, так і на етапі доставки кисню до працюючих тканин, а також на етапі утилізації кисню в м'язах. Причиною зниження цих показників є зміни морфології, енергетичного й мінерального обміну, нейрогуморальної регуляції роботи серця у людей похилого віку. У результаті з віком відзначається звуження діапазону адаптації систолічної та діастолічної функції старіючого серця в умовах фізичного навантаження; також зменшується ефективність периферичних механізмів адаптації до фізичного навантаження, що виражається в зниженні максимальних значень А–В різниці по кисню і може бути пов'язане з погіршенням умов мікроциркуляції та кисневого обміну на периферії. Показники легеневої вентиляції і газообміну в здорових людей не грають вирішальної ролі у лімітуванні рівня фізичної працездатності в літньому віці, однак значущість фактора ефективності системи зовнішнього дихання в обмеженні МСК із віком збільшується. Показано, що варіабельність МСК визначається такими чинниками, як максимальна продуктивність системи гемодинаміки; механізми утилізації кисню на периферії; ефективність системи транспорту кисню; гемодинамічні умови забезпечення фізичного навантаження; ефективність системи зовнішнього дихання. При цьому внесок цих факторів у варіабельність МСК істотно відрізняється в різних вікових групах.

Ключові слова: старіння, фізичне навантаження, МСК, гемодинаміка, газообмін.

Significance of hemodynamic factors in age-related changes of the maximal oxygen consumption

O.V. Korkushko, Yu.T. Yaroshenko

SUMMARY. On the basis of authors' own data of investigating essentially healthy men and women, in the age range 17 to 95 years, and following published data, this work aimed to analyze the role of hemodynamic factors in age-associated decrease of maximal oxygen consumption (VO_{2max}). In aging, both men and women have shown the clear-cut decrease of the parameters characterizing maximal efficiency of the physical working capacity energy provision. Change of the maximal oxygen transport system efficiency is observed both, at the stage of external breathing and gas exchange and at the stage of oxygen delivery to working tissues as well as at the stage of oxygen utilization in muscles. The decrease of these parameters is determined by changes in the morphology, energy provision, mineral exchange and neuroendocrine regulation of cardiac performance in the elderly. This results in the narrowed range of systolic and diastolic function adaptation due to exercising. Besides, in aging there falls efficiency of peripheral mechanisms of adaptation to exercising that can be seen in the decrease of maximum A–B oxygen difference values. The latter can be associated with deteriorating conditions of microcirculation and tissue oxygen exchange in the periphery. In healthy people, the values of lung ventilation and gas exchange do not play a crucial role in the limiting of physical working capacity in old age. However the significance of the factor of external breathing efficiency in the limiting of VO_{2max} is gaining momentum with age. It has been shown that VO_{2max} variability is determined by such factors as the maximal productivity of the hemodynamic system, the mechanisms of oxygen consumption in the periphery, effectiveness of oxygen transport, hemodynamic conditions for exercising provision and the efficiency of external breathing system. Thus, contribution of these factors to the VO_{2max} variability essentially differs in the different age groups.

Key words: ageing, exercise, VO_{2max} , hemodynamic, gas exchange.

Адрес для переписки:

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

УДК 616.12-008.46-036.12-073

В.І. Денисюк, О.В. Денисюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Стандарти лікування хронічної серцевої недостатності на підставі результатів доказової медицини

РЕЗЮМЕ

Хронічна серцева недостатність дуже часто ускладнює перебіг серцево-судинних захворювань. На підставі результатів доказової медицини детально розглянуто питання лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю.

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, лікування, доказова медицина.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – часте ускладнення серцево-судинних захворювань (ССЗ), частота якого в усьому світі продовжує підвищуватись, що призводить до стійкої втрати працездатності та значного скорочення тривалості життя хворих.

Частота виявлення ХСН протягом останніх 20 років підвищилася вдвічі за рахунок ранньої діагностики, збільшення середньої тривалості життя та постаріння населення. Ризик смерті за наявності початкових проявів ХСН складає 5–10%, за розвернутої симптоматики – 30–40%. При всіх формах ХСН 5-річна виживаність складає менше 30% у чоловіків і менше 40% у жінок.

Відомо, що в США на ХСН страждають більше 5 млн людей і щорічно її вперше діагностують у 550 000 осіб.

В Україні ХСН при ССЗ діагностують приблизно у 480 000–560 000 хворих, з яких протягом одного року вмирають близько 20% (96 000–112 000 осіб), упродовж 5 років – 50–75%.

Визначення ХСН. Класифікація, клініка та діагностика ХСН добре відомі. З урахуванням цього розглянемо тільки чинники ризику резистентності до лікування при ХСН.

Чинники ризику резистентності до лікування при ХСН [2]:

– недіагностовані або погано контрольовані супутні захворювання (інфаркт міокарда (ІМ), вади серця, цукровий діабет, бронхіальна астма, бронхообструктивні захворювання легень, хронічний гепатит та цироз печінки, хронічна ниркова та печінкова недостатність тощо);

– кардіомегалія, що супроводжується значним зниженням інотропної та насосної функції серця, фракція викиду (ФВ) 35% і менше, розвиток набрякового синдрому;

– виражена гіпертрофія різних відділів міокарда, що призводить до ремоделювання серця;

– важкі порушення ритму серця (фібриляція передсердь (ФП), шлуночкова пароксизмальна тахікардія (ПТ), повна АВ-блокада тощо);

– відсутність сечогінних засобів серед препаратів, що призначають при лікуванні ХСН;

– невиконання хворим призначень лікаря, неадекватне фізичне навантаження, надмірне вживання кухонної солі та рідини, що має визначальне значення;

– прийом препаратів, що знижують клінічну ефективність основної терапії (антиаритмічні препарати ІА класу, антагоністи кальцію, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикостероїди, трициклічні антидепресанти, літій);

– артеріальна гіпоксемія, гіпоксія, гіпокаліємія, гіпоміємія;

– підвищення в крові вмісту глюкокортикоїдів, естрогенів, альдостерону, антидіуретичного гормону, активація симпатико-адреналової системи (РААС);

– застосування деяких антигіпертензивних засобів (празозин, гідралазин), що затримують рідину в організмі;

– декомпенсований метаболічний та респіраторний ацидоз і алкалоз;

– зменшення кількості клубочків і каналців у нирках, зниження ниркового кровообігу, клубочкової фільтрації, розвиток протеїнурії.

Лікування ХСН

Мета лікування ХСН:

1. Профілактика (первинна мета):

– профілактика і/або лікування хвороб, що можуть призвести до дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) та розвитку ХСН;

– профілактика розвитку ХСН у разі виявлення серцевої дисфункції.

2. Підтримання або покращання якості життя.

3. Підвищення показників виживаності.

У лікуванні пацієнтів із ССЗ дуже важливим є дотримання розпорядку дня (табл. 1).

Таблиця 1

Розпорядок дня пацієнта із ХСН

Показник	Функціональний клас ХСН за класифікацією NYHA		
	I-II	III	IV
Денна повноцінна активність, год	10–12	6–8	1–2
Денна знижена активність, год	3–4	6–8	Більше 8
Денний сон, год	–	1–2	Більше 2
Нічний сон, год	7–8	8	Більше 8
Обов'язкова тривалість динамічного фізичного навантаження, хв	45	30	10–15

Схему лікування ХСН наведено на рисунку.



Рисунок. Схема лікування ХСН

При ХСН здійснюють заходи з розвантаження системи кровообігу:

1) гемодинамічне розвантаження (дигоксин, нітрати);

2) нейрогуморальне розвантаження (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину (АРА) II, антагоністи альдостерону (АА), бета-адреноблокатори (БАБ);

3) метаболічне розвантаження (цитопротектор триметазидин).

Є переконливі дані, що фізичні вправи при ХСН покращують функцію ендотелію і переносимість фізичного навантаження. Хворим дозволяють будь-які фізичні навантаження (крім бігу) за умови, що вони нормально їх переносять.

Принципи лікування ХСН представлено в алгоритмі 1.

Алгоритм 1. Принципи лікування ХСН [2]

Крок 1

Зменшення навантаження на серце:

1) зменшення фізичного та психоемоційного навантаження;

2) обмеження вживання рідини до 1 л і кухонної солі до 2–4 г на добу

Крок 2

Лікування основного захворювання (ішемічної хвороби серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), аритмії, анемії, захворювання легень)

Крок 3

Покращання інотропної та насосної функції серця:

1) іАПФ, які зменшують систолічну дисфункцію ЛШ, вираженість нейрогуморальних та електролітних змін і попереджають раптову серцеву смерть (РСС), а за їх непереносимості – АРА II;

2) серцевий глікозид дигоксин по 0,25 мг на добу у разі ФП;

3) симптоміметичні засоби (допамін, добутамін, добутрекс, інгібітор фосфодіестерази мілринон, левосимендан – синтезатор кальцію) (на тлі артеріальної гіпотензії)

Крок 4

Виведення надлишкової кількості рідини: діуретики (тіазидні, тіазидоподібні, петльові, калійзберігаючі)

Крок 5

Полегшення роботи серця шляхом зниження ЧСС і покращання його діастолічної дисфункції:

– БАБ (карведилол, бісопролол, метопрололу сукцинат і небіволон)

Крок 6

Попередження тромбоемболій:

1) антикоагулянти прямої дії: гепарин по 10–20 тис. ОД на добу, низькомолекулярний гепарин фраксипарин по 0,3 мл на добу та його аналоги;

2) антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, абіксимаб), що блокують тромбоцитарні рецептори

Найефективнішими препаратами в лікуванні ХСН є: 1) діуретики (петльові та АА); 2) іАПФ; 3) АРА II; 4) БАБ; 5) серцеві глікозиди є менш ефективними в лікуванні (їх застосовують у разі ФП) [1, 3, 5, 9].

1. Діуретики в лікуванні ХСН

При лікуванні набрякового синдрому перевагу надають петльовим діуретикам, а тіазидні діуретики призначають у разі АГ з ознаками затримки рідини в організмі (спостерігається тривалий антигіпертензивний ефект). У хворих з важкою ХСН застосовують петльові діуретики, а у разі помірно вираженої декомпенсації – тіазидні діуретики. Відомо, що АА виявляють слабку сечогінну дію, але сприяють зниженню частоти фатальних аритмій серця, РСС і смертності.

Торасемід справляє не тільки виражену протинабрякову, але й антигіпертензивну дію. У торасеміду вища біодоступність, однак ефективність його така сама, як у фуросеміду, але за рефрактерної ХСН він більш ефективний. Торасемід є метаболічно нейтральним, тому він не призводить до підвищення рівня глюкози в крові та не впливає негативно на показники ліпідного обміну.

У хворих із ХСН найефективнішою може бути комбінація із трьох діуретиків: фуросемід + гідрохлоротіазид + спіронолактон. Ефективність торасеміду перевищує таку фуросеміду. У рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) TORIS торасемід знижував загальну смертність на 51,5%, кардіальну смертність – на 59,7%, РСС – на 65,8%. Препарат не порушує електролітний, ліпідний та вуглеводний обмін, тобто є метаболічно нейтральним.

Антагоністи альдостерону – це теж діуретики, які застосовують із середини 60-х років ХХ сторіччя. Відомо, що АА справляють перш за все антиальдостеронову дію, збільшують діурез на 25% і сприяють зниженню загальної і серцево-судинної смертності. При ХСН III–IV ФК із препаратів цієї групи найчастіше застосовують спіронолактон (верошпірон) у дозі 25–50 мг на добу. Доведено, що поєднання трьох нейрогормональних модулаторів (спіронолактон+БАБ+іАПФ) є найбільш доцільним у лікуванні хворих із важкими формами ХСН.

Отже, діуретики застосовують для усунення набрякового синдрому, зменшення числа госпіталізацій, однак вони не сповільнюють прогресування ХСН і не покращують прогноз захворювання (окрім АА). Лікування ХСН розпочинають з тіазидових діуретиків, а за їхньої неефективності або недостатньої ефективності призначають петльові діуретики в комбінації з АА.

Проведено багато *рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з доказової медицини*, присвячених вивченню впливу діуретиків при ХСН на кінцеві точки. Використання петльових діуретиків у високих дозах призводить до погіршення виживаності пацієнтів з важкою ХСН, а застосування іАПФ у високих дозах – до зниження смертності. Тому за важкої ХСН потрібно призначати петльові діуретики у невисоких дозах, які слід комбінувати з іАПФ, АРА II чи спіронолактоном. Петльові та тіазидні діуретики у високих дозах можуть

призводити до виникнення фатальних аритмій за рахунок гіпокаліємії та активації РААС. У той же час калій-зберігаючі діуретики можуть знижувати ризик смерті, зумовленої аритміями, у пацієнтів з ІХС, про що свідчать результати дослідження SOLVD. Разом з тим у дослідженні RALES (1999) було встановлено, що при ХСН III–IV ФК після застосування спіронолактону відзначено зниження загальної та серцево-судинної смертності. Діуретики завжди необхідно поєднувати з іАПФ і БАБ.

Більшість дослідників вважають, що при безсимптомній та малосимптомній систолічній дисфункції ЛШ (ХСН I–II ФК за NYHA) застосовувати діуретики недоцільно, оскільки вони стимулюють симпатико-адреналову систему і РААС (табл. 2).

Останніми роками дуже багато уваги надається застосуванню у лікуванні хворих із ХСН іАПФ і БАБ.

2. ІАПФ мають такі властивості:

- знижують активність симпатико-адреналової системи, РААС, зменшують синтез ендотеліну, тромбосану та підвищують концентрацію в крові азоту оксиду, простагліну, що обумовлює зменшення вазоконстрикції та збільшення вазодилатації;
- сповільнюють процеси ремоделювання судин, серця та інших органів;
- сприяють зворотному розвитку гіпертрофії міокарда, зменшують систолічну дисфункцію;
- попереджують розвиток прогресування дилатації ЛШ;
- сповільнюють формування інтерстиціального фіброзу міокарда;
- знижують діастолічну ригідність ЛШ;
- зумовлюють коронарну вазодилатацію за рахунок збільшення синтезу азоту оксиду та брадикініну;
- покращують регіонарний кровотік у нирках, головному мозку, скелетних м'язах та інших органах;
- знижують ризик виникнення аритмій.

Таблиця 2

Рекомендовані в Європі дози діуретиків для лікування ХСН [3]

Препарат	Початкова доза, мг	Цільова доза, мг	Максимальна доза, мг	Основні побічні ефекти
Петльові діуретики				
Фуросемід	20–40	40–240	250–500	Гіпокаліємія, гіпомангіємія, гіпонатріємія
Буметамід	0,5–1	1–5	5–10	Гіперурикемія, порушення толерантності до глюкози
Торасамід	5–10	16–20	100–200	Порушення кислотно-основного стану
Тіазиди і тіазидоподібні діуретики				
Бендрофлуметіазид	2,5	2,5–10	10	Гіпокаліємія, гіпомангіємія, гіпонатріємія
Гідрохлоротіазид	25	12,5–100	50–75	Те саме
Метопазон	2,5	2,5–10	10	Гіперурикемія, порушення толерантності до глюкози
Індапамід	2,5	2,5-5	2,5	Порушення кислотно-основного стану
Калійзберігаючі діуретики				
Амilorид	5	20	40	Гіперкаліємія, шкірний висип
Трімтерен	50	100	200	Гіперкаліємія
Спіронолактон	50	50	100–200	Гіперкаліємія, гінекомастія

Застосування різних іАПФ при лікуванні застійної ХСН має однакову клінічну ефективність: зниження частоти повторних госпіталізацій у зв'язку з регресом ХСН або зменшення смертності, збільшення виживаності хворих.

ІАПФ застосовують за наявності симптомів серцевої недостатності (СН) чи дисфункції ЛШ без клінічних проявів. Дозу препаратів підвищують поступово, кожні 1–2 тиж (з одночасним визначенням рівня електролітів у крові) до оптимальної.

НПЗП зменшують ефективність іАПФ за рахунок блокади синтезу простагліну. Особливо потрібно уникати цього поєднання при набряковому синдромі, але комбінація ацетилсаліцилової кислоти в дозі 75–100 мг на добу з іАПФ можлива. ІАПФ краще комбінувати з антиагрегантом клопидогрелем (рівень доказовості С).

Для профілактики ХСН при ІХС можливе використання двох іАПФ – периндоприлу та раміприлу (рівень доказовості А).

Є спостереження, що за початкової і латентної стадії ХСН іАПФ попереджують розвиток СН у разі безсимптомної дисфункції ЛШ (табл. 3).

Таблиця 3

Рекомендовані в Європі початкові і підтримувальні дози іАПФ для лікування СН [3]

Препарат	Початкова доза	Підтримувальна доза
Каптоприл	По 6,25 мг 3 рази на добу	По 25–50 мг 3 рази на добу
Еналаприл	2,5 мг 1 раз на добу	По 10 мг 2 рази на добу
Лізиноприл	2,5 мг 1 раз на добу	5–20 мг 1 раз на добу
Раміприл	1,25–2,5 мг 1 раз на добу	По 2,5–5 мг 2 рази на добу
Трандилаприл	1 мг 1 раз на добу	4 мг 1 раз на добу

У РКД з доказової медицини вивчали 5 інгібіторів АПФ для лікування ХСН: каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл та трандилаприл, які сприяли зниженню частоти повторних госпіталізацій (у зв'язку з регресом декомпенсації серця) чи смертності та збільшенню виживаності хворих. Опубліковано дані, що за початкової та латентної стадії ХСН іАПФ попереджують розвиток клінічної стадії ХСН у разі безсимптомної дисфункції ЛШ.

3. АРА II є альтернативою іАПФ. Вважають, що ці препарати однаково ефективно знижують смертність і частоту ускладнень. При гострому ІМ, ускладненому СН чи дисфункцією ЛШ, використання АРА II та іАПФ знижує смертність. Показання до призначення АРА II співпадають з такими інгібіторів АПФ (табл. 4).

При комбінації АРА II кандесартану в дозі 4–8 мг/добу з інгібітором АПФ еналаприлом у дозі 20 мг/добу протягом 10 міс у хворих із ХСН спостерігали покращання функції серця (достовірне зменшення кінцевого систолічного розміру (КСР) і кінцевого діастолічного розміру (КДР), але ФВ ЛШ, якість життя і смерт-

Таблиця 4

Рекомендовані в Європі дози АРА II, при застосуванні яких відзначено зниження смертності та частоти розвитку ускладнень

Препарат	Діапазон добової дози, мг
Кандесартану цилекситил	4–32
Лозартан	400–800
Ірбесартан	150–300
Валсартан	80–320
Телмісартан	40–80
Епросартан	400–800

ність суттєво не змінилися (РКД RESOLVD), ставши кращими, ніж у разі проведення монотерапії (CHARM-Added; Val-HeFT). Однак єдиної думки про поєднане застосування іАПФ з АРА II немає.

4. БАБ широко застосовують для лікування хворих із ХСН. Вони визнані найефективнішими препаратами, під впливом яких спостерігається:

- негативний хронотропний ефект (зниження ЧСС);
- негативний інотропний ефект (зменшення роботи серця);
- негативний дромотропний ефект (сповільнення атріовентрикулярної провідності);
- зниження активності симпатико-адреналової системи та РААС;
- антиаритмічний ефект і підвищення порогу фібриляції шлуночків (ФШ) за рахунок антифібриляторної дії;
- антигіпертензивний, антиангінальний (антиішемічний), антиадренергічний ефект;
- сповільнення або блокування процесів ремоделювання серця;
- покращання діастолічної функції;
- відновлення чутливості β-адренорецепторів до зовнішніх регуляторних стимулів;
- збільшення серцевого викиду у разі тривалої терапії;
- зменшення загибелі кардіоміоцитів (внаслідок некрозу або апоптозу).

Доказовою медициною переконливо встановлено, що при ХСН потрібно застосовувати такі БАБ, як карведилол, бісопролол, метопрололу сукцинат і небіволлол, що значно знижують смертність і подовжують тривалість життя (табл. 5). Останні дані свідчать, що небіволлол у порівнянні з плацебо у хворих старше 70 років із ХСН знижує тільки комбінований показник загальної смертності і частоту госпіталізації при ССЗ (рандомізоване дослідження SENIORS).

Якщо попередню дозу БАБ хворі переносять добре, то кожні 1–2 тиж її можна подвоювати. У разі розвитку артеріальної гіпотензії спочатку знижують дозу вазодилатора, а за необхідності на короткий термін знижують також дозу БАБ.

БАБ у комбінації з іАПФ знижують смертність при ХСН у 2 рази.

Схема підбору доз БАБ, застосованих у найбільш крупних РКД

Таблиця 5

Препарат	Початкова доза, мг	Східчастість досягнутих доз під час підбору, мг/добу	Бажана доза, мг/добу
Бісопролол	1,25	2,5–3,75–5–7,5–10	10
Метопрололу сукцинат	12,5 чи 25	25–50–100–200	200
Карведилол	3,125	6,25–12,5–25–50	50
Небіволол	1,25	2,5–5–10	10

У рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства (2005) зазначено, що БАБ – єдині препарати, що збільшують ФВ при ХСН.

При застосуванні БАБ у хворих із ХСН у перші 3–5 днів можливе збільшення затримки рідини в організмі і наростання симптомів декомпенсації серця протягом 1–2 тиж.

Згідно з результатами РКД COPENICUS, CIBIS-II, MERIT-HF при ХСН під впливом прийому БАБ відзначено суттєве зниження летальності на 34% на тлі зниження ЧСС на 10–15 за 1 хв унаслідок покращання енергозабезпечення серця, збільшення коронарного кровотоку за рахунок подовження діастолі і підвищення активності парасимпатичної нервової системи, що позитивно впливає на ремоделювання серця під впливом зменшення токсичного впливу катехоламінів. Поряд з цим БАБ зумовлюють зниження РСС за рахунок підвищення електричної стабільності міокарда, зниження активності симпатичної і підвищення парасимпатичної частини нервової системи. Отже, на сьогодні БАБ визнані найефективнішими засобами медикаментозної терапії ХСН, завдяки прийому яких підвищується виживаність пацієнтів і зменшується кількість госпіталізацій [1–3].

5. Серцеві глікозиди знижують ЧСС, зменшують вираженість задишки, набряків, збільшують діурез і ФВ, але суттєво не знижують смертність, хоч і покращують якість життя.

Серцеві глікозиди застосовують при ХСН з певними обмеженнями. Найкращі результати від прийому серцевих глікозидів спостерігаються у хворих із ХСН у поєднанні з ФП. У пацієнтів із ХСН зі збереженим синусовим ритмом лікування дигоксином менш ефективне і на фоні його застосування можуть розвиватися аритмії внаслідок підвищення збудливості міокарда.

6. При гострій СН інгібітор фосфодіестерази мілринон вводять болюсно в дозі 25 мкг/кг протягом 20–25 хв з подальшою інфузією зі швидкістю 0,375–0,75 мкг/кг·хв.

Мілринон або еноксимон призначають при гострій СН, враховуючи їхній позитивний вплив на гемодинаміку (клас доказовості Іа, рівень доказовості В). Слід зазначити, що мілринон і еноксимон не слід тривало застосовувати при ХСН, оскільки вони підвищують смертність у результаті проаритмогенної дії з виникненням шлуночкової пароксизмальної тахікардії типу «пірует» та ФШ.

7. Левосимендан належить до нового класу інотропних засобів – синтезаторів кальцію, який має два механізми дії: підвищує чутливість до Ca^{2+} скорочувальних білків, що відповідають за їхню скорочувальну дію, а також відкриває K^{+} -канали клітин гладких м'язів, які беруть участь у вазодилатації периферичних судин. Левосимендан застосовують при СН з низьким серцевим викидом і систолічною дисфункцією міокарда без важкої артеріальної гіпотензії. При гострій СН препарат вводять внутрішньовенно для зниження тиску заклинання в легеневій артерії, зменшення опору в легеневих судинах, підвищення ЧСС і зниження АТ. Левосимендан, на відміну від допаміну, не прискорює ЧСС і не спричиняє розвиток зловиясних шлуночкових аритмій (Рекомендації Європейського кардіологічного товариства, 2005).

За результатами РКД LIDO та RUSSLAN встановлено, що у разі ІМ, ускладненого гострою СН, внутрішньовенне введення левосимендану в дозі 0,1–0,2 мкг/кг·хв обумовлює дозозалежне збільшення серцевого викиду та ударного об'єму і зниження тиску заклинання в легеневій артерії. Особлива цінність левосимендану полягає в тому, що він не має ішемічної і проаритмогенної властивості у хворих з нестабільною гемодинамікою. Отже, роль левосимендану при ХСН продовжують вивчати у РКД.

Застосування препаратів у різних дозах для лікування ХСН наведено в табл. 6.

Згідно із сучасними уявленнями і відповідно до результатів численних РКД з доказової медицини для лікування хворих із ХСН використовують найефективніші препарати, до яких належать нейрогуморальні модулятори 4 груп (інгібітори АПФ, АРА II, БАБ і АА). Під впливом їхнього прийому відзначено статистично достовірне зниження загальної смертності, смертності внаслідок ССЗ, подовження тривалості і покращання якості життя. У пацієнтів із ХСН ефективними є також діуретики (тіазидні, петльові і тіазидоподібні). Серцеві глікозиди (дигоксин) теж належать до препаратів основної групи, але вони, на відміну від попередніх, не сприяють зниженню смертності, подовженню тривалості життя, але покращують його якість і зменшують кількість госпіталізацій.

На основі даних літератури і з урахуванням практичної доцільності ми запропонували та узагальнили класифікацію препаратів для лікування ХСН (табл. 7).

У кардіологічній та терапевтичній практиці часто зустрічаються випадки резистентності до діуретиків. Тактику застосування діуретиків за таких випадків наведено в алгоритмі 2.

Алгоритм 2.

Тактика застосування діуретиків у разі резистентної форми ХСН [2]

Крок 1

Лікування одним діуретиком у середньодобових терапевтичних дозах:

- гідрохлоротіазид – 50–100 мг;
- фуросемід – 80 мг;
- терасемід – 20 мг;
- етакринова кислота – 100 мг;
- спіронолактон – 12,5–25 мг

Таблиця 6

**Лікарські препарати різних груп, які часто застосовують для лікування ХСН
(Рекомендації Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця, 2001)**

Препарат	Початкова доза	Максимальна доза
Петльові діуретики		
Фуросемід	По 20–40 мг 1 або 2 рази на добу	Титрувати до досягнення сухої ваги (до 500 мг/добу)
Буметамід	По 0,5 або 1 мг 1 чи 2 рази на добу	Титрувати до досягнення сухої ваги (до 10 мг/добу)
Торасемід (трифас)	По 10–20 мг 1 чи 2 рази на добу	Титрувати до досягнення сухої ваги (до 200 мг/добу)
Гідрохлоротіазид	По 25 мг 1–2 рази на добу	75 на добу
Спіронолактон	12,5–25 мг на добу	25–50 мг на добу
ІАПФ		
Каптоприл	По 6,25 мг 3 рази на добу	По 50 мг 3 рази на добу
Квінаприл	По 10 мг 2 рази на добу	По 20 мг 2 рази на добу
Лізіноприл	2,5–5 мг 1 раз на добу	20–40 мг 1 раз на добу
Раміприл	1,25–2,5 1 раз на добу	10 мг 1 раз на добу
Фозиноприл	5–10 1 раз на добу	40 мг 1 раз на добу
Еналаприл	По 2,5 мг 2 рази на добу	По 10–20 мг 2 рази на добу
Периндоприл	2 мг на добу	8 мг на добу
Трандилаприл	1 мг на добу	4 мг на добу
БАБ		
Бісопролол	1,25 мг 1 раз на добу	10 мг 1 раз на добу
Карведилол	По 3,125 мг 2 рази на добу	По 25 мг 2 рази на добу, по 50 мг 2 рази на добу при масі тіла більше 85 кг
Метопрололу сукцинат (ретардна форма)	12,5–25 мг 1 раз на добу	200 мг 1 раз на добу
Небіволол	5 мг 1 раз на добу	10 мг 1 раз на добу
Серцеві глікозиди		
Дигоксин	0,125–0,25 мг 1 раз на добу	0,125–0,25 мг 1 раз на добу

Таблиця 7

Класифікація препаратів різних груп для лікування ХСН

Основні препарати, які знижують смертність, подовжують тривалість життя або покращують його якість	Допоміжні препарати, вплив яких на прогноз ХСН невідомий, але вони необхідні при ССЗ	Другорядні препарати, які знижують смертність і змен- шують вірогідність розвитку різних ускладнень
1. Нейрогуморальні модулятори: 1) інгібітори АПФ; 2) АРА II (кандесартан) як альтернатива ІАПФ або за непереносимості останніх; 3) БАБ (карведилол, бісопролол, метопрололу сукцинат і небіволол); 4) АА (спіронолактон) 2. Препарати інших груп: 1) діуретики (петльові, тiazидні, тiazидоподібні); 2) серцеві глікозиди при ФП (дигоксин) (смертність не знижують, але зменшують кількість госпіталізацій)	1. Периферичні вазодилататори – нітрати (у вигляді монотерапії вони не знижують смертність, але в комбінації з гідралазином – знижують) 2. Неглікозидні інотропні засоби (допамін, добутамін і мілринон за тривалого застосування підвищують смертність, а синтезатор кальцію левосимендан її знижує) 3. АК амлодипін суттєво не знижує інотропну функцію серця (його застосовують при ХСН на тлі АГ і стенокардії)	1. Статини 2. Прямі і непрямі антикоагулянти (особливо варфарин при ФП і штучних клапанах серця)

Крок 2

Лікування одним діуретиком у максимальній добовій дозі:

- гідрохлоротіазид – 100–150 мг;
- фуросемід – 240–500 мг перорально чи до 300 мг в/в, в/м;
- етакринова кислота – 250 мг перорально чи по 50 мг в/в, в/м;
- торасемід – титрувати до 200 мг/добу;
- спіронолактон – 25–50 мг

Для підвищення ефективності лікування фуросемід, торасемід чи етакринову кислоту слід застосовувати одночасно перорально, в/в або в/м.

Крок 3

Комбіноване застосування діуретиків перорально і парентерально:

- фуросемід (80–120 мг) + гідрохлоротіазид (100–150 мг) + верошпірон (25–50 мг);
- торасемід (20–100 мг) + етакринова кислота (100–150 мг) + спіронолактон (25–50 мг);
- внутрішньовенне струминне введення 80–120 мг фуросеміду в комбінації з пероральним прийомом діуретиків;
- комбінація петльового діуретика торасеміду з неглікозидним інотропним засобом (допаміном) або інгібітором фосфодіестерази мілриноном, або синтезатором калцію левосименданом;
- комбінація петльового діуретика торасеміду із в/в введенням гіпертонічного розчину (1,4–4,6%) натрію хлориду

Крок 4

Комбіноване застосування діуретиків з іншими препаратами:

- внутрішньовенне струминне введення 80–120 мг фуросеміду + 240–480 мг теofilіну в поєднанні з пероральним прийомом діуретиків;
- діуретики + іАПФ + дигоксин

Крок 5

Ультрафільтрація крові

Тактику лікування резистентної форми ХСН представлено в алгоритмі 3.

Алгоритм 3.

Тактика лікування у разі резистентної форми ХСН [2]

Крок 1

Зменшити перед- і постнавантаження серця:

- іАПФ (каптоприл, еналаприл, лізиноприл, периндоприл);
- АРА II (лозартан, кандесартан, вальсартан)

Крок 2

Зменшити перед- і постнавантаження та вираженість набрякового синдрому:

Комбінація іАПФ з діуретиками

Крок 3

Корекція змін переднавантаження серця, набрякового синдрому та порушень нейрогуморальних систем:

- інгібітори АПФ + БАБ карведилол + діуретик;
- інгібітор АПФ + АРА II + діуретик;
- інгібітори АПФ + діуретик + триметазидин

Крок 4

Комбіноване лікування у разі резистентної форми ХСН при ФП з призначенням серцевих глікозидів:

- дигоксин + інгібітор АПФ + діуретик;
- дигоксин + карведилол + діуретик;
- дигоксин + спіронолактон + фуросемід;
- дигоксин + АРА II + діуретик + триметазидин;
- дигоксин + інгібітор АПФ + діуретик + левосимендан;
- дигоксин + АРА II + діуретик + альбумін

Крок 5

**Ізольована ультрафільтрація крові
Трансплантація серця**

Тактику лікування хворих із резистентною формою СН при різних патологічних станах більш детально відображено в табл. 8.

Актуальним є питання лікування ХСН залежно від різних стадій захворювання (табл. 9).

Варіанти комбінованого лікування за різних стадій рефрактерної ХСН наведено в табл. 10.

При резистентному набряковому синдромі необхідно контролювати дотримання пацієнтом безсольової дієти, відмінити всі НПЗП (навіть ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/добу), призначити тимчасово ліжковий режим. У таких випадках доцільно використовувати фуросемід у дуже високих дозах (перорально до 2 г/добу і більше), перейти на внутрішньовенне введення лазиксу до 1 г (навіть 4 г/добу), торасеміду до 200 мг/добу, додатково призначити гідрохлоротіазид, спіронолактон та інфузію допаміну (збільшує нирковий кровотік та відновлює чутливість нирок до діуретиків), а також провести ізольовану ультрафільтрацію крові [4, 7, 10].

- У дослідженні RALTS на фоні додаткового призначення спіронолактону в дозі 25 мг/добу у хворих з важкою СН відзначено зниження смертності на 30%. Спіронолактон діє через альдостеронові рецептори в міокарді, попереджає чи зменшує ступінь інтерстиціального фіброзу міокарда, покращує діастолічну функцію ЛШ, сприяє відновленню структури та функції судин (зменшує ремоделювання серця та судин).

- Серцевий глікозид дигоксин застосовують при ФП тільки за відсутності ефекту від прийому іАПФ, БАБ і діуретиків, а спіронолактон – при ХСН III–IV ФК. Хворі із ХСН обов'язково мають продовжувати посилені фізичні навантаження у вигляді ходьби, оскільки симптоми декомпенсації серця значно посилюються у разі детренованості.

- При рефрактерній ХСН за можливості призначають тимчасово сильні інотропні препарати (допамін, мілри-

Таблиця 8

Тактика лікування петльовими діуретиками за різних патологічних станів

Патологічний стан	Препарати різних груп
Гіпокаліємія/ гіпомагніємія	Підвищення дози іАПФ/АРА II Додаткове призначення АА Додаткове призначення калію Додаткове призначення магнію
Гіпонатріємія	Обмеження рідини Відміна тіазидних діуретиків або перехід на прийом петльових діуретиків (за можливості) Зниження дози/відміна петльових діуретиків (за можливості) Антагоністи аргінін-вазопресину (АВР), у тому числі толваптан (за можливості) Інотропна підтримка Розглянути можливість проведення ультрафільтрації
Гіперурикемія/ подагра	Розглянути можливість призначення алопуринолу У хворих із симптоматичною подагрою використовувати колхіцин для зменшення вираженості болю Уникати застосування НПЗП
Гіповолемія/ дегідратація	Оцінити об'ємний статус Розглянути можливість зниження дози діуретика
Недостатня відповідь або резистентність до діуретика	Перевірити комплайєнс та кількість спожитої рідини Підвищити дозу діуретика Розглянути перехід від прийому фуросеміду до буметаміду або торасеміду Призначити АА Комбінувати петльові діуретики та тіазиди Призначити петльові діуретики двічі на добу або натще Розглянути можливість короткочасної в/в інфузії петльових діуретиків
Ниркова недостатність (надмірний рівень сечовини/азоту сечовини і/або креатиніну)	Перевірити наявність гіповолемії/дегідратації Виключити вживання інших нефротоксичних агентів, у тому числі НПЗП і триметоприму Утриматися від застосування АА За паралельного використання петльових та тіазидних діуретиків припинити прийом тіазидів Розглянути можливість зниження дози іАПФ/АРА II Розглянути можливість проведення ультрафільтрації крові

Таблиця 9

Сучасні методи лікування ХСН різних стадій

Медикаментозні та інші методи лікування	Стадія ХСН за класифікацією Стражеска–Василенка			
	I	IIA	IIB	III
ІАПФ (еналаприл, каптоприл, фозиноприл, раміприл, лізіноприл, периндоприл, квадроприл, квінаприл)	++	++	++	++
АРА II (кандесартан, лозартан і валсартан за непереносимості інгібіторів АПФ)	++	++	++	++
БАБ (карведилол, бісопролол, метопрололу сукцинат, небіволол)	+	++	++	++
АА (спіронолактон)	—	+	++	++
Діуретики (при набряковому синдромі)		+	++	++
Серцеві глікозиди (дигоксин) (при ФП та синусовому ритмі з ФВ<30%)	+	+	+	+
Антикоагулянти (переважно варфарин) (при ФП, тромбах у порожнинах серця, за наявності штучних клапанів серця)	++	++	++	++
Статини (при ХСН ішемічного походження)	++	++	++	++
Імплантація кардіовертера-дефібрилятора (після зупинки серця, реанімації, при ФВ <35%, зловласних шлуночкових аритміях)	+	+	++	++
Ресинхронізація (трёхкамерна стимуляція серця) (при ФВ<35% та QRS>120 мс)			+	+
Хірургічні методи лікування (трансплантація серця, штучний ЛШ, зовнішній каркас)			+	+

Примітки: + – лікування показане; ++ – лікування особливо необхідне.

нон) або периферичний венодилатор натрію нітропру-
сид чи нітрогліцерин. Фонову терапію БАБ, як правило,
продовжують.

Особливості лікування пацієнтів похилого віку із ХСН

- 1) призначення іАПФ або АРА II;
- 2) хворі похилого віку добре переносять БАБ;

Таблиця 10
Комбіноване лікування за різних стадій рефрактерної ХСН

Комбінація препаратів	Стадія ХСН за класифікацією Стражеска–Василенка			
	I	IIA	IIB	III
ІАПФ+діуретики		+	++	++
АРА+діуретики		+	++	++
ІАПФ+БАБ	+	+	++	++
АРА+БАБ	+	+	++	++
ІАПФ+БАБ+АА		+	++	++
АРА+БАБ+АА		+	++	++
ІАПФ+БАБ+АА+діуретик		+	++	++
АРА+БАБ+АА+діуретик		+	++	++

Примітки: + лікування показане; ++ лікування вкрай необхідне.

3) використання тiazидних діуретиків часто буває неефективним у зв'язку зі зниженою швидкістю клубочкової фільтрації;

4) у хворих похилого віку із ХСН існує підвищений ризик розвитку побічних ефектів дигоксину; у разі підвищеного рівня креатиніну в крові рекомендується починати терапію з призначення дигоксину в низьких дозах;

5) використання венозних (нітрати) та артеріальних (гідралазин) вазодилаторів, а також комбіноване їх застосування має бути обережним, оскільки може виникнути артеріальна гіпотензія.

Результати РКД з доказової медицини свідчать, що за резистентної форми ХСН інколи використовують фуросемід у дуже високих дозах (перорально до 2 г/добу і більше). За наявності резистентного набрякового синдрому необхідно переходити на внутрішньовенне введення лазиксу до 1 г (навіть 4 г) на добу, торасеміду до 200 мг/добу, додатково слід призначити гідрохлоротіазид, спіронолактон та інфузію допаміну (збільшує нирковий кровотік та відновлює чутливість нирок до діуретиків), а також провести ізольовану ультрафільтрацію крові.

• У дослідженні RALTS, на фоні додаткового призначення хворим з важкою СН спіронолактону в дозі 25 мг/добу спостерігалось зниження смертності на 30%. Спіронолактон діє через альдостеронові рецептори в міокарді, попереджує чи знижує ступінь інтерстиціального фіброзу міокарда, покращує діастолічну функцію ЛШ, сприяє відновленню структури та функції судин (зменшує ремоделювання серця та судин).

• Серцевий глікозид дигоксин застосовують при ФП тільки за відсутності ефекту від АРА, ІАПФ чи АРА II і діуретиків, а спіронолактон – при ХСН III–IV ФК. При цьому хворі обов'язково повинні зберігати достатні фізичні навантаження у вигляді ходьби, оскільки симптоми декомпенсації серця значно посилюються у разі детренованості.

• Результати РКД свідчать, що застосування неглікозидних інотропних засобів (мілринон, допамін, ібопамін, пімомедан) разом з ІАПФ і діуретиками призвело до зростання смертності при ХСН на 26–80%, що свідчить про недоцільність застосування стратегії «батога» у разі лівошлуночкової СН.

• У РКД з доказової медицини повідомляється, що при застосуванні ІАПФ і АРА II у хворих із ХСН після ІМ спостерігається суттєве підвищення виживаності на 18–40%, зниження ризику повторного ІМ на 19–25%, що свідчать про обов'язкове їх призначення таким пацієнтам.

• При ХСН продовжують тривалість життя ІАПФ, АРА II і БАБ, однак найкращий результат досягнуто при застосуванні комбінації ІАПФ із БАБ карведилолом.

• У РКД RALES доведено, що АА спіронолактон при ХСН достовірно покращує прогноз, знижує смертність, зменшує прогресування ХСН і кількість повторних госпіталізацій.

• За даними РКД встановлено, що пролонговані нітрати та ІАПФ або без останніх не покращують прогноз, а частіше, навпаки, призводять до підвищення смертності у порівнянні з показниками у хворих, які приймали ІАПФ без нітратів. Єдиним виключенням із цього правила є хворі на стенокардію, котрим нітрати показані.

• Із метаболічних засобів застосування глюкозо-інсуліново-калієвої суміші (яка забезпечує збільшення надходження глюкози і зменшення – жирних кислот у міокарді) при ІМ сприяло зниженню смертності на 28%. Однак РКД у цьому напрямку не проводили. Поряд з цим при застосуванні L-каротину у хворих із ХСН в РКД не виявлено зниження смертності і частоти госпіталізацій. Багатоцентрові РКД при ХСН із застосуванням триметазидину теж не проводили.

Застосування препаратів ендотеліну-I (бозентан, тезозентан, енразентан) як інгібіторів вазопептидаз (оматрилату) та антагоністів імунозапальної активації не призвело до покращання прогнозу у хворих із ХСН, тому ці препарати виключені із клінічної практики.

• Порівняно ефективність різних діуретиків при ХСН. У РКД TORiC встановлено, що торасемід при ХСН більш сприятливо впливає на прогноз, ніж фуросемід.

• За термінальної стадії ХСН терапія інгібіторами ІАПФ і БАБ теж є ефективною у хворих із серцевою декомпенсацією легкого та помірного ступеня важкості. У цих хворих особливо високий ризик розвитку артеріальної гіпотензії та хронічної ниркової недостатності після призначення інгібітора АПФ чи ризик декомпенсації ХСН після застосування БАБ. Тому за резистентної стадії ХСН потрібно обережно призначати ці препарати. ІАПФ і БАБ не слід призначати хворим, у яких систолічний АТ нижче 80 мм рт. ст. чи виявлено ознаки периферичної гіпоперфузії. Крім того, БАБ не показані хворим з вираженим набряковим синдромом. Терапію ІАПФ і БАБ слід розпочинати з дуже низьких доз. Поряд із цим клінічні дослідження із застосуванням лізиноприлу та карведилолу показали, що навіть у низьких дозах ці препарати можуть бути корисними при лікуванні хворих

із резистентною формою ХСН. У літературі є докази, що діуретик спіронолактон збільшує тривалість життя та знижує ризик госпіталізацій у хворих з термінальною стадією ХСН зі збереженою функцією нирок.

• За останні 25 років проведено декілька тривалих проспективних досліджень з вивчення ефективності застосування БАБ при ХСН. Основними з них є дослідження карведилолу в США CIBIS-II (бісопролол) і COPENICUS (карведилол). Усіх їх було припинено, оскільки в усіх випадках відзначено покращання ФК СН, збільшення ФВ, зниження смертності та збільшення виживаності хворих. *За ефективністю БАБ перевищують усі інші препарати, включаючи іАПФ.* БАБ призначають при ХСН II–III ФК, а при IV ФК ще не вирішено, чи потрібно їх застосовувати. БАБ призначають через 2–3 міс після стабілізації стану хворого. Після прийому препаратів цієї групи спостерігають позитивну динаміку, а їхній максимальний ефект виникає через 6–9 міс.

• Існують два захворювання, при яких БАБ рутинно використовують не тільки при хронічній, але також при гострій СН: мітральний стеноз і гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП). Позитивну дію БАБ у цих випадках пояснюють сповільненням ЧСС, збільшенням тривалості діастолі, діастолічного наповнення серця та зменшенням сили скорочення шлуночків, завдяки чому збільшується серцевий викид, зменшується венозний застій крові в легенях та покращується стан хворого.

• Якщо основними клінічними симптомами є задишка під час фізичного навантаження, ортопное та набряк легень, то найефективнішими є іАПФ, венозні дилататори та діуретики (чи їх поєднання). При ХСН ІІА стадії призначають гідрохлоротіазид, ІІБ стадії – фуросемід та інші петльові діуретики у мінімальних дозах. Однак у період активної діуретичної терапії добовий діурез не повинен перевищувати 2–2,5 л/добу, тому що надлишкова діуретична терапія призводить до розвитку рефрактерного набрякового синдрому. У разі надмірної діуретичної терапії позаклітинна рідина не встигає перейти в судинне русло, різко знижується об'єм циркулюючої крові (ОЦК), тому виникає гіповолемія.

• Серцевий глікозид дигоксин, за даними рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження DIG, у хворих із ХСН з ФВ ЛШ більше 45% підвищував смертність та суттєво не впливав на частоту госпіталізацій. Тільки у чоловіків з ФВ ЛШ менше 45% дигоксин значно знижував потребу в госпіталізації і не призводив при цьому до підвищення смертності. Однак за даними ретроспективних досліджень встановлено, що у хворих із ХСН у разі приєднання до дигоксину іАПФ чи БАБ не відзначено підвищення смертності. Негативні властивості серцевого глікозиду можуть бути нівельовані цими препаратами. Дигоксин не слід призначати хворим із ХСН зі збереженим синусовим ритмом, проте він показаний тільки пацієнтам із ФП. В іншому дослідженні з доказової медицини – DIU (1997) доведено, що у разі застосування дигоксину в комбінації з іАПФ і діуретиками при ХСН серцева смертність не знизилась, але на 12% зменшилось прогресування декомпенсації серця.

Слід зазначити, що АРА II не покращують віддалений прогноз у хворих із ХСН і збереженою ФВ ЛШ. Це підтверджено результатами РКД I-PRESERVE із застосуванням ірбесартрану, CHARM-Preseved – кандесартану та PER-CHF – іАПФ периндоприлу. Отже, питання щодо фармакологічної терапії при ХСН у хворих зі збереженою систолічною функцією ЛШ залишається відкритим.

Особливості лікування ХСН при АГ у людей похилого віку та при ізольованій систолічній АГ полягає в тому, що їм призначають тіазидоподібні або тіазидні діуретики. При цьому небезпечно значно знижувати і без того знижений діастолічний АТ, оскільки частіше можуть виникати ішемія головного мозку і серця, що спричиняє розвиток інсульту та ІМ.

Схеми лікування ХСН залежно від порушення систолічної та діастолічної функції наведено в алгоритмі 4.

Алгоритм 4.

Диференційоване лікування систолічної та діастолічної ХСН [2]

Крок 1

Лікування систолічної ХСН:

- діуретики петльові, тіазидні, тіазидоподібні та АА;
- іАПФ або АРА II та їх поєднання з діуретиками (при систолічному АТ не нижче 90 мм рт. ст.), серцевий глікозид дигоксин у разі ФП (але він малоефективний при збереженому синусовому ритмі);
- БАБ (метопрололу сукцинат, бісопролол, карведилол, небіволол)

Крок 2

Лікування діастолічної ХСН при окремих захворюваннях

Збереження синусового ритму та зниження ЧСС до 50 за 1 хв, що супроводжується подовженням діастолі:

- при АГ: іАПФ, БАБ, АК верапаміл чи дилтіазем;
- при ішемії міокарда: БАБ, АК верапаміл чи дилтіазем;
- при ГКМП: БАБ та АК верапаміл чи дилтіазем;
- при ознаках ХСН (задишка, набряки): діуретики застосовують обережно в мінімальних дозах (високі дози діуретиків знижують АТ та зменшують серцевий викид);
- серцеві глікозиди протипоказані

Примітка: при діастолічній дисфункції міокарда недостатньо обґрунтоване лікування може бути більш небезпечним, ніж його непроведення.

Фармакотерапія при термінальній стадії ХСН з метою зниження смертності і профілактики розвитку ускладнень:

- іАПФ або АРА II, БАБ, АА.

Контроль симптомів:

- діуретики (петльові та тіазидні);
- серцеві глікозиди (в низьких дозах);
- селективні протиаритмічні препарати.

Симптоматична терапія:

- неглікозидні інотропні засоби (короткочасно).

Проведені РКД з доказової медицини дозволили зробити наступні висновки:

1. Здійснено багато РКД із застосування іАПФ при ХСН. Переконливо доведено, що у разі застосування еналаприлу при ХСН з ФВ ЛШ $<40\%$ із систолічною дисфункцією ЛШ без клінічних проявів СН та після ІМ відзначено суттєве (на 18–40%) підвищення виживаності хворих, зниження ризику повторного ІМ на 19–25%, що свідчить про обов'язкове їх призначення.

2. У РКД встановлено, що при ХСН під впливом АРА II теж знижуються смертність і ризик розвитку ІМ. Доказова медицина рекомендує при ХСН спочатку застосовувати іАПФ, але за протипоказаннях і непереносимості їх – АРА II.

3. Результати РКД свідчать про те, що у хворих із ХСН під впливом БАБ карведилолу, бісопрололу, метопрололу сукцинату і меншою мірою небіволлолу подовжується життя і покращується його якість, достовірно знижуються смертність і ризик розвитку ІМ.

4. У таких пацієнтів тривалість життя найбільше подовжують інгібітори АПФ, АРА II і БАБ, однак найкращий результат у цьому напрямку досягнуто при застосуванні комбінації іАПФ з БАБ карведилолом.

5. При ХСН застосування карведилолу в дозі 50 мг/добу знижує загальну смертність більшою мірою, ніж використання метопрололу тартату в дозі 100 мг/добу (СОМЕТ, 2003). У хворих із застійною СН застосування бісопрололу знижує смертність, а відміна препарату підвищує її, тому їм необхідно продовжувати таку терапію в індивідуально переносимих дозах (CIBIS II, 2003).

6. Серцевий глікозид дигоксин не подовжує життя, не знижує смертність, але зменшує кількість госпіталізацій.

7. У РКД RALES доведено, що АА спіронолактон при ХСН достовірно покращує прогноз, знижує смертність, зменшує прогресування СН і кількість повторних госпіталізацій.

8. У 80-х роках минулого століття для лікування ХСН широко застосовували периферичні вазодилататори (перш за все пролонговані нітрати). У цьому напрямку проведено багато РКД, які переконливо довели, що нітрати на фоні прийому іАПФ або без останніх не покращують прогноз, а здебільшого підвищують смертність у порівнянні з показниками у хворих, які приймали іАПФ без нітратів. Єдиним виключенням із цього правила є хворі на стенокардію, котрим нітрати показані.

9. Проведені РКД із застосуванням неглікозидних інотропних засобів (мілринон, допамін, ібопамін, пімомедан) на фоні прийому іАПФ і діуретиків призвело до зростання смертності при ХСН на 26–80%, що свідчить про недоцільність застосування стратегії «батога» у хворих із некомпенсованою недостатністю ЛШ.

10. Одним із нових методів лікування ХСН є трансплантація в міокард мезенхімальних стовлових клітин з метою покращання скоротливої здатності серця. При ССЗ уже через 1 міс після трансплантації стовлових клітин спостерігається покращання регіонарної перфузії і діастолічної функції ЛШ, якості життя та підвищення толерантності до фізичних навантажень. Цей безпечний метод лікування можна використовувати у пацієнтів, які

чекають на трансплантацію серця, або для підготовки хворих із ХСН до проведення реконструктивної операції на власному серці, а також до заміщення післяінфарктного фіброзного поля життєздатними кардіоміоцитоподібними клітинами [12]. Отже, трансплантація стовлових клітин кісткового мозку в серце є ефективним методом лікування хворих із ХСН.

Які фармакологічні препарати не рекомендується застосовувати при лікуванні хворих із ХСН?

До препаратів, що не рекомендується застосовувати для лікування хворих із ХСН, належать:

1. *НПЗП* (селективні та неселективні і ацетилсаліцилова кислота у дозі 325 мг/добу). Особливо не слід комбінувати НПЗП з іАПФ, АРА II, діуретиками та АА, оскільки клінічна ефективність останніх значно знижується, збільшується затримка рідини в організмі, що спричиняє розвиток набряку легенів. Ацетилсаліцилову кислоту в дозі 75 мг/добу, згідно з даними доказової медицини, теж краще не призначати, оскільки це зумовлює наростання ознак ХСН.

2. *Глюокортикостероїди* зумовлюють затримку натрію в організмі людини, збільшення вираженості набрякового синдрому, підвищення АТ.

3. *Анти аритмічні препарати І класу* суттєво пригнічують скоротливу здатність серця, спричиняють прогресування ХСН і проаритмічний ефект.

4. *АК* (верапаміл, дилтіазем та короткодійні дигідропрідини) теж пригнічують інотропну функцію і зумовлюють наростання ознак декомпенсації серця. Однак амлодипін мало пригнічує скоротливу здатність серця і при ХСН на тлі АГ його застосовувати можна, особливо в комбінації з інгібіторами АПФ або АРА II.

5. *Трициклічні антидепресанти* активують симпатичну нервову систему, спричиняють розвиток аритмій, ФШ та прогресування СН.

Чинники, що погіршують прогноз ХСН:

- Похилий вік.
- Зниження ФВ ЛШ $<25\%$ і кінцевий діастолічний розмір (КДР) >65 мм.
- Рестриктивний тип діастолічної дисфункції, дилатація ЛП і підвищення пульсового АТ.
- Аритмії: ФП, тахікардія; зниження варіабельності серцевого ритму.
- Анемія.
- Ознаки ішемії периферичних артерій.
- Хронічна ниркова недостатність (кліренс креатиніну <60 мл/хв).
- Стійкий, резистентний до лікування набряковий синдром.
- Високий рівень мозкового натрійуретичного гормону, маркерів некрозу міокарда і нейрогуморальної активації (тропоніни, норадреналін, цитокіни, ендотелін-1, уротензин II, кардіотрофін I).
- Асинхронність скорочення ЛШ ($QRS > 130$ мс), блокада лівої ніжки пучка Гіса.
- Депресія.

- Дихання Чейна–Стокса.
- Неадекватне лікування цукрового діабету.

Профілактика ХСН полягає в тривалому застосуванні іАПФ, АРА II, діуретиків, БАБ і серцевих глікозидів при хронічній ФП на фоні активної терапії основного захворювання [1, 8, 11, 13].

Відомо, що у хворих із ХСН приблизно в 50% випадків відзначають РСС. З метою її профілактики доказова медицина рекомендує застосування:

1. БАБ.

2. ІАПФ, АРА II, АА, що приводить до зменшення шлуночкової екстрасистолії та шлуночкової ПТ. Додаткове призначення АА до іАПФ, АРА II і БАБ знижує ризик аритмічних ускладнень та покращує прогноз у хворих із ХСН і дисфункцією ЛШ.

3. Аміодарон при ХСН не знижує ризик РСС, тому його призначати таким пацієнтам не слід, а при ХСН III–IV ФК він може навіть підвищувати ризик смерті внаслідок аритмогенної дії.

4. Застосування імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів має позитивний ефект, знижує ризик РСС, однак це не заміна антиаритмічної терапії, а ефективне доповнення до неї. Оптимальним є поєднання імплантації кардіовертерів-дефібриляторів з терапією БАБ, що ефективніше попереджає РСС.

5. При ХСН БАБ (включаючи соталол у невисоких дозах) разом із блокаторами РААС (іАПФ, АРА II і блокатори альдостерону) залишаються засобами вибору при лікуванні хворих із ХСН для профілактики РСС.

6. У дослідженні WATCH не було виявлено суттєвої різниці між застосуванням варфарину, ацетилсаліцилової кислоти та клопидогреля у хворих із ХСН.

Актуальним питанням є профілактика РСС (ФШ, «пірует»-тахікардії, шлуночкової екстрасистолії III–V градацій за Лауном) за різних стадій ХСН [2, 6] (табл. 11).

Таблиця 11
Профілактика РСС за різних стадій ХСН

Препарати з профілактики РСС	Стадія ХСН за класифікацією Стражеска–Василенка			
	I	IIA	IIB	III
БАБ	+	+	++	++
Аміодарон	+	+		
АА		+	+	+
БАБ+аміодарон	+	+		
ІАПФ	++	++	++	++
АРА II	++	++	++	++

Примітки: + – лікування показане; ++ – лікування особливо необхідно.

Зазначені препарати справляють виражену антифібріляторну, антиаритмічну, нейрогуморальну модулювальну дію, знижуючи ризик РСС (ФШ, «пірует»-тахікардії, шлуночкової екстрасистолії III–IV градацій за Лауном).

Важливе місце у лікуванні і профілактиці ХСН має фізична реабілітація хворих з ХСН I–IV ФК на тлі стабільної декомпенсації, коли немає потреби екстренно застосовувати діуретики та інотропні засоби.

Фізична реабілітація протипоказана при:

- гострому міокардиті;
- стенозі клапанних отворів;
- ціанотичних вроджених вадах;
- порушеннях ритму високої градації;
- нападах стенокардії у пацієнтів з низькою ФВ ЛШ.

Фізична реабілітація має бути контролюваною.

Список літератури

1. Воронков Л.Г. Современные рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности: комментарии в свете доказательной медицины. – К.: Четверта хвиля, 2003. – 67 с.
2. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Доказова внутрішня медицина: таємниці, стандарти діагностики та лікування. – Вінниця: ДП «ДКФ», 2006. – 704 с.
3. Діагностика та лікування хронічної серцевої недостатності. Головні положення рекомендацій Європейського кардіологічного товариства 2005 р. Частина I. П / К.М. Амосова, Л.О. Ткаченко // Серце та судини. – 2006. – № 2. – С. 24–35; 2006. – № 1. – С. 12–19.
4. Доказова медицина та огляд міжнародних консенсусів в лікуванні хвороб органів кровообігу / За ред. В.М. Коваленка. – К., 2003. – 211 с.
5. Кардиология. Национальное руководство / Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1232 с.
6. Мареев В.Ю. Возможно ли успешное предотвращение внезапной смерти у больных с хронической сердечной недостаточностью и дисфункцией левого желудочка. Препараты или аппараты? // Кардиология. – 2004. – № 12. – С. 4–15.
7. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации Европейского общества кардиологов. Часть 1 / Е.Н. Амосова и соавт. // Серце і судини. – 2008. – № 2. – С. 12–23. – Часть 2. – 2008. – № 3. – С. 13–25.
8. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей / Под ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М.: Титтерра, 2005. – 972 с.
9. Руководство по доказательной медицине / Под ред. Ю.Л. Шевченко, И.Н. Денисова, В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 1248 с.
10. Современные подходы к диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (изложение Рекомендаций американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, 2001 г.).
11. Шумаков В.Н., Казаков Э.Н., Онищенко Н.А. и др. Первый опыт применения аутометических мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для восстановления сократительной функции миокарда // Рос. кардиол. журн. – 2003. – № 5. – С. 42–50.

12. Folliant Z, Zirich F., Switzerland. Лікування серцевої недостатності: сучасний стан проблеми // Внутрішня медицина. – 2007. – № 2. – С. 56–68.
13. Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al. Quidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure:

executive summary (update 2005): The task force for the diagnosis and treatment of the European Society of cardiology // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 384–416.

Стандарты лечения хронической сердечной недостаточности на основании результатов доказательной медицины

В.И. Денисюк, Е.В. Денисюк

РЕЗЮМЕ. Хроническая сердечная недостаточность очень часто осложняет течение сердечно-сосудистых заболеваний. На основании результатов доказательной медицины подробно рассмотрены вопросы лечения больных с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, лечение, доказательная медицина.

Treatment standards for congestive heart failure based on the evidential medicine data

V.I. Denisyuk, E.V. Denisyuk

SUMMARY. Congestive heart failure not infrequently complicates cardiovascular diseases. Based on the evidential medicine data the authors have given an in-depth consideration of the issues of treatment of patients with congestive heart failure.

Key words: congestive heart failure, treatment, evidential medicine.

Адреса для листування:

Віталій Іванович Денисюк
21030, Вінниця, вул. Юності, 81, кв. 6

НОВИНИ

Низкодозовая комбинация фенофибратов и росиглитазона предотвращает прогрессирование экспериментальной нефропатии, индуцированной сахарным диабетом (СД)

В экспериментальном исследовании крысам вводили стрептозотоцин для индуцирования экспериментального СД. Однократное введение этого вещества индуцировало развитие СД, сопровождалось нарушением липидного профиля и вызывало развитие нефропатии через 8 нед. Введение фенофибратов в низкой дозе (30 мг/кг в день) приводило к нормализации липидного профиля, в то время как низкие дозы росиглитазона не приводили к улучшению липидного профи-

ля. Низкодозовая комбинация фенофибратов и росиглитазона оказалась более эффективна в отношении замедления прогрессирования нефропатии, индуцированной СД.

Eur. J. Pharmacol. 2010 Jun 25;636 (1-3):137-44

Слепых людей с диабетом возможно станет меньше

В недавно опубликованном анализе восемнадцати крупных международных исследований было продемонстрировано достоверное снижение слепоты при сахарном диабете на фоне приема фибратов.

В результате проведенного обследования 45 000 пациентов было продемонстрировано не только сниже-

ние сердечно-сосудистых событий при лечении фибратами, но и значительное снижение прогрессирования ретинопатии, которая является ведущей причиной слепоты у людей с сахарным диабетом.

По словам исследователей, использование фибратов, наряду со снижением риска сердечно-сосудистых событий и ретинопатии, дополнительно снижает повреждение сосудов почек при диабете, уменьшая альбуминурию.

Эти данные были получены в основном при исследовании фенофибрата, который в настоящее время является одним из широко используемых фибратов в медицине.

Lipid/Metabolic; Mar 14, 2010

УДК 612.172.018

В.А. Визир, А.Е. Березин*Запорожский государственный медицинский университет*

Остеопонтин как новый биологический маркер кардиоваскулярного ремоделирования

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматривается биологическая роль основных регуляторов активности матриксных металлопротеиназ. Обсуждается значение остеопонтина как модулятора структурно-функциональной организации внеклеточного матрикса и возможного маркера кардиоваскулярного ремоделирования.

Ключевые слова:

матриксные металлопротеиназы, внеклеточный матрикс, кардиоваскулярное ремоделирование, остеопонтин.

К настоящему времени установлено, что структурно-функциональная организация внеклеточного матрикса не только в значительной мере определяет характер пространственной кардиоваскулярной цитоархитектоники, но также обеспечивает и регулирует межклеточное взаимодействие [42]. В физиологическом смысле это означает, что своеобразие процессов ремоделирования сердца и сосудов является в равной мере атрибутом клеточных и внеклеточных регуляторных процессов [36]. Описано достаточно большое количество молекулярных индукторов (ангиотензин II, катехоламины, субъединица р38 MAP-киназы, фактор-2 пролиферации миоцитов), регуляторов (фактор каппа-бета, трансформирующий фактор роста бета1, протеинкиназа-С, янускиназа-1, интегрин $\alpha 2\beta 1$, инсулиноподобный фактор роста-1) и сигнальных систем (кардиотропонин-1, PPR γ -рецепторы), детерминирующих процессы кардиоваскулярного ремоделирования [15, 25, 37, 43]. Тем не менее клеточная и/или внутриклеточная экспрессия, а также уровень презентации специфических рецепторов к вышеуказанным молекулам зачастую регулируется более тонкими механизмами [23, 45]. Поэтому на протяжении нескольких десятилетий продолжает повышаться интерес к матриксным металлопротеиназам (ММП) клеточным ферментативным продуцентам, вовлекающим внеклеточный матрикс в процессы структурно-функционального ремоделирования, чаще всего путем деградации цепей коллагена [4, 39, 56]. Уже идентифицировано более тридцати представителей этого обширного семейства, однако для большинства из них до сих пор четко не определена их физиологическая роль. Установлено, что последняя может зависеть не только от вида ткани, но и определяться

уровнем локальной экспрессии конституциональной и индуцибельной форм этих энзимов. Филогенетически активность конституциональных форм ММП наиболее высока в течение всего периода эмбриогенеза, а затем после рождения ребенка прогрессивно снижается и остается достаточно низкой на протяжении всей жизни. Экспрессия индуцибельных ММП ассоциируется чаще всего с опухолевым ростом, травмами, различными воспалительными процессами, требующими модификации внеклеточного матрикса, биологическая роль которого сводится к обеспечению локализации участка поражения [4]. ММП модулируют деградацию компонентов внеклеточного матрикса посредством связывания со специфическими рецепторами, экспрессия которых, в свою очередь, опосредуется уровнем ряда провоспалительных цитокинов, нейропептидов, интегринов, факторов роста и индукторов апоптоза [4, 52, 56, 64]. В экспериментальных условиях было показано, что фенотипические проявления нарушения обмена внеклеточного коллагена чаще всего определяются не столько собственно первичным дефицитом или избытком ММП, сколько экспрессией таких регуляторов активности (РА) ММП, как остеопонтин (ОП), тенасцин-С, тенасцин-Х, остеонектин, тромбоспондин-1 и тромбоспондин-2 [2, 5, 7, 19, 40]. В этой связи большой интерес представляет изучение биологической роли РА-ММП в процессах кардиоваскулярного ремоделирования, особенно ассоциированного с атеротромботическими событиями, в том числе инфарктом миокарда, а также сахарным диабетом, кардиомиопатией и миокардитом [4, 8]. Настоящий обзор посвящен обсуждению значения остеопонтина как нового маркера кардиоваскулярного ремоделирования.

Биологическая роль остеопонтина

Остеопонтин (ОП), так же как и остеонектин, является гликопротеидом, относящимся к классу матриксно-клеточных белков [8]. Его биологическое значение подвергалось наиболее активному изучению из всех представителей класса РА-ММП. ОП широко представлен в эмбриональных тканях, а также в постнатальный период обнаруживается в достаточно низких концентрациях в почках, костной и эпителиальной тканях [13, 17, 59]. Дефицит ОП сопровождается выраженной дезорганизацией внеклеточного матрикса и ассоциирован с нарушением синтеза коллагена I типа [34]. К настоящему времени описан полиморфизм гена ОП, клиническое значение которого неясно [51]. Напротив, полиморфизм промотора ОП ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медия [11].

ОП является многофункциональным протеином, который участвует не только в процессах реконструкции костной ткани, но и занимает важное место в продукции цитокинов, регулировании клеточной миграции, адгезии и дифференциации различных клеток [8], в том числе макрофагов, эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток, лимфоцитов и фибробластов, а также проявляет про- и противовоспалительные качества [1, 9, 13, 41, 46–48]. Так, в ряде исследований было показано, что ОП способен связываться с интегринами $\alpha\upsilon\beta 1$, $\alpha\upsilon\beta 3$ и $\alpha\upsilon\beta 5$, а также активировать миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток путем привлечения ряда цитокинов (ИЛ-2; хемоаттрактантный моноцитарный протеин) и факторов роста (трансформирующий фактор роста β , эпидермальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста) по механизму up-regulation [10, 35, 38, 45, 68]. Кроме того, установлена ассоциация между содержанием ОП с одной стороны и жесткостью сосудистой стенки и кальцификацией атеромы с другой [28, 63]. По данным исследователей [29], содержание ОП позитивно коррелирует с экспрессией мРНК циклооксигеназы-2 и провоспалительными цитокинами. Таким образом, ОП может играть ключевую аутокринную роль в регулировании процессов клеточной миграции [27].

Остеопонтин и кардиальное ремоделирование

Концентрация ОП существенно возрастает при опухолевом росте, метастазировании, атеросклерозе, инфаркте миокарда, инсульте, а также при восстановлении интимы после сосудистых реконструкций, при сердечной недостаточности [12, 14, 18, 60, 61, 66], гипоксии, сахарном диабете и курении [3, 29], кардиомиопатии, наследственных мышечных дистрофиях, в том числе дистрофии Дюшена [62], а также при ожирении [21]. Причем до конца неясно, реализуется ли эффект ОП в отношении внеклеточного матрикса посредством вовлечения ММП или косвенным образом через ингибирование протеинкиназы-С и интерлейкина- 1β [67]. Интересно, что содержание ОП хорошо коррелирует с риском артериальной окклюзии и тромбоза, а также с выраженностью кальцификации атеромы [58].

Уникальностью ОП является отсутствие его экспрессии в миокарде в постнатальный период [8]. В экспериментальных условиях было показано, что восстановление его продукции возможно только как ответ на повреждение или митотическую стимуляцию [22]. В модели ИМ было установлено, что ОП накапливается практически исключительно в интерстициальной ткани после ее клеточной инфильтрации, достигая максимальных концентраций ко 2–3-м суткам постинфарктного периода [49]. Кроме того, ОП экспрессируется в гипертрофированном миокарде и локализуется преимущественно вокруг миофибробластов соединительной ткани [44, 53]. Q. Yu, R. Vazquez, E.V. Khojini, C. Patel et al. [69] показали, что стимуляция Th1-лимфоцитов ИЛ-18 через toll-like-рецепторы приводит к повышению экспрессии ОП, что ассоциируется с внеклеточным накоплением фибриллярного коллагена и манифестацией диастолической дисфункции. Получены данные о существовании тесной связи между экспрессией ОП, содержанием ММП-2 и ММП-9, с одной стороны, и тяжестью постинфарктной дилатации и систолической дисфункции левого желудочка – с другой [31]. Авторы полагают, что ОП является связующим звеном между провоспалительной активацией и нарушением релаксационной способности миокарда, играющей важную роль в формировании и прогрессировании сердечной недостаточности. Кроме того, установлено, что ОП экспрессируется в миокарде пациентов с ишемической, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатией, причем основным источником его продукции являются кардиомиоциты, а интенсивность синтеза ОП не коррелирует с выраженностью клеточной инфильтрации интерстиция [22]. В экспериментальных условиях [30] установлено, что плазменное содержание ОП, ММП-2 и тканевого ингибитора металлопротеиназы хорошо коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности. Аналогичные результаты были получены и в клинических условиях. Так, по данным исследователей [12], циркулирующий ОП идентифицируется в плазме крови больных с СН в концентрациях, тесно ассоциирующихся с тяжестью клинической картины заболевания и выраженностью цитокиновой активации. Установлено, что CD4+ Т-лимфоциты способны экспрессировать на своей поверхности ОП пропорционально тяжести и функциональному классу СН по NYHA [55]. Более того, содержание в плазме крови CD4+ Т-лимфоцитов, экспрессирующих ОП, негативно коррелирует с величиной фракции выброса левого желудочка и позитивно – с плазменной концентрацией мозгового натрийуретического пептида – известного маркера неблагоприятного прогноза.

Предполагается, что ОП наряду с другими РА-ММП, фактором роста и нейрогормонами может принимать участие в патогенезе кардиомиопатии Такотсубо [26]. Кроме того, установлено, что экспрессия мРНК ОП может быть редуцирована в результате использования антагониста ангиотензиновых рецепторов 2-го типа кандесартана [24]. Аналогичные данные получены и для ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов альдостерона [71]. Предполагают, что ангиотензин II способен реализовывать свои митотические и пролиферативные качества посредством

активации мРНК ОП. Необходимо отметить, что в ряде исследований показана патогенетическая роль ОП в формировании и прогрессировании дегенеративных процессов в клапанно-хордальном аппарате, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста [33].

Участие остеопонтина в регулировании процессов васкулярного ремоделирования

Кроме кардиального ремоделирования ОП принимает активное участие в атерогенезе, в частности, обеспечивая кальфикацию атеромы и стабильность покрышки в плечевой области [54]. Вместе с тем негативная роль ОП в кальцификации меди была описана и у пациентов с терминальной почечной дисфункцией, находящихся на гемодиализе [65]. В экспериментальных условиях [50] показано, что содержание ОП в интима и меди артерий подвергается up-regulation после воздействия альдостерона и ангиотензина II. Авторы исследования полагают, что ОП обуславливает пролиферацию гладкомышечных клеток и деградацию эластической мембраны меди артерий, что рассматривается как одна из начальных стадий васкулярного ремоделирования. Получены данные о непосредственном участии ОП в гипертрофии меди артериол клубочка почек и сосудов петли Генле, а также пролиферации и выселении мезангиоцитов, что ассоциируется с прогрессированием канальцевой дисфункции и нефроангиосклерозом у пациентов с хроническим заболеванием почек [16, 32, 70]. Существуют попытки рассматривать ОП как один из центральных элементов возникновения и прогрессирования пролиферативной ретинопатии при сахарном диабете [6]. По данным некоторых авторов [20], содержание ОП позитивно коррелирует с риском возникновения аневризм абдоминального отдела аорты. В целом, по мнению многих исследователей ОП, представляется как один из наиболее «весомых кандидатов» на роль маркера патологического кардиоваскулярного ремоделирования [57, 70].

В заключение необходимо отметить, что, по мнению большинства исследователей, именно ОП может рассматриваться как наиболее перспективная мишень для последующего лабораторного мониторингирования в целях оценки избыточности кардиоваскулярного ремоделирования и его клинической прогностической ценности. Полагают, что благодаря наличию циркулирующей составляющей в плазме крови, относительно короткой молекуле, имеющейся однозначности в интерпретации полученных данных, а также наличию доказательств существования ассоциации между плазменным содержанием ОП и рисками неблагоприятных исходов у пациентов с ИМ, сердечной недостаточностью, дилатационной кардиомиопатией и в ряде случаев с миокардитами, детекцию ОП можно использовать как скрининговый метод оценки тяжести кардиоваскулярного ремоделирования.

Список литературы

1. Ashkar S., Weber G.F., Panoutsakopoulou V. et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* 2000; 287: 860-864.
2. Basu A., Kligman L.H., Samulewicz S.J., Howe C.C. Impaired wound healing in mice deficient in a matricellular protein SPARC (osteonectin BM-40). *BMC Cell. Biol.* 2001; 2:15.
3. Bellocvici M., Ketelslegers J.M., Colson A. et al. Smoking is associated with increased levels of osteopontin in type 2 diabetic patients: preliminary results. *Diabetes & Metabolism*, 2006; 32 (5): 485-486.
4. Bornstein P., Sage E.H. Matricellular proteins: extracellular modulators of cell function. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 2002; 14: 608-616.
5. Bradshaw A.D., Reed M.J., Sage E.H. SPARC-null mice exhibit accelerated cutaneous wound closure. *J. Histochem. Cytochem.*, 2002; 50: 1-10.
6. Chidlow G., Wood J.P., Manavis J. et al. Expression of osteopontin in the rat retina: effects of excitotoxic and ischemic injuries. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2008; 49(2):762-771.
7. Chiquet-Ehrismann R., Chiquet M. Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress. *J. Pathol.* 2003; 200: 488-499.
8. Cho H.J., Cho H.J., Kim H.S. Osteopontin: a multifunctional protein at the crossroads of inflammation, atherosclerosis, and vascular calcification. *Curr Atheroscler Rep.*, 2009; 11(3):206-213.
9. Crawford H.C., Matrisian L.M., Liaw L. Distinct roles of osteopontin in host defense activity and tumor survival during squamous cell carcinoma progression in vivo. *Cancer Res.*, 1998; 58: 5206-5215.
10. de Borst M.H., Prakash J., Sandovici M. et al. c-Jun NH2-terminal kinase is crucially involved in renal tubulo-interstitial inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009; 331(3): 896-905.
11. de las Fuentes L., Gu C.C., Mathews S.J. et al. Osteopontin promoter polymorphism is associated with increased carotid intima-media thickness. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2008; 21(8): 954-960.
12. Del Ry S., Maltini M., Poletti R. et al. Osteopontin plasma level are elevated in patients with chronic heart failure in relation to clinical severity and cytokine expression. *Eur. J. Heart Failure (suppl.1)*, 2004; 3: 23.
13. Denhardt D.T., Noda M., O'Regan A.W. et al. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J. Clin. Invest.*, 2001; 107: 1055-1061.
14. Ellison J.A., Velier J.J., Spera P. et al. Osteopontin and its integrin receptor alpha(v)beta3 are upregulated during formation of the glial scar after focal stroke. *Stroke*, 1998; 29: 1698-1706.
15. Ellmers L.J., Scott N.J.A., Medicherla S. et al. Transforming Growth Factor- β Blockade Down-Regulates the Renin-Angiotensin System and Modifies Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction. *Endocrinology*, 2008; 149(11): 5828-5834.
16. Gauer S., Hauser I.A., Obermüller N. et al. Synergistic induction of osteopontin by aldosterone and inflammatory cytokines in mesangial cells. *J. Cell. Biochem.*, 2008; 103(2): 615-623.

17. Giachelli C.M., Schwartz S.M., Liaw L. Molecular and cellular biology of osteopontin. *Trends Cardiovasc. Med.*, 1995; 5: 88-95.
18. Giachelli C.M., Bae N., Almeida M. et al. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest.*, 1993; 92: 1686-1696.
19. Giachelli C.M., Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix. Biol* 2000; 19: 615-22.
20. Golledge J., Muller J., Shephard N. et al. Association between osteopontin and human abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007; 27(3): 655-660.
21. Gómez-Ambrosi J., Catalán V., Ramírez B. et al. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007; 92(9):3719-3727.
22. Graf K., Do Y.S., Ashizawa N. et al. Myocardial osteopontin expression is associated with left ventricular hypertrophy. *Circulation.*, 1997; 96:3063-3071.
23. Guilherme A., Torres K., Czech M.P. Cross-talk between insulin receptor and integrin $\alpha 5 \beta 1$ signaling pathways. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273(36):22899-22903
24. Hatanaka Y., Umekawa T., Iguchi M., Kurita T. Evaluation of the crystal inhibitory effect of angiotensin II type I receptor blocker in ethylene glycol treated rat kidney. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.*, 2005; 96(4):487-494.
25. Huang Z., Taylor L., Liu B. et al. Modulation by bradykinin of angiotensin type 1 receptor-evoked RhoA activation of connective tissue growth factor expression in human lung fibroblasts. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2006; 290(6): L1291-L1299.
26. Izumi Y., Okatani H., Shiota M. et al. Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates. *Hypertens. Res.*, 2009; 32(5):339-346.
27. Jalvy S., Renault M.A., Leen L.L. et al. Desgranges C. Autocrine expression of osteopontin contributes to PDGF-mediated arterial smooth muscle cell migration. *Cardiovasc. Res.*, 2007; 75(4):738-747.
28. Kerr P.G., Guerin A.P. Arterial calcification and stiffness in chronic kidney disease. *CEPP*. 2007; 34 (7): 683-687.
29. Klusonová P., Reháková L., Borchert G. et al. Chronic intermittent hypoxia induces 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in rat heart. *Endocrinology*, 2009; 150(9):4270-4277.
30. Kramer F., Sandner P., Klein M., Krahn T. Plasma concentrations of matrix metalloproteinase-2, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and osteopontin reflect severity of heart failure in DOCA-salt hypertensive rat. *Biomarkers*. 2008; 13(3): 270-281.
31. Krishnamurthy P., Peterson J.T., Subramanian V. et al. Inhibition of matrix metalloproteinases improves left ventricular function in mice lacking osteopontin after myocardial infarction. *Mol. Cell. Biochem.* 2009; 322(1-2): 53-62.
32. Lea W.B., Kwak E.S., Luther J.M. et al. Aldosterone antagonism or synthase inhibition reduces end-organ damage induced by treatment with angiotensin and high salt. *Kidney Int.* 2009; 75(9): 936-944.
33. Lehmann S., Walther T., Kempfert J. et al. Mechanical strain and the aortic valve: influence on fibroblasts, extracellular matrix, and potential stenosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88(5):1476-1483.
34. Liaw L., Birk D.E., Ballas C.B. et al. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (supp1). *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 1468-1478.
35. Liaw L., Skinner M.P., Raines E.W. et al. The adhesive and migratory effects of osteopontin are mediated via distinct cell surface integrins: Role of $\alpha 3 \beta 3$ in smooth muscle migration to osteopontin. *J. Clin. Invest.* 1995; 95(2):713-724.
36. Lips D.J., deWindt L.J., van Kraaij D.J.W., Doevendans P.A. Molecular determinants of myocardial hypertrophy and failure: alternative pathways for beneficial and maladaptive hypertrophy. *Eur. Heart J.*, 2003; 24(10): 883-96.
37. Louis H., Kakou A., Regnault V., Labat C. et al. Role of $\alpha 1 \beta 1$ -integrin in arterial stiffness and angiotensin-induced arterial wall hypertrophy in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293(4): H2597-H2604.
38. Malyankar U.M., Almeida M., Johnson R.J. et al. Osteopontin regulation in cultured rat renal epithelial cells. *Kidney Int.* 1997; 51(6): 1766-1773.
39. Manabe I., Shindo T., Nagai R. Gene Expression in Fibroblasts and Fibrosis: Involvement in Cardiac Hypertrophy. *Circ. Res.*, 2002; 91(12): 1103-1113.
40. Mao J.R., Taylor G., Dean W.B. et al. Tenascin-X deficiency mimics Ehlers-Danlos syndrome in mice through alteration of collagen deposition. *Nat. Genet.* 2002; 30: 421-425.
41. Mazzali M., Kipari T., Ophascharoensuk V. et al. Osteopontin – a molecule for all seasons. *QJM*. 2002; 95: 3-13.
42. Miner E.C. Miller W.L. A Look Between the Cardiomyocytes: The Extracellular Matrix in Heart Failure. *Mayo Clin. Proc.*, 2006; 81(1): 71-76.
43. Murphy-Ullrich J.E. The de-adhesive activity of matricellular proteins: is intermediate cell adhesion an adaptive state? *J. Clin. Invest.* 2001; 107:785-790.
44. Murry C.E., Giachelli C.M., Schwartz S.M., Vracko R. Macrophages express osteopontin during repair of myocardial necrosis. *Am. J. Pathol.* 1994;145:1450-1462.
45. Nagasaki T., Ishimura E., Shioi A. et al. Osteopontin gene expression and protein synthesis in cultured rat mesangial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 233(1):81-85.
46. Nasu K., Ishida T., Setoguchi M. et al. Expression of wild-type and mutated rabbit osteopontin in *Escherichia coli*, and their effects on adhesion and migration of P388D1 cells. *Biochem. J.* 1995; 307(Pt 1): 257-265.
47. Nau G.J., Liaw L., Chupp G.L. et al. Attenuated host resistance against *Mycobacterium bovis* BCG infection in mice lacking osteopontin. *Infect Immun* 1999; 67: 4223-4230.

48. O'Brien E.R., Garvin M.R., Stewart D.K. et al. Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14: 1648-1656.
49. Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E. et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: H1802-810.
50. Sakurabayashi-Kitade S., Aoka Y., Nagashima H. et al. Aldosterone blockade by Spironolactone improves the hypertensive vascular hypertrophy and remodeling in angiotensin II overproducing transgenic mice. *Atherosclerosis.* 2009; 206 (1):54-60.
51. Schmidt-Petersen K., Brand E., Telgmann R. Osteopontin gene variation and cardio/cerebrovascular disease phenotypes. *Atherosclerosis.* 2009; 206(1):209-215.
52. Schnee J.M., Hsueh W.A. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis. *Cardiovasc. Res.* 2000; 46(2):264-268.
53. Singh K., Sirokman G., Communal C. et al. Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure. *Hypertension.* 1999; 33: 663-670.
54. Sinha S., Eddington H., Kalra P.A. Vascular calcification: lessons from scientific models. *J. Ren. Care.* 2009; 35 Suppl 1: 51-56.
55. Soejima H., Irie A., Fukunaga T., Oe Y. et al. Osteopontin expression of circulating T cells and plasma osteopontin levels are increased in relation to severity of heart failure. *Circ. J.* 2007; 71(12):1879-1884.
56. Sussman M.A., McCulloch A., Borg T.K. Dance Band on the Titanic: Biomechanical Signaling in Cardiac Hypertrophy. *Circ. Res.*, 2002; 91(10): 888 -898.
57. Szalay G., Sauter M., Haberland M. et al. Osteopontin: a fibrosis-related marker molecule in cardiac remodeling of enterovirus myocarditis in the susceptible host. *Circ Res.* 2009; 104(7): 851-859.
58. Takahashi F., Kumasaka T., Nagaoka T. et al. Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma. *Pathol. Int.* 2009; 59(10):752-756.
59. Thayer J.M., Giachelli C.M., Mirkes P.E., Schwartz S.M. Expression of osteopontin in the head process late in gastrulation in the rat. *J. Exp. Zool.* 1995; 272: 240-244.
60. Trueblood N.A., Xie Z., Communal C. et al. Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin. *Circ. Res.* 2001; 88:1080-1087.
61. Tuck A.B., O'Malley F.P., Singhal H. et al. Osteopontin and p53 expression are associated with tumor progression in a case of synchronous, bilateral, invasive mammary carcinomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1997; 121: 578-584.
62. Vetrone S.A., Montecino-Rodriguez E., Kudryashova E. et al. Osteopontin promotes fibrosis in dystrophic mouse muscle by modulating immune cell subsets and intramuscular TGF-beta. *J. Clin. Invest.* 2009; 119(6):1583-1594.
63. Wallin R., Wajih N., G. Greenwood T., Sane D.C. Arterial calcification: A review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy. *Med. Res. Rev.* 2001; 21 (4):274-301
64. Wang B.-W., Chang H., Kuan P., Shyu K.-G. Angiotensin II activates myostatin expression in cultured rat neonatal cardiomyocytes via p38 MAP kinase and myocyte enhance factor 2 pathway. *J. Endocrinol.*, 2008; 197(1): 85-93.
65. Wang N., Yang J., Yu X. Radial artery calcification in end-stage renal disease patients is associated with deposition of osteopontin and diminished expression of alpha-smooth muscle actin. *Nephrology (Carlton).* 2008; 13(5): 367-375.
66. Wang Y., Chen B., Shen D., Xue S. Osteopontin protects against cardiac ischemia-reperfusion injury through late preconditioning. *Heart Vessels.* 2009; 24(2):116-123.
67. Xie Z., Singh M., Siwik D.A. et al. Osteopontin inhibits interleukin-1beta-stimulated increases in matrix metalloproteinase activity in adult rat cardiac fibroblasts: role of protein kinase C-zeta. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 48546-48552.
68. Yan Y.P., Lang B.T., Vemuganti R., Dempsey R.J. Persistent migration of neuroblasts from the subventricular zone to the injured striatum mediated by osteopontin following intracerebral hemorrhage. *J. Neurochem.* 2009;109(6):1624-1635.
69. Yu Q., Vazquez R., Khojini E.V. et al. IL-18 induction of osteopontin mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297(1): H76-85.
70. Zahradka P. Novel role for osteopontin in cardiac fibrosis. *Circ Res.* 2008, 102(3):270-272.
71. Zhang Y.L., Zhou S.X., Lei J., Yuan G.Y., Wang J.F. Blockades of angiotensin and aldosterone reduce osteopontin expression and interstitial fibrosis infiltration in rats with myocardial infarction. *Chin. Med. J. (Engl).* 2008; 121 (21): 2192-2196.

Остеопонтин як новий біологічний маркер кардіоваскулярного ремоделювання

В.А. Візир, О.Є. Березін

РЕЗЮМЕ. В огляді розглянуто біологічну роль основних регуляторів активності матриксних металопротеїназ. Обговорено значення остеопонтину як модулятора структурно-функціональної організації позаклітинного матриксу і можливого маркера кардіоваскулярного ремоделювання.

Ключові слова: матриксні металопротеїнази, позаклітинний матрикс, кардіоваскулярне ремоделювання, остеопонтин.

Osteopontin as the new biological marker of cardiovascular remodelling

V.A. Vizir, A.E. Berezin

SUMMARY. This review has been focusing on the biological role of the key regulators of the activity of the matrix metalloproteinases. Discussed has been the significance of osteopontin as the modulator of the structural and functional organization of the extracellular matrix and a possible marker of cardiovascular remodelling.

Key words: *matrix metalloproteinases, extracellular matrix, cardiovascular remodelling, osteopontin.*

Адрес для переписки:

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

НОВИНИ

У страдающих мигренью вдвое выше риск ишемического инсульта

Проведенный недавно анализ 21 исследования подтвердил, что у лиц, страдающих мигренью, вдвое выше риск ишемического инсульта, чем у здоровых людей.

Эксперты не могут в точности установить причину такой связи, кроме того неясно, вызывает ли ишемические инсульты собственно мигрень. Однако, по мнению руководителя исследовательской группы д-ра Saman Nazarian из медицинской школы при Университете Джона Хопкинса, в основе обоих заболеваний – мигрени и ишемического инсульта – может лежать общий патологический процесс. Поэтому, главное для больных мигренью – тщательно следить за изменяемыми факторами риска инсульта, которые у них могут быть, отмечает д-р Nazarian. К таковым в первую очередь относятся артериальная гипертензия, курение и сахарный диабет.

«Таким больным мы решительно рекомендуем отказаться от курения и отслеживать свое артериальное давление; в случае же, если оно повышено, обратиться к врачу в целях его снижения до нормы», говорит он. В то же время специалисты подчеркивают, что речь идет об относительном риске инсульта, абсолютный же риск этого состояния для каждого отдельного больного мигренью остается низким. Так, в одном из исследований инсульт имел место у 2% из 6100 взрослых больных мигренью и у 1,2% из 5243 участников, не страдающих мигренью.

Настоящий анализ учитывал данные 21 исследования, в котором участвовали 622 000 взрослых человек с мигренью и без. В большинстве исследований во внимание принимался ряд факторов, которые могли бы объяснить связь между мигренью и ишемическим инсультом, в частности, возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, избыточная масса тела. Но даже после исключения этих факторов мигрень давала

повышение риска развития ишемического инсульта в 2 раза.

Причины собственно мигрени также до конца не определены. Известно, однако, что боль вызывается сужением, а затем расширением сосудов головного мозга. По одной из теорий, мигрень обусловлена неправильным функционированием сосудов по всему организму, и в этом случае становится понятным повышение риска развития инсульта и, как показали некоторые исследования, инфаркта миокарда.

Неясно также, поможет ли лечение и профилактика мигрени снизить риск ишемического инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). С одной стороны, препараты для профилактики приступов мигрени могут теоретически снижать риск ССЗ, с другой – обезболивающие средства из группы противовоспалительных связаны с повышенным риском ССЗ, а препараты от мигрени способствуют сужению сосудов всего организма.

American Journal of Medicine

УДК 616.12-073.97-07-08

В.Є. Кондратюк, Л.М. Єна

Державна установа «Інститут геронтології АМН України», Київ

Електрична негомогенність міокарда: механізми формування, діагностика та шляхи корекції (частина II)

РЕЗЮМЕ

Частину II огляду літератури присвячено дослідженню особливостей ЕКГ ВП, частоти виявлення ранніх і пізніх потенціалів передсердь і шлуночків у пацієнтів з гіпертонічною хворобою без/із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова:

електрокардіографія високого підсилення, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, діагностика, корекція.

Одним з головних завдань сучасної кардіології є профілактика розвитку життєво небезпечних серцевих аритмій. Для вирішення цієї проблеми застосовують комплекс клініко-анамнестичних даних, а також інструментальних досліджень, що включають визначення варіабельності серцевого ритму, холтеровське моніторування ЕКГ, доплерокардіографію, визначення дисперсій інтервалу $Q-T$, зубців QRS і P , альтерації зубця T , навантажувальні тести. Використовують інвазивний метод – електрофізіологічне дослідження, серед яких меншою мірою вивчено ранні та пізні потенціали передсердь (відповідно РПП і ППП), ранні та пізні потенціали шлуночків (відповідно РПШ і ППШ). Фібриляцію передсердь (ФП) вважають одним з найпоширеніших порушень ритму серця, частота якої підвищується з віком та за наявності серцево-судинної патології, зокрема, гіпертонічної хвороби (ГХ) та ішемічної хвороби серця (ІХС). Дослідження діагностичних можливостей передсердної електрокардіографії високого підсилення (ЕКГ ВП) показали правомірність використання її для оцінки мікроелектричної активності передсердь. З'ясовано, що у пацієнтів з пароксизмальною миготливою аритмією (ПМА) реєструють ППП. З метою оцінки ролі ЕКГ ВП щодо прогнозування розвитку ПМА у пацієнтів з ІХС і супутньою ГХ обстежено 203 хворих і 96 здорових осіб літнього віку. Так, методика спектрально-часового картування ЕКГ ВП дозволила прогнозувати розвиток ПМА в осіб з даними захворюваннями з чутливістю 75% і специфічністю 71%. Слід підкреслити, що найбільш інформативними параметрами були фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), величини лівого передсердя (ЛП) і правого передсердя (ПП) [13].

На сьогодні більшість дослідників вважають, що тільки тривалість фільтрованої хвилі P (DFiP) слугує неінва-

зивним маркером, який характеризує міжпередсердне проведення та застосовується як предиктор ПМА чи трансформації її в хронічну форму [30, 31]. В той же час результати низки досліджень довели, що DFiP не є тим показником, що дозволяє ідентифікувати хворих з ПМА за наявності артеріальної гіпертензії (АГ) чи після хірургічного втручання на серці [23, 29].

У хворих з ПМА більші значення DFiP порівняно з аналогічним показником у пацієнтів з ГХ і супутнім цукровим діабетом (ЦД), а також здоровими особами (138 ± 12 проти 125 ± 9 і 117 ± 8 мс; $p=0,001$ і $p=0,01$ відповідно). Поряд з цим у хворих з МА порівняно зі здоровими особами вірогідно більші діаметр ЛП, його площа і об'єм. При цьому не виявлено достовірних розбіжностей у значеннях даних параметрів між хворими з миготливою аритмією (МА) і пацієнтами з ГХ і ЦД 2-го типу. Порушення релаксації ЛШ реєстрували частіше у пацієнтів з ГХ і ЦД порівняно з хворими з МА (50 проти 42%). Отже, порушення електричної гомогенності міокарда передсердь у пацієнтів групи ГХ із супутнім ЦД пов'язане з підвищеним тиском у ЛП і порушеною діастолічною функцією ЛШ (ДФ ЛШ), у пацієнтів із МА – зі збільшенням діастолічного розміру ЛП і порушеною релаксацією ЛШ, але більшою мірою, ніж у попередній групі [40].

За даними деяких авторів, частота таких ускладнень ГХ, як шлуночкова тахікардія (ШТ) та раптова аритмогенна смерть, складає 16 і 5% відповідно [7]. ППШ вважають незалежними чинниками ризику раптової серцевої смерті і загальної летальності внаслідок серцево-судинних захворювань [28, 33]. Частота реєстрації ППШ у пацієнтів з АГ варіює від 2 до 40% [4, 8, 11]. Так, за результатами обстеження 110 хворих з АГ (58 чоловіків і 52 жінок) віком 23–73 роки ППШ виявлено у 34,5%, при цьому

у чоловіків частіше, ніж у жінок (відповідно 39,6 проти 28,8%). Вірогідно частіше реєстрували ПППШ у хворих з порушеним добовим ритмом артеріального тиску (АТ) – у пацієнтів з добовим ритмом *over-dipper* (47,7%), а також *dipper* за систолічним АТ і *over-dipper* за діастолічним АТ (обидва 50%). Не встановлено залежності частоти виявлення ПППШ від ступеня АГ. ПППШ частіше (49,3%) реєстрували у хворих з ексцентричним типом гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) [1].

У подібному за методами дослідженні виявлено, що серед хворих середнього віку з АГ без ознак ІХС ПППШ виявляли частіше у пацієнтів із наявністю ГЛШ, особливо з ексцентричним типом, ніж у хворих без неї (відповідно 9,1 проти 5,6%), при цьому не було встановлено зв'язку між показниками систоло-діастолічної функції ЛШ і параметрами шлуночкової ЕКГ ВП, а також частотою реєстрації ПППШ. На відміну від цього, у даних пацієнтів виявлення ПППШ асоціювалося зі зниженням активності парасимпатичної нервової системи [41].

У пацієнтів з ГХ ПППШ частіше реєстрували за наявності ГЛШ порівняно з її відсутністю (відповідно 20,9 проти 6,5%; $p < 0,05$). Поряд з цим частота потенційно злоякісної шлуночкової аритмії (Iva–IVb Lown class) була достовірно вищою у хворих із ПППШ порівняно з такою у пацієнтів без ПППШ (відповідно 16,2 проти 8,7%; $p < 0,05$) [17].

У іншій роботі обстежено 4 групи осіб: пацієнтів з ГХ із наявністю і відсутністю шлуночкових екстрасистол, а також нормотензивних хворих із шлуночковими порушеннями ритму та без таких, у яких як значення параметрів ЕКГ ВП, так і частота реєстрації ПППШ вірогідно не відрізнялися [27].

Обстежено 297 пацієнтів віком 60–83 роки з ГХ II стадії, при цьому ПППШ виявлено у 40,2% хворих, переважно з ексцентричною формою ГЛШ (53,6%) [12].

Меншу частоту реєстрації ПППШ (15,5%) визначено за даними обстеження 71 хворого середнього віку з АГ. Встановлено, що середній вік пацієнтів із ПППШ був більшим, ніж осіб без ПППШ (56 ± 2 проти 48 ± 1 рік). Вірогідної різниці в частоті виявлення ПППШ між хворими на АГ чоловічої та жіночої статі не виявлено (17 проти 13%). Прогностична значущість ПППШ щодо виявлення спонтанної ШТ була такою: чутливість, позитивна прогностична цінність, специфічність, негативна прогностична цінність – 50, 27, 88 і 95% відповідно. В обстежених ПППШ асоціювалися з більшою частотою, порівняно з хворими без ПППШ, реєстрацією шлуночкової екстрасистолії (55 проти 18%) і спонтанної ШТ (27 проти 5%), а також з більшою низькою ФВ ЛШ, при цьому ступінь порушення ДФ ЛШ був зіставним [10].

В іншому дослідженні встановлено, що при ГХ ПППШ рідше реєструють у хворих без ГЛШ (5%), при цьому проміжне положення займали пацієнти з концентричною ГЛШ (13%) і найчастіше (48%) виявляли при асиметричній ГЛШ [25].

При обстеженні 63 чоловіків з ГХ ПППШ виявили лише в 6,3% випадків, при цьому наявність електричної негомogeneity шлуночків корелювала з розміром міжшлуночкової перегородки, значенням маси міокарда ЛШ (ММ ЛШ) і ступенем асиметрії ГЛШ [8].

У свою чергу інші дослідники показали, що у хворих на АГ (середній вік – $51,4 \pm 10,7$ року) зі збільшенням віку не відзначено зростання частоти ППП і ПППШ, але у чоловіків, порівняно з жінками, вірогідно частіше (на 22,8%) реєстрували ППП тільки за II стадії хвороби [3].

До сьогодні не існує єдиної думки щодо якості та доцільності визначення ММ ЛШ за допомогою методу ЕКГ ВП. Так, якщо одні вчені вважають цей метод більш інформативним за стандартну ЕКГ щодо виявлення ГЛШ [36], то інші говорять про відсутність переваги ЕКГ ВП над ЕКГ [21]. В іншій роботі на підставі аналізу ЕКГ ВП і ехокардіографії (ехоКГ) у 100 пацієнтів з ГХ для діагностики ГЛШ використано значення часового параметра шлуночкової ЕКГ ВП – тривалість фільтрованого комплексу *QRS* (*DFQRS*) і при цьому встановлено статеві розбіжності. Так, за показника *DFQRS* 114 мс у чоловіків і 107 мс у жінок чутливість і специфічність для діагностики ГЛШ складала 12 і 99% відповідно. При *DFQRS*, що перевищує 111 мс для обох статей, чутливість і специфічність складала 15 і 95% відповідно [22].

Доведено, що ЕКГ ВП можна використовувати для ранньої діагностики ГЛШ у хворих з м'якою та помірною АГ з нормальними показниками ЕКГ і ехоКГ [20].

За результати обстеження у 133 хворих з м'якою та помірною АГ частота реєстрації ПППШ і ППП складала відповідно у середньому віці 39 і 17%, у літньому – 33 і 25%, при цьому найбільш несприятливим з погляду формування електричної негомogeneity виявився ексцентричний тип ГЛШ [4].

Показано, що більш тривалий перебіг і більш тяжка форма ГХ асоціюються з більш вираженими порушеннями передсердної ЕКГ ВП. У пацієнтів негроїдної раси з ГХ, порівняно з хворими з білим кольором шкіри, частіше виявляли ППП. Отже, існують етнічні особливості порушення електричної гомogeneity серця [24].

Доведено, що передсердна ЕКГ ВП є більш точним методом для ідентифікації пацієнтів з пароксизмальною формою МА, ніж стандартна ЕКГ чи ехоКГ [37].

У хворих з пароксизмальною формою МА збільшення *DFiP* ($p = 0,006$) асоціюється з підвищенням ризику розвитку постійної форми МА [32].

Для визначення прогностичного значення параметрів передсердної ЕКГ ВП у розвитку пароксизмів фібриляції передсердь пацієнтів з ГХ, які брали участь у дослідженні, розділили на дві групи: до групи А включено 44 пацієнта з ГХ (30 чоловіків і 14 жінок; середній вік – 60 ± 11 років) з пароксизмами МА в анамнезі, до групи В – 50 пацієнтів (33 чоловіків і 17 жінок; середній вік – 57 ± 12 років) із ГХ без МА. Так, у хворих групи А значення параметра передсердної ЕКГ ВП – *DFiP* було більше, ніж у хворих групи В (146 ± 14 проти 128 ± 11 мс; $p < 0,001$), при зіставному діастолічному розмірі ЛП ($40,1 \pm 3,4$ проти $39,3 \pm 3,0$ мм; $p > 0,05$). При цьому ФВ ЛШ у хворих групи А була нижче, ніж у пацієнтів групи В (63 ± 5 проти $67 \pm 4\%$; $p = 0,03$). Отримано додатну кореляцію між *DFiP* і віком обстежених ($r = 0,32$; $p < 0,05$), що свідчить про погіршення електричної гомogeneity передсердь з віком. Отже, у

пацієнтів з ГХ величини DFіP і ФВ ЛШ зумовлюють прогноз щодо розвитку пароксизмів МА [38].

В інше дослідження було включено дані щодо 76 пацієнтів з ГХ, яких розділили на дві групи (44 пацієнти з нормальним нічним зниженням АТ склали групу *dippers*, 32 без нічного зниження АТ – групу *non-dippers*), а також 62 практично здорові особи відповідного віку та статі. У пацієнтів з ГХ, незалежно від профілю АТ, відзначено збільшення тривалості хвилі Р, особливо у хворих із збільшенням об'єму ЛП, при цьому частота суправентрикулярних аритмій залежала від розміру ЛП. У свою чергу ГЛШ не була тим чинником, що визначав би підвищення частоти виявлення ППШ [26].

Також проаналізовано частоту виникнення і тяжкість шлуночкових порушень ритму у пацієнтів з ГХ без ознак ГЛШ (за даними стандартної ЕКГ) і проведено кореляційний аналіз між ППШ, ГЛШ і шлуночковими аритміями. Обстежено 78 пацієнтів з ГХ (31 чоловік і 47 жінок, середній вік – $60,5 \pm 7,8$ року), у яких ГЛШ (за даними ехоКГ) виявлено в 74,3% випадків. З них відповідно у 27,6 і 25% пацієнтів без ГЛШ діагностовано шлуночкові аритмії. ППШ реєстрували у 24,5% хворих, з них у 57,7% – тяжкі шлуночкові аритмії. В той же час серед пацієнтів без ППШ лише у 16,9% виявлено шлуночкові екстрасистолі. Отже, у пацієнтів з ГХ частота шлуночкової аритмії не залежала від ГЛШ, але корелювала з частотою ППШ [34].

Поряд з цим проведено поодинокі дослідження щодо вивчення впливу антигіпертензивної терапії на параметри ЕКГ ВП. Оцінено вплив антигіпертензивної монотерапії інгібітором АПФ фозиноприлом і бета-адреноблокатором карведилолом на параметри ЕКГ ВП і частоту реєстрації ППП і ППШ. Встановлено, що у пацієнтів з ГХ обидва препарати не впливали на показники шлуночкової ЕКГ ВП і частоту виявлення ППШ, тоді як прийом карведилолу, на відміну від фозиноприлу, сприяв вірогідному зменшенню DFіP (на 9,3%) і зниженню частоти виявлення ППП (на 20%), що може бути пов'язане з особливостями фармакодинаміки та фармакокінетики цих препаратів [5, 6].

В іншому дослідженні серед 113 пацієнтів віком від 30 до 73 років з ГХ І та ІІ стадії ППШ було виявлено у 30%. Якщо на фоні прийому інгібітора АПФ лізиноприлу відзначено зменшення числа хворих з ППШ з 40 до 10%, то у разі проведення терапії антагоністом кальцію ніфедипіном кількість хворих з ППШ залишалась без змін, складаючи 20%. У групі пацієнтів, яким призначили двокомпонентну терапію, що складалася з лізиноприлу та ніфедипіну, число ППШ зменшилось з 20 до 5%. Поряд з цим додавання до стандартного антигіпертензивного лікування озонотерапії сприяло покращанню електричних властивостей міокарда [9].

Враховуючи те, що серцево-судинні захворювання є головною причиною передчасної смерті хворих на ЦД, цікавим виявився аналіз показників ЕКГ ВП в осіб даної групи. У літературі зустрічаються повідомлення, згідно в якими виявлення ППШ погіршує прогноз для пацієнтів із ЦД і супутніми серцево-судинними захворюваннями.

Але слід зазначити, що всі вони виконані на узагальненні даних щодо невеликої кількості хворих і з різною супутньою кардіальною патологією, насамперед інфаркту міокарда (ІМ), і частота реєстрації ППШ не перевищувала 40%, при цьому збільшувалася з віком хворих [19, 39].

Так, обстежено 40 хворих (середній вік – 60 ± 8 років) з ЦД, тривалість якого складала $11,8 \pm 6,8$ року. Серед них у 75% діагностовано ГХ і у 39,5% реєстрували ППШ [16]. Цікавим є дослідження щодо використання методу ЕКГ ВП для діагностики діабетичної вегетативної нейропатії [2, 15]. Існує думка, що ППШ є субклінічним проявом ураження міокарда при ЦД. За одними даними, у хворих на ЦД 1-го типу частота ППШ складала 11%, ЦД 2-го – 28% [14].

Порівнюючи значення показників передсердної ЕКГ ВП у хворих із пароксизмальною формою МА, пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД та здоровими особами, виявлено, що наявність одночасно ГХ і ЦД призводить до підвищення тиску в ЛП, порушення ДФ ЛШ, асоціюючись з погіршенням електричної гомогенності передсердь, але меншою мірою, ніж у хворих з ПМА [40].

У іншій роботі було продемонстровано, що ЦД, порушення вегетативної регуляції серця, зниження ФВ ЛШ, а також наявність нестійкої вентрикулярної тахікардії обумовлюють високий ризик розвитку ІМ та інших серцево-судинних подій, який є вищим, ніж у пацієнтів без ЦД [18].

Також проаналізовано вплив ЦД на показники ЕКГ ВП у пацієнтів з ІХС після операції аортокоронарного шунтування. У пацієнтів з ІХС як із супутнім ЦД, так і без нього вихідні показники ЕКГ ВП вірогідно не розрізнялись. Після хірургічної ревазуляризації міокарда у хворих без ЦД виявлено більш виражене покращання електричної гомогенності міокарда, ніж у пацієнтів з ЦД [35].

Поряд з цим, залишаються невирішеними питання щодо впливу віку та статі на формування електричної гомогенності серця у пацієнтів з ГХ і супутньою кардіоцеребральною патологією та ЦД, а тим більше у взаємозв'язку зі змінами системної, інтракардіальної гемодинаміки, морфофункціонального стану серця та магістральних артерій. Не досліджено вплив ступеня важкості і тривалості ЦД на показники ЕКГ ВП і частоту потенціалів передсердь і шлуночків у хворих з ЦД, а також з неускладненою та ускладненою ГХ із ЦД.

Список літератури

1. Влияние модифицируемых и немодифицируемых факторов на электрическую стабильность миокарда у больных артериальной гипертонией / В.И. Рузов, Р.Х. Гимаев, В.А. Разин и др. // Артериальная гипертензия. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 36–42.
2. Влияние сахарного диабета на показатели электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца (по данным ЭКГ высокого разрешения и вариабельности сердечного ритма) / Г.Г. Иванов, Ф.Х. Аль-Валиди, В.Е. Дворников и др. //

- Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 90–97.
3. Гендерно-возрастные особенности электрофизиологического ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией / Р.Х. Гимаев, В.И. Рузов, В.А. Разин и др. // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 57–64.
 4. Ена Л.М. Особенности биоэлектрической активности миокарда предсердий и желудочков у больных артериальной гипертензией старшего возраста / Л.М. Ена, В.Е. Кондратюк // Пробл. старения и долголетия. – 2003. – Т. 12, № 1. – С. 53–63.
 5. Ена Л.М. Изменения биоэлектрической активности миокарда у больных с артериальной гипертензией среднего и пожилого возраста в условиях длительного применения фозиноприла / Л.М. Ена, В.Е. Кондратюк // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 6. – С. 72–77.
 6. Ена Л.М. Влияние длительной терапии карведилолом на показатели векторкардиограммы и электрокардиограммы высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией среднего и пожилого возраста / Л.М. Ена, В.Е. Кондратюк // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 2. – С. 44–51.
 7. Искендеров Б.Г. Частота и характер нарушений ритма и проводимости сердца у больных с различными клинико-патогенетическими вариантами гипертонической болезни / Б.Г. Искендеров, Т.Н. Вакина, Т.М. Шибеева // Клин. медицина. – 2004. – № 8. – С. 21–24.
 8. Ибрагимова М.М. Поздние потенциалы желудочков при гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью II стадии / М.М. Ибрагимова, Е.В. Захарова, А.П. Юренин // Терапевт. арх. – 1999. – № 2. – С. 64–66.
 9. Коррекция поздних потенциалов желудочков медикаментозными и немедикаментозными методами у больных гипертонической болезнью / Р.Х. Гимаев, В.И. Рузов, Д.П. Драпова и др. // Клин. медицина. – 2007. – № 8. – С. 37–40.
 10. Легконогов А.В. Артериальная гипертензия и поздние потенциалы желудочков сердца / А.В. Легконогов // Укр. кардіол. журн. – 2002. – № 4. – С. 49–52.
 11. Легконогов А.В. Закономерности выявления и прогностическое значение поздних потенциалов желудочков сердца / А.В. Легконогов // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 1. – С. 54–59.
 12. Поздние потенциалы желудочков у больных гипертонической болезнью пожилого возраста / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская, Л.А. Бодрецкая и др. // Пробл. старения и долголетия. – 2001. – Т. 10, № 4. – С. 368–377.
 13. Татарский Б.А. Роль нарушений предсердного проведения возбуждения в генезе фибрилляции предсердий / Б.А. Татарский, И.В. Воробьев // Вестн. аритм. – 2005. – № 41. – С. 39–46.
 14. Abnormalities suggestive of cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes of relatively short duration / J.F. Robillon, J.L. Sadoul, D. Jullien et al. // Diabet. Metab. – 1994. – Vol. 20, № 5. – P. 473–480.
 15. An approach to the detection of autonomic neuropathy by use of signal-averaged electrocardiography / T. Yamada, M. Fukunami, M. Ohmori et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1997. – Vol. 20. – P. 261–267.
 16. Are maximum P wave duration and P wave dispersion a marker of target organ damage in the hypertensive population? / N. Dagli, I. Karaca, M. Yavuzkir et al. // Clin. Res. Cardiol. – 2008. – Vol. 97, № 2. – P. 98–104.
 17. Arrhythmia risk and noninvasive markers in hypertensive left ventricular hypertrophy / B. Akdeniz, S. Güneri, O. Badak et al. // Anad. Kardiyol. Derg. – 2002. – Vol. 2, № 2. – P. 121–129.
 18. Bailey J.J. Risk stratification in diabetic patients with a previous myocardial infarction / J.J. Bailey, M. Hodges, T.R. Church // J. Electrocardiol. – 2003. – Vol. 36, Suppl. – P. 121–125.
 19. Cardiac impairment of elderly patients with diabetes mellitus as studied with non-invasive myocardial scintigraphy and signal averaged electrocardiography / T. Matsuki, N. Adachi, A. Kondo et al. // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. – 1996. – Vol. 33 – P. 465–469.
 20. Detection of incipient left ventricular hypertrophy in mild to moderate arterial hypertension with normal electrocardiogram and echocardiogram: a new use for signal-averaged electrocardiography / P. Ginefra, E.C. Barbosa, P.R. Barbosa et al. // Arq. Bras. Cardiol. – 2003. – Vol. 81, № 1. – P. 79–84.
 21. Determination of left ventricular mass in systemic hypertension: comparison of standard and signal averaged electrocardiography / D. Lacroix, M.A. Nader, C. Savoye et al. // Br. Heart J. – 1995. – Vol. 74. – P. 277–281.
 22. Diagnosis of left atrial enlargement with electrocardiogram. A misplaced reliance. Use of the signal-averaged QRS duration for diagnosing left ventricular hypertrophy in hypertensive patients / P.V. Fragola, L. Calo, M. Borzi et al. // Int. J. Cardiol. – 1994. – Vol. 44. – P. 261–270.
 23. Effects of biatrial pacing in prevention of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery / K. Fan, K.L. Lee, C.S. Chiu et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102, № 7. – P. 755–760.
 24. Effect of ethnicity and hypertension on atrial conduction: evaluation with high-resolution P-wave signal averaging / E.C. Madu, D.S. Baugh, T.D. Gbadebo et al. // Clin. Cardiol. – 2001. – Vol. 24, № 9. – P. 597–602.
 25. Late potentials and heart rate variability in heart muscle disease / E.G. Vester, C. Emschermann, U. Stobbe et al. // Europ. Heart J. – 1994. – Vol. 15, Suppl. C. – P. 25–33.
 26. Left ventricular function, cardiac dysrhythmias, atrial activation, and volumes in nondipper hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy / V. Rizzo, F.D. Maio, S.V. Campbell et al. // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 139, № 3. – P. 529–536.
 27. Markers of electrical instability in hypertensive patients with and without ventricular arrhythmias. Are they

- useful in identifying patients with different risk profiles? / M. Facchini, G. Malfatto, F. Ciambellotti et al. // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18, № 6. – P. 763–768.
28. Noninvasive characterization of intra-atrial reentrant tachyarrhythmias after surgical repair of congenital heart diseases / T. Aiba, W. Shimizu, T. Noda et al. // Circ. J. – 2009. – Vol. 73, № 3. – P. 451–460.
 29. Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion by P wave signal-averaged electrocardiography / A. Kudret, A. Serbar, Y. Aylin et al. // Int. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 70. – P. 15–21.
 30. P-wave dispersion index: a marker of patients with paroxysmal atrial fibrillation / G. Villani, M. Pipoli, A. Rosi et al. // Int. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 55. – P. 169–175.
 31. Raitt M.H. Signal-averaged P wave duration predicts early recurrence of atrial fibrillation after cardioversion / M.H. Raitt, K.D. Ingram, M. Thuman // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2000. – Vol. 23. – P. 256–259.
 32. Signal-averaged P wave duration and the long-term risk of permanent atrial fibrillation / U. Dixen, M.V. Larsen, L. Ravn et al. // Scand. Cardiovasc. J. – 2008. – Vol. 42, № 1. – P. 31–37.
 33. Stein K. M. Noninvasive risk stratification for sudden death: signal-averaged electrocardiography, nonsustained ventricular tachycardia, heart rate variability, baroreflex sensitivity, and QRS duration / K.M. Stein // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2008. – Vol. 51, № 2. – P. 106–117.
 34. Study of Late Potentials and Ventricular Arrhythmias in Hypertensive Patients with Normal Electrocardiograms / P.E. Vardas, E.N. Simandirakis, F.I. Parthenakis et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. – 1994. – Vol. 17, № 4. – P. 577–584.
 35. Takami Y. Impact of diabetes mellitus on the improvement in signal-averaged electrocardiography after coronary artery bypass grafting / Y. Takami, H. Ina // Circ. J. 2004. – Vol. 68, № 4. – P. 334–337.
 36. Techniques for the determination of left ventricular mass by signal averaged electrocardiography / J.L. Vacek, D.B. Wilson, G.W. Botteron et al. // Am. Heart J. – 1990. – Vol. 120. – P. 958–963.
 37. The signal-averaged electrocardiogram of atrial activation in patients with or without paroxysmal atrial fibrillation / J.O. Moreira, P.J. Moffa, A.H. Uchida et al. // Arq. Bras. Cardiol. – 2006. – Vol. 87, № 5. – P. 564–569.
 38. The signal-averaged P-wave duration is longer in hypertensive patients with history of paroxysmal atrial fibrillation as compared to those without / K. Aytemir, B. Amasyali, G. Abali et al. // Int. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 103, № 1. – P. 37–40.
 39. Tong N.W. Ventricular late potentials in patients with diabetes mellitus / N.W. Tong, T.G. Yang, J.Z. Liang // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 1993. – Vol. 32, № 7. – P. 464–466.
 40. Vranka I. Atrial conduction delay and its association with left atrial dimension, left atrial pressure and left ventricular diastolic dysfunction in patients at risk of atrial fibrillation / I. Vranka, P. Penz, A. Dukát // Exp. Clin. Cardiol. – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 197–201.
 41. Wojszwiłło A. Signal averaged ECG in different patterns of left ventricular hypertrophy and geometry in hypertension / A. Wojszwiłło, K. Łoboz-Grudzień, J. Jaroń // Kardiol. Pol. – 2003. – Vol. 58, № 5. – P. 335–343.

Електрическа нехомогенност миокарда: механизми формования, диагностика и пъти корекции (часть II)

В.Е. Кондратюк, Л.М. Ена

РЕЗЮМЕ. Часть II обзора литературы посвящена изучению особенностей ЭКГ высокого разрешения, частоты выявления ранних и поздних потенциалов предсердий и желудочков у пациентов с гипертонической болезнью без/с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: электрокардиография высокого разрешения, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, диагностика, коррекция.

Electrical non-homogeneity of the myocardium: mechanisms of formation, diagnostics and ways of correction: literature review (part II)

V.E. Kondratiuk, L.M. Yena

SUMMARY. Dealt with is the study of the high resolution ECGs, the early and late potential frequencies in the atria and ventricles in the hypertensive patients without and with accompanying 2nd type diabetes mellitus.

Key words: high resolution electrocardiography, hypertensive disease, diabetes mellitus, diagnostics, correction.

Адреса для листування:

Віталій Євгенович Кондратюк
Державна установа «Інститут геронтології АМН України»
04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

УДК 616.12-008.318.2-053-085.847

Ю.В. Зинченко

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, Киев

Возрастные отличия электрофизиологических характеристик предсердий и проводящей системы сердца у больных с трепетанием предсердий

РЕЗЮМЕ

Выполнено 169 чреспищеводных электрокардиостимуляций с целью восстановления синусового ритма при трепетании предсердий I типа у больных с различной кардиальной патологией: ИБС – у 104 (64,2%), миокардиофиброз – у 49 (30,2%), кардиомиопатия эндокринного генеза – у 4 (2,5%) и хроническое легочное сердце – у 5 (3,1%) пациентов. Все больные были разделены на три возрастные группы: 1-я группа (n=55) – 55 лет и менее, 2-я (n=56) – 56–65 лет и 3-я (n=51) – более 65 лет. Полученные результаты свидетельствуют о существенном достоверном снижении функции автоматизма, проводимости и увеличении рефрактерности миокарда предсердий у больных старших возрастных категорий. Кроме того, выявленная возрастная динамика интервала Q–T может predispose к возникновению у таких больных проаритмогенных эффектов антиаритмических препаратов.

Ключевые слова:

трепетание предсердий, проводящая система сердца, возраст, чреспищеводная электрокардиостимуляция, электрофизиологическое ремоделирование.

В многочисленных исследованиях показано, что у пожилых людей чаще наблюдаются: аритмии (экстрасистолия, фибрилляция предсердий (ФП), синдром слабости синусового узла (СССУ) и атриовентрикулярные (АВ) блокады), блокады ножек пучка Гиса, увеличение полостей сердца, значительные изменения реполяризации. В большинстве случаев эти изменения связаны не только с возрастом, но и вызваны кардиальной патологией [3, 6, 14].

Встречаемость трепетания предсердий (ТП) также повышается с возрастом: частота эпизодов аритмии у лиц моложе 50 лет составляет около 5 на 100 тыс. населения и резко повышается до 587 на 100 тыс. – у лиц старше 80 лет [15, 16, 25]. Помимо престарелого возраста, факторы риска возникновения ТП включают тяжесть кардиальной патологии, сердечную недостаточность (СН), хронические заболевания легких (ХЗЛ), перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и инфаркты миокарда (ИМ) [10, 24].

Чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧПЭКС) является высокоэффективным и наиболее безопасным

способом кардиоверсии при ТП [4, 10]. На результаты метода влияют различные факторы: возраст пациента, продолжительность пароксизма и аритмического анамнеза, тяжесть основной и сопутствующей патологии, выраженность СН, а также наличие сочетанной ФП [1, 20, 22]. Кроме того, все эти факторы независимо влияют на структурно-функциональные свойства миокарда [7, 11].

По данным исследований показана возрастная динамика рефрактерных периодов предсердий и АВ-узла, а также электрофизиологической характеристики тахикардии [9]. В существующей литературе нами не найдено работ по изучению возрастной динамики электрофизиологических свойств предсердий у больных с ТП и ее взаимосвязи с результатами электрокардиостимуляционной кардиоверсии.

Цель работы – изучить электрофизиологические характеристики предсердий и проводящей системы сердца, а также эффективность электрокардиостимуляционной кардиоверсии при трепетании предсердий у больных различных возрастных категорий.

Материалы и методы исследования

В лаборатории электрофизиологических исследований отдела аритмий сердца ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» было проведено 169 ЧПЭКС с целью восстановления синусового ритма у больных с ТП I типа у 143 (88,3%) мужчин и 19 (11,7%) женщин в возрасте 34–80 лет (в среднем – $60,3 \pm 0,73$ года).

Пароксизмы ТП возникали на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) у 104 (64,2%), миокардиофиброза – у 49 (30,2%), кардиомиопатии (КМП) эндокринного генеза – у 4 (2,5%) и хронического легочного сердца (ХЛС) – у 5 (3,1%) пациентов. Артериальная гипертензия выявлена у 96 (59,3%), перенесенные кардиоваскулярные вмешательства – у 10 (6,2%) (из них аортокоронарное шунтирование (АКШ) – 2, аневризмэктомия – 1, стентирование коронарных артерий – 7). СН I ст. диагностирована у 106 (65,4%), II ст. – у 18 (11,1%). У 38 (23,5%) пациентов не выявлено признаков СН; больные или не знали о существовании аритмии, или она не ограничивала выполнение ими физических нагрузок.

Из нарушений ритма изолированное ТП было у 137 (84,6%) больных, сочетание ФП и ТП – у 25 (15,4%). У 29 (17,9%) пациентов пароксизм аритмии был впервые, у 101 (62,3%) – редкие (реже 1 раза в 3 мес) и у 32 (19,8%) – частые (чаще 1 приступа в 3 мес). При проведении обследования на фоне синусового ритма выявлены нарушения проводящей системы сердца (ПСС): СССУ – у 2 (1,2%) больных, дисфункция синусового узла (СУ) – у 9 (5,6%), нарушение АВ-проводения органического генеза – у 6 (3,7%) и функционального – у 6 (3,7%), полные блокады ножек пучка Гиса – у 12 (7,4%).

Анамнез аритмии составлял от 10 дней до 16 лет, в среднем – 4,7 года. Продолжительность настоящего пароксизма составляла 1–255 сут (в среднем – $32,18 \pm 3,95$ сут).

Выявлена сопутствующая патология: сахарный диабет – у 14 (8,6%), различные заболевания щитовидной железы – у 20 (12,3%), ХЗЛ с дыхательной недостаточностью (ДН) I–II стадии – у 24 (14,8%), перенесенные ОНМК и транзиторные ишемические атаки (ТИА) – у 3 (1,9%).

Перед восстановлением ритма всем больным проводили лечение основного заболевания, коррекцию артериального давления (АД) и компенсацию СН.

В исследование не включали больных с ревматизмом, врожденными и приобретенными клапанными пороками, острым миокардитом, острым ИМ, выраженной СН, тяжелыми нарушениями функции печени и почек, а также пациентов, получающих какую-либо антиаритмическую терапию (ААТ).

Структурно-функциональное состояние миокарда оценивали на эхокардиографе «Sonoline-Omnia» («Siemens», Германия) с частотой датчика 2,5 МГц. В двухмерном и М-режиме определяли линейные и объемные характеристики предсердий и желудочков – левых (ЛП и ЛЖ) и правых (ПП и ПЖ).

ЧПЭКС осуществляли с помощью временного электрокардиостимулятора «CORDELECTRO-05» (Литва), диагностическими электродами «ПЭДМ-6» и «ПЭДМ-9»

(Украина); регистрацию ЭКГ проводили на электрокардиографе «Mingograf-82» («Siemens-Elema», Швеция). Стимуляцию начинали с частоты, на 25–35% превышающей частоту ТП, и впоследствии ее увеличивали до восстановления синусового ритма или перевода в стойкую ФП, сила тока 15–30 мА, продолжительность импульса 10 мс, продолжительность стимуляции – 1–5 с, межполюсные интервалы 10–20 мм.

Положение электрода определяли по монополярной чреспищеводной электрограмме (ЧПЭГ). Оптимальным считали такое положение, когда от дистального полюса электрода регистрировались наиболее четкие и максимальной амплитуды двухфазные зубцы А. Эффективность навязывания ритма на предсердия контролировали по ЭКГ. При стабильном ритмовождении предсердий и сохранении ТП стимуляцию повторяли через несколько секунд в том же режиме, а при отсутствии эффекта повышали частоту стимуляции. Количество повторных стимуляций не ограничивалось. Конечной точкой ЧПЭКС было восстановление синусового ритма или перевод трепетания в стойкую ФП. При сохранении ФП в течение 20 мин, внутривенно вводили антиаритмический препарат (ААП). Как правило, использовали прокаинамид в дозе до 2 г. В случае невозможности навязывания ритма на предсердия и перевода ТП в ФП стимуляцию прекращали.

При первичной стимуляции не удалось восстановить синусовый ритм у 12 (7,4%) пациентов. Из них у 2 (1,2%) больных с ФП синусовый ритм восстановлен после назначения ААТ, у 8 (4,9%) – повторной ЧПЭКС, а 1 пациенту с помощью электроимпульсной терапии (ЭИТ) в связи с сохраняющимся стойким ТП.

У 1 пациента синусовый ритм восстановить не удалось, а у 2 – возникли рецидивы аритмии и они выписаны с постоянной формой ФП/ТП в связи с неэффективностью ААТ, тяжестью основного заболевания, наличием значимой сопутствующей патологии или СН.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Microsoft-Excel 2003» и «Statistica» с использованием персонального компьютера. Применяли методы вариационной статистики, t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Все больные были разделены на три возрастные группы: 1-я группа (n=55) – 55 лет и менее, 2-я (n=56) – 56–65 лет и 3-я (n=51) – более 65 лет.

В зависимости от возраста отмечается достоверное увеличение частоты встречаемости ИБС, стенокардии, кардиоваскулярных вмешательств, органических и функциональных нарушений функции СУ и АВ-узла, полных блокад ножек пучка Гиса. Также отмечается тенденция у увеличению количества больных с СН IIА стадии (табл. 1).

Во 2-й группе достоверно чаще встречались лица женского пола, персистирующая форма ФП-ТП, отсутствовали признаки СН и реже выявляли артериальную гипертензию. А у пациентов 3-й группы достоверно чаще отмечали ХЗЛ, что соответствует данным литературы [24].

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Частота выявления в группах, абс. ч. (%)		
	1-я (n=55)	2-я (n=56)	3-я (n=51)
Мужчины	53 (96,4)	41 (73,2)*	49 (96,1)**
Миокардиофиброз	30 (54,5)	17 (30,4)*	2 (3,9)* **
ИБС	22 (40)	36 (64,3)*	46 (90,2)* **
КМП	3 (5,5)	1 (1,8)	—
ХЛС	—	2 (3,6)	3 (5,9)
Стенокардия	—	4 (7,1)*	11 (21,6)* **
Постинфарктный кардиосклероз	—	2 (3,6)	7 (13,7)*
Кардиоваскулярные вмешательства:			
– АКШ	—	1 (1,8)	1 (2)
– Аневризмэктомия	—	1 (1,8)	—
– Стентирование	1 (1,8)	—	6 (11,8)* **
Артериальная гипертензия	34 (61,8)	22 (39,3)*	40 (78,4)**
Нарушения ПСС:			
– СССУ	—	—	2 (3,9)
– Дисфункция СУ	—	—	9 (17,6)* **
– АВ-блокада органическая	1 (1,8)	—	5 (9,8)**
– АВ-блокада функциональная	—	—	6 (11,8)* **
– Полная блокада ножки пучка Гиса	—	6 (10,7)*	6 (11,8)*
Изолированное ТП	49 (89,1)	42 (75)	46 (90,2)**
Персистирующая форма ФП-ТП	6 (10,9)	14 (25)	5 (9,8)**
Частота пароксизмов:			
– Впервые возникшие	10 (18,2)	11 (19,6)	8 (15,7)
– Реже 1 раза в 3 мес	33 (60)	35 (62,5)	33 (64,7)
– Чаще 1 раза в 3 мес	12 (21,8)	10 (17,9)	10 (19,6)
СН 0 стадии	10 (18,2)	23 (41,1)*	5 (9,8)**
СН I стадии	42 (76,4)	27 (48,2)*	37 (72,5)**
СН II стадии	3 (5,5)	6 (10,7)	9 (17,6)
Сопутствующая патология:			
– Патология щитовидной железы	6 (10,9%)	8 (14,3%)	6 (11,8%)
– Сахарный диабет	8 (14,5%)	5 (8,9%)	1 (2%) *
– ХЗЛ с ДН I–II ст.	6 (10,9%)	2 (3,6%)	16 (31,4%) * **
– Перенесенные ОНМК и ТИА	—	2 (3,6%)	1 (2%)
Величина показателя, M±m			
Возраст больных, лет	49,68±0,65 (34–55)	60,38±0,37* (56–65)	70,67±0,5* ** (66–80)
Анамнез аритмии, сут	1610,14±214,03 (21 сут–15 лет)	1675,79±183,72 (10 сут–16 лет)	1908,81±204,3 (21 сут–13 лет)
Продолжительность пароксизма, сут	34,95±7,67 (1–255)	26,65±5,21 (1–150)	34,79±7,38 (1–223)

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в 1-й группе и ** – во 2-й группе ($p < 0,05$).

По продолжительности анамнеза аритмии и существующего пароксизма, частоте приступов и выраженности СН все группы были сопоставимы.

При оценке эхокардиографических данных во 2-й группе выявлены достоверно меньшие размеры ЛЖ и большая толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) ЛЖ, что, по-видимому, связано с частотой сокращений желудочков (ЧСЖ) (табл. 2). Между 1-й и 2-й группами достоверно меньший диастолический объем ЛП и большая фракция выброса (ФВ) ЛЖ. В то же время между 2-й и 3-й группами выявлена достоверная разница в переднезаднем размере ЛП в М-режиме и средней ЧСЖ во время выполнения исследования.

В целом, у всех обследованных нами больных не выявлено значимого увеличения полостей сердца и снижения сократительной способности миокарда, что объясняется отсутствием выраженной СН.

При анализе результатов проведенных ЧПЭКС отмечается высокая эффективность лечебной стимуляции, независимо от возраста и продолжительности пароксизма (табл. 3). Некоторое недостоверное снижение результатов ЧПЭКС во 2-й группе обусловлено достоверной более частой встречаемостью сочетания ТП и ФП. Тенденция к увеличению в возрастных группах необходимости повторных процедур связана с достоверным увеличением количества нарушений проведения в ПСС и системе Гиса–Пуркинью.

Таблица 2
Эхокардиографические показатели обследованных больных

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах		
	1-я (n=55)	2-я (n=56)	3-я (n=51)
ЛП (М-режим), мм	42,87±0,72	42,62±0,58	44,35±0,5 **
ЛП S диастола, см ²	20,48±0,73	20,43±0,65	20,31±0,58
ЛП S систола, см ²	24,18±0,75	25,27±0,72	25,39±0,56
ЛП V диастола, мл	69,67±4,92	57,41±2,7 *	60,65±2,92
ЛП V систола, мл	89,78±4,98	80±3,22	83,88±3,16
ФВ ЛП, %	22,87±2,67	27,89±1,68	27,94±1,66
КСР ЛЖ, мм	40,13±0,66	38,07±0,85	40,21±0,64 **
КДР ЛЖ, мм	55,43±0,63	53,5±0,7 *	55,31±0,73
КСО ЛЖ, мл	71,13±2,35	60,1±3,14 *	69,01±2,83 **
КДО ЛЖ, мл	147,66±3,79	134,67±5,05 *	148,19±4,6
ФВ ЛЖ, %	51,28±1,13	55,61±1,2 *	54,19±0,86 *
ТМЖП ЛЖ, мм	10,63±0,22	11,73±0,23 *	10,43±0,22 **
ТЗС ЛЖ, мм	10,07±0,22	10,39±0,22	9,92±0,23
КДР ПЖ (М-режим), мм	28,23±0,47	28,71±0,72	29,7±0,65
ПП S диастола, см ²	19,65±0,92	18,92±0,75	18,98±0,51
ПП S систола, см ²	23,62±0,65	23,81±0,94	24,24±0,52
ПП V диастола, мл	69,03±6,88	56,01±4,82	55,24±2,55
ПП V систола, мл	84,85±6,2	73,56±5,09	73,71±2,74
ФВ ПП, %	21,22±2,61	22,14±2,55	26,68±1,82
ЧСЖ, в 1 мин	96,88±4,08	102,63±3,46	90,18±3,66 **
Масса миокарда ЛЖ, г	224,16±6,62	232,98±6,92	217,7±5,93
Индекс массы ЛЖ, г/м ²	105,58±2,72	110,82±3,37	113,21±3,65

Примечание: КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, КСО – конечно-систолический объем, КДО – конечно-диастолический объем, ТЗС – толщина задней стенки.

С учетом повторных процедур больным 1-й и 2-й групп выполнено по 56, а в 3-й – 57 стимуляций.

При оценке электрокардиографических и электрофизиологических параметров выявлено достоверное возрастное уменьшение частоты сокращений предсердий (ЧСП), минимальной и средней ЧСЖ, а также снижение амплитуды зубца А на ЧПЭГ и волны F на ЭКГ, что обусловлено процессами электрофизиологического ремоделирования на фоне эволюционного прогрессирования фиброза и кардиосклероза (табл. 4). Фиброзные изменения в предсердиях увеличиваются с возрастом (приблизительно 1% ткани предсердий ежегодно после 50 лет), а также развиваются на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (хроническая СН, артериальная гипертензия и др.) [11, 13, 22].

При проведении стимуляции в 3-й группе достоверно чаще синусовый ритм восстанавливался непосредственно, без периодов ФП, что связано с превалированием у этих больных изолированного ТП. Прокаиномид применялся реже, хотя и недостоверно, но в высоких дозах, что обусловлено преобладанием нарушений проведения в

Таблица 3
Эффективность ЧПЭКС при восстановлении синусового ритма

Показатель	Количество пациентов в группах, абс. ч. (%)		
	1-я (n=55)	2-я (n=56)	3-я (n=51)
Восстановлен ритм ЧПЭКС	54 (98,2)	51 (91,1)	45 (88,2)
Восстановлен ритм медикаментозно	–	1 (1,8)	1 (2)
Восстановлен ритм ЧПЭКС повторно	1 (1,8)	2 (3,6)	5 (9,8)
Восстановлен ритм ЧПЭКС всего	55 (100)	53 (94,6)	50 (98)
Восстановлен ритм ЭИТ	–	1 (1,8)	–
Рецидив аритмии	–	1 (1,8)	1 (2)
Выписан с постоянной ФП/ТП	–	2 (3,6)	1 (2)

системе Гиса–Пуркинье. У этих пациентов отмечали достоверно более высокие цифры систолического АД при проведении стимуляционной кардиоверсии, что можно объяснить максимальной частотой встречаемости артериальной гипертензии в этой группе.

По данным D.A. Ryland и соавторов (1958), ЧСП зависит от величины ЛП: при его резком увеличении средняя частота была 229 в 1 мин, при среднем увеличении – 288 в 1 мин, а в контрольной группе (без увеличения ЛП) – 290 в 1 мин [5].

Реакции и осложнения при восстановлении ритма в виде значимых брадиаритмий, блокад и артериальной гипотензии, а также желудочковые аритмии (частая желудочковая экстрасистолия, по типу бигеминии, парная, пробежки нестойкой желудочковой тахикардии) достоверно чаще возникали у пациентов 3-й группы.

В многочисленных исследованиях отмечено возрастное снижение вариабельности сердечного ритма, что предрасполагает к появлению жизнеопасных аритмий [2]. Кроме того, основное действие ААП направлено на снижение возбудимости и замедление проведения, которое и так нарушено у больных старших возрастных групп, чем и объясняется повышение частоты проаритмогенных эффектов [7, 8].

После восстановления синусового ритма всем больным проведена диагностическая ЧПЭКС для выявления нарушений в ПСС и определения тактики дальнейшей ААТ (табл. 5).

У больных 3-й группы выявлены достоверно наибольшие значения всех ЭКГ-показателей, отражающие снижение функциональных возможностей СУ и АВ-узла, увеличения рефрактерных периодов предсердий и АВ-узла.

Доказано, что потенциалы покоя предсердий у пожилых значительно снижены по сравнению с потенциалами покоя в нормально сокращающихся предсердиях [12, 17]. Гипополяризация предполагает уменьшенную скорость проведения, так как снижаются амплитуда и скорость нарастания положительной части потенциала действия. Бо-

Таблиця 4

Аритмологическая характеристика и результаты ЧПЭКС

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах		
	1-я (n=56)	2-я (n=56)	3-я (n=57)
ЧСП (FF), мс	217,77±2,54	238,3±3,45 *	249,21±3,13 * **
Средняя ЧСЖ (R-R), мс	571,07±21,2	574,09±22,21	636,05±24,4 *
min ЧСЖ, мс	498,39±16,38	506,55±14,17	572,98±20,74 * **
max ЧСЖ, мс	643,75±30,37	641,64±35,52	699,12±32,23
Амплитуда зубца А, мм	18,22±0,78	15,81±0,86 *	12,47±0,7 * **
Амплитуда волны F, мм	3,22±0,11	3,06±0,1	2,52±0,1 * **
Систолическое АД, мм рт. ст.	130,8±2,26	132,45±3,25	139,21±2,57 *
Диастолическое АД, мм рт. ст.	92,05±1,76	90,18±1,78	88,42±1,49
Доза прокаинамида, г	1,13±0,12	1,23±0,12	1,35±0,18
Количество пациентов, абс. ч. (%)			
Нормоформа ТП (≥660 мс)	17 (30,4)	12 (21,4)	22 (38,6) **
Тахиформа ТП (<660 мс)	39 (69,6)	44 (78,6)	35 (61,4) **
ТП→СР	20 (35,7)	14 (25)	29 (50,9) **
ТП→ФП→СР	35 (62,5)	33 (58,9)	21 (36,8) * **
Применение прокаинамида	16 (28,6)	18 (32,1)	10 (17,5)
Реакции и осложнения:	2 (3,6)	6 (10,7)	11 (19,3) *
– Брадиаритмии и блокады	1 (1,8)	3 (5,4)	4 (7)
– Артериальная гипотензия	–	1 (1,8)	4 (7) *
– Желудочковые аритмии	–	1 (1,8)	4 (7) *
Сохраняется ФП/ТП	1 (1,8)	5 (8,9)	7 (12,3) *

Примечание: 1 мВ = 10 мм, СР – синусовый ритм.

лее того, в частично деполяризованных клетках увеличивается рефрактерный период и задерживается процесс реполяризации в связи со значительной задержкой движения быстрых и медленных ионных токов, направленных внутрь клетки. Эта постреполяризационная рефрактерность приводит к пространственной дисперсии рефрактерных периодов (неоднородности ЭРП между клетками предсердий). Как редуцированная скорость проведения, так и увеличенная дисперсия рефрактерности предрасполагают к re-entry [19].

Предполагается, что фиброз также играет важную роль в патологической основе электрофизиологической неоднородности миокарда предсердий. С возрастом в предсердиях разрастаются коллагеновые волокна, что приводит к прогрессивной потере связей между параллельно ориентированными предсердными волокнами [21]. Фиброз может вызывать не только замедленное проведение, но и дисперсию рефрактерности. Дисперсия рефрактерности предсердий увеличивается с возрастом, особенно у пациентов с ФП [18, 19].

Следовательно, имеется неоднородность восстановления возбудимости или функциональной рефрактерности предсердий в целом. Анизотропное проведение всегда неоднородно, но с возрастом становится более выраженным. На электрофизиологические свойства предсердий значительно влияет вегетативная нервная система – симпатическая и парасимпатическая части. Эти влияния на различные участки предсердий также неоднородны [11]. Следовательно, предсердия имеют анатомическую, электрофизиологическую и нейрогенную неоднород-

ность, усиливающуюся с возрастом, что в свою очередь может потенцировать возникновение аритмий.

Повышенный симпатический или парасимпатический тонус играет роль в возникновении ФП-ТП. В экспериментах на животных показано, что парасимпатическая стимуляция укорачивает рефрактерные периоды предсердий, способствуя возникновению и поддержанию ФП-ТП [23], а вагусная денервация предсердий предотвращает запуск ФП-ТП [20]. Инициация ФП в клинике исключительно за счет нарушений вегетативной нервной системы встречается довольно редко и может наблюдаться только в ситуациях с повышенным симпатическим или вагусным тонусом. Но записи вариабельности сердечного ритма обнаруживают у некоторых больных вегетативные нарушения, которые предшествуют началу ФП [11, 23]. Напротив, у большинства больных с изолированным ТП не выявляется органической кардиальной патологии, а вагусное влияние носит доминирующий характер.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о существенном достоверном снижении функции автоматизма, проводимости и увеличении рефрактерности миокарда предсердий у больных старшего возраста. Кроме того, выявленная возрастная динамика интервала Q-T может предрасполагать к возникновению у таких больных проаритмогенных эффектов ААП.

Выводы

1. ЧПЭКС является эффективным методом восстановления синусового ритма при трепетании предсердий

Таблиця 5

Данные ЭКГ и диагностической ЧПЭКС после восстановления синусового ритма

Показатель (мс)	Количество пациентов в группах, абс. ч. (%)		
	1-я (n=55)	2-я (n=56)	3-я (n=51)
P	129,23±2,39	133,33±2,95	137,26±2,76*
P-Q	173,65±4,11	188,43±4,77*	206,67±5,3* **
QRS	95±1,7	92,75±2,79	95,69±2,48
Q-T	377,31±4,33	385,88±4,53	395,29±4,75*
ЧСС	786,92±18,19	800,78±15,57	900,78±21,31* **
AV	139±3,92	144,79±4,16	167,55±4,83* **
St-P	109,57±2,39	121,95±2,19*	123,26±2,57*
ВВФСУ	1203,4±22,88	1174,29±24,68	1333,48±29,21* **
КВВФСУ	402,98±12,93	370±15,64	443,04±18,72**
T.B.	377,66±9,11	379,76±13,09	442,83±16,58* **
ЭРП предсердий	206±4,39	206,83±5,31	234,36±5,28 * **
ФРП предсердий	256,59±2,32	267,5±4,65 *	280,51±4,36 *
ЭРП АВ-узла	276,44±8,7	265,12±14,41	325,9±15,07 * **
ФРП АВ-узла	392,44±8,69	403,9±11,56	447,95±17,1 * **

Примечание: AV – интервал на ЧПЭГ, St(стимул)–P – интервал на ЭКГ, ВВФСУ – время восстановления функции СУ, КВВФСУ – зарегистрированное ВВФСУ, T.B. – точка Венкебаха, ЭРП и ФРП – эффективный и функциональный рефрактерные периоды.

независимо от возраста пациента и продолжительности пароксизма.

2. Выявлена достоверная возрастная динамика электрокардиографических и электрофизиологических показателей предсердий и АВ-узла, а также увеличение частоты встречаемости нарушений функции СУ, АВ-узла и проведения в системе Гиса–Пуркинье.

3. С учетом возрастной динамики электрофизиологических показателей миокарда и проводящей системы сердца, у пациентов старших возрастных групп повышается частота проаритмогенных эффектов антиаритмических препаратов, что необходимо учитывать при кардиоверсии.

4. У больных старших возрастных категорий без тяжелой кардиальной патологии и выраженной сердечной недостаточности, с редкими и хорошо переносимыми пароксизмами изолированного трепетания предсердий восстановление ритма можно осуществлять без предварительной антиаритмической подготовки.

Список литературы

1. Зинченко Ю.В. Препараты эффективной электрокардиостимуляционной кардиоверсии у больных с трепетанием предсердий / Ю.В. Зинченко // Украинский кардиологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 42–47.
2. Коркушко О.В. Значение анализа вариабельности ритма сердца в кардиологии: возрастные аспекты / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Б. Шатило // Кровообіг та гемостаз. – 2009. – № 1–2. – С. 127–139.
3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Нарушения сердечного ритма и проводимости / М.С. Кушаковский. – СПб: Фолиант, 2004. – 672 с.
4. Методика чреспищеводной электрокардиографии и электрокардиостимуляции / Л.В. Чирейкин, Ю.В. Шубик, М.М. Медведев, Б.А. Татарский. – СПб: Инкарт, 1999. – 150 с.
5. Нарушения ритма и проводимости сердца / З.И. Янушкевичус, Ю.Ю. Бредикис, А.Й. Лушковиц, П.В. Забела. – М.: Медицина, 1984. – 288 с.
6. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. – М.: Медицина, 1984. – 528 с.
7. Подлесов А.М. Мерцательная аритмия / А.М. Подлесов, С.А. Бойцов, Д.Ф. Егоров. СПб: ЭЛБИ, 2001. – 203 с.
8. Попов С.В. Электрофизиологические изменения предсердий, приводящие к неэффективности профилактической антиаритмической терапии / С.В. Попов, И.В. Антонченко, Р.С. Карпов // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 35–38.
9. Фролов А.И. Возрастные отличия электрофизиологических параметров у пациентов с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта / А.И. Фролов, С.Ю. Зотов, Ю.В. Зинченко // Украинский медицинский часопис. – 2001. – № 2 (22). – С. 121–123.
10. ACC/AHA/ESC 2003 Guidelines for management patients with supraventricular arrhythmias // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – № 20. – P. 1857–1897.
11. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 257–354.
12. Allesie M.A. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation / M.A. Allesie, P.A. Boyden, A.J. Camm // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 769–777.
13. Bollmann A. Quantification of electrical remodeling in human atrial fibrillation / A. Bollmann // Cardiovasc. Res. – 2000. – Vol. 47. – P. 207–209.

14. De Luna A.B. Basic Electrocardiography. Normal and abnormal ECG patterns. / A.B. De Luna. – Blackwell Futura. – 2007. – 174 p.
15. Granada J. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population / J. Granada, W. Uribe, P.H. Chyou // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 2242–2246.
16. Hejtmanecik M.R. Atrial flutter. I. Clinical aspects / M.R. Hejtmanecik, G.R. Herrmann, J.Y. Bradfield // Am. Heart. J. 1950. – Vol. 40. – P. 884–890.
17. Le Heuzey J.Y. Cellular aspects of atrial vulnerability / J.Y. Le Heuzey, M. Boutidir, T. Lavergne // The atrium in health and disease / P. Attuel, P. Coumel, M.J. Janse (eds). – Mt Kisco, N.Y.: Futura Publishing Co, 1989. – P. 81–94.
18. Leloirier P. Prognostic differences between atrial fibrillation and atrial flutter / P. Leloirier, D. Humphries, A. Krahn // Amer. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93. – P. 647–649.
19. Nademanee K. A new approach for catheter ablation atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate / K. Nademanee, J. McKenzie, E. Kosar // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 2044–2053.
20. Prystowsky E.N. Atrial fibrillation / E.N. Prystowsky, A.M. Katz // Lippincott-Raven. – 1998. – 1661 p.
21. Spach M.S. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: Evidence/or electrical uncoupling of side-to-side connections with increasing age / M.S. Spach, P.C. Dolber // Circ. Res. – 1986.
22. Thijssen V. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation / V. Thijssen, J. Ausma, G. Lin // Cardiovasc. Path. – 2000. – Vol. 9. – P. 17–28.
23. Yamada H. Correlation of Left Atrial Mechanical and Electrical Remodeling Following Short Duration Atrial Fibrillation / H. Yamada, Y.J. Kim, T. Tabata // Supplement to J. of the Amer. Coll. of Cardiol. – March 6. – 2002. – Vol. 39. – Issue 5. Suppl. A.
24. Vidaillet H. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter / H. Vidaillet, J.F. Granada, P.H. Chyou // Am. J. Med. – 2002. – Vol. 113. – P. 365–370.
25. Waldo A.L. Atrial flutter: from mechanism to treatment / A.L. Waldo // Armonk, N.Y.: Future Publishing Company, 2001. – 64 p.

Вікові відмінності електрофізіологічних характеристик передсердь та провідної системи серця у хворих із тріпотінням передсердь

Ю.В. Зінченко

РЕЗЮМЕ. Виконано 169 черезстраховідних електрокардіостимуляцій з метою відновлення синусового ритму за тріпотіння передсердь І типу в хворих з різною кардіальною патологією: ІХС – у 104 (64,2%), міокардіофіброз – у 49 (30,2%), кардіоміопатія ендокринного ґенезу – у 4 (2,5%) та хронічне легеневе серце – у 5 (3,1%) пацієнтів. Усіх хворих було розділено на три вікові групи: 1-ша група (n=55) – 55 років та менше, 2-га (n=56) – 56–65 років і 3-тя (n=51) – старші 65 років. Отримані результати свідчать про суттєве достовірне зниження функції автоматизму, провідності та збільшення рефрактерності міокарда передсердь у хворих старших вікових груп. Крім того, виявлено вікову динаміку інтервалу Q–T, що може зумовлювати виникнення у таких хворих проаритмогенних ефектів антиаритмічних препаратів.

Ключові слова: тріпотіння передсердь, провідна система серця, вік, черезстраховідна електрокардіостимуляція, електрофізіологічне ремоделювання.

Age-dependent differences of electro-physiological characteristics of the atria and heart conductive system in the patients with atrial flutter

Yu.V. Zinchenko

SUMMARY. We performed 169 transesophageal electric cardiac stimulations in order to restore sinus rhythm and type I atrial flutter in the patients with various cardiac diseases: IHD (n=104, 64.2%), myocardial fibrosis (n= 49, 30.2%), endocrine cardiomyopathy (n=4, 2.5%) and chronic pulmonary heart (n=5, 3.1%). All patients were divided into three groups: 1st group of subjects aged 55 years and younger (n=55), 2nd group (56–65 years, n=56) and 3rd group (65 plus, n=51). The obtained results showed the significant decrease of automatism and conduction function along with an increase of the myocardial refractory properties in the patients of older age groups. In addition, we have established age-dependent dynamic changes of the Q–T interval, which can lead to the appearance of proarrhythmogenic effects of antiarrhythmic drugs in such patients.

Key words: atrial flutter, heart conductive system, age, transesophageal cardio stimulation, electrophysiological remodeling.

Адрес для переписки:

Юрій Васильевич Зінченко

ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» АМН України

03151, Київ, ул. Народного ополчення, 5

УДК 615.02-002

Г.А. Ігнатенко, І.В. Мухін, В.Е. ПодляскінаДонецький національний медичний університет ім. М. Горького
Науково-дослідна лабораторія адаптаційної медицини АМН України

Хронічна персистуюча фібриляція передсердь у пацієнтів похилого віку із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легенів

РЕЗЮМЕ

Розглянуто питання щодо лікування персистуючої фібриляції передсердь у пацієнтів похилого віку із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легенів. Встановлено, що застосування за такої сукупної патології сеансів інтервальної нормобаричної гіпокситерапії на фоні введення ліпосомальних препаратів дозволяє поліпшити результати лікування за рахунок зниження частоти серцевих скорочень, суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол, клінічно значущої і безбольової ішемії міокарда, а також покращання показників бронхіальної провідності.

Ключові слова:

хронічна персистуюча фібриляція передсердь, хворі похилого віку, супутнє хронічне обструктивне захворювання легенів.

Основною проблемою сучасної внутрішньої медицини з позиції геронтології є поліморбідність, яка, з одного боку, обумовлена постарінням населення, а з іншого – омолодженням і хронізацією захворювань [6].

Інтерес до вивчення сукупної кардіопульмональної патології на сучасному етапі розвитку медицини обумовлений не тільки лідируючими позиціями хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ) і фібриляції передсердь (ФП) за показниками поширеності, інвалідності і смертності, особливо серед представників старшої вікової категорії, але й за спільністю взаємно обтяжуючих патогенетичних механізмів і відсутністю чітко визначених принципів ефективного лікування хворих з такою сукупною патологією [1, 3, 7, 8, 15, 17].

Проблема ФП у хворих похилого і старечого віку стає все актуальнішою як внаслідок збільшення тривалості життя, так і через підвищення частоти цього захворювання з віком [15]. Так, частота ФП у загальній популяції дорівнює 1%, у людей віком 65–80 років – 4–5% і досягає 10–12% у пацієнтів старечого віку, переважно чоловіків [5].

ХОЗЛ посідає 4-те місце в світі серед причин передчасної смерті людей старших за 45 років [11]. В Україні смертність внаслідок ХОЗЛ становить 41,2 на 100 000 населення [10]. Поширеність ХОЗЛ серед людей старших за 65 років в США і Європі коливається від 7 до 34% у чоловіків (серед них 25–43% становлять курці) і від

6 до 15% у жінок (серед них 9–18% припадає на частку тих, хто палить). Вважається, що паління, особливо в сукупності з негативними соціальними чинниками, є основною причиною формування і прогресування ХОЗЛ.

У «Європейській білій книзі легенів» Україна представлена як одна з країн з найбільш високим рівнем смертності від ХОЗЛ серед чоловіків [11].

Патогенез і лікування обох захворювань (ФП і ХОЗЛ) у людей похилого віку залишається здебільше нерозробленим [7, 9, 12]. Тому впровадження нових напрямків діагностики і лікування ФП на тлі супутнього ХОЗЛ у людей літнього віку є актуальним.

Мета роботи – розроблення нових напрямків лікування хворих із кардіопульмональною сукупною патологією.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням перебували 110 хворих віком від 65 до 75 років із сукупною кардіопульмональною патологією (ФП і ХОЗЛ). Методом випадкової вибірки хворих було розділено на три групи. До 1-ї включено 30 пацієнтів, яким призначали традиційну медикаментозну терапію згідно з існуючими стандартами і діючими наказами. Додатково до медикаментозної терапії 40 хворим 2-ї групи проводили щоденні сеанси інтервальної нормобаричної гіпокситерапії (ІНБГТ) тривалістю 50–60 хв протягом 30 днів (гіпоксикатор «ГИП 10-1000-0» вироб-

ництва фірми «Трейд Медікал», Росія) [4]. Окрім стандартного лікування і ІНБГТ 40 пацієнтам 3-ї групи призначали щоденні внутрішньовенні інфузії вітчизняних ліпосомальних препаратів фосфатидилхоліну і кверцетину – ліпофлавіон-кардіо і ліпін [2]. Усі результати досліджень порівнювали з аналогічними у 30 практично здорових осіб аналогічного віку і статі (контроль).

Усім пацієнтам проводили базисну терапію ХОЗЛ, яка включала інгаляції бета-2 агоністів тривалої дії або М-холінолітиків, інгаляційні глюкокортикостероїди та муколітики. Терапія ФП ґрунтувалася на прийомі бета-адреноблокаторів, дигоксину, івабрадину, аміодарону, антитромбоцитарних засобів і/або пероральних антикоагулянтів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або сартанів. Додатково за наявності ІХС призначали нітрати, антагоністи кальцію та статини.

Для підбору хворих у дослідження і з метою оцінки впливу лікувальних програм на показники кардіального і пульмонального синдромів використовували 6–12-канальний електрокардіограф «BIOSET 8000» (Німеччина) [9, 10], бодиплетизмограф «Master Screen Body» (фірми «Jaeger», Німеччина) [8] і холтерівський монітор «Cardiotens» (Угорщина). Дослідження серцевого ритму, холтерівське моніторування ЕКГ та бодиплетизмографію проводили до і після лікування.

Критеріями включення до дослідження були: хронічна персистуюча ФП, необхідність у постійному прийомі пероральних антикоагулянтів і/або антитромбоцитарних

засобів, стенокардія напруження I–III функціонального класу (за NYHA), артеріальна гіпертензія I–II стадії. Критеріями невключення до дослідження були: гостра транзиторна, інтермітуюча або пароксизмальна форма ФП, ФП на тлі інфаркту міокарда, фібриляція шлуночків в анамнезі, наявність тромбів у порожнині лівого передсердя або його вушка, гострий коронарний синдром, післяінфарктна аневризма лівого шлуночка, прогресуюча стенокардія, стенокардія спокою, інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність III стадії, артеріальна гіпертензія III стадії, порушення функції щитоподібної залози, цукровий діабет, посттромбоемболічна легенева гіпертензія, стани, що перешкоджають фізичній активності (остеоартроз суглобів, анкілоз, тромбофлебіт, наявність тромбів у венах нижніх кінцівок тощо), стан після ревакцелізуєчих операцій на коронарних судинах, катетер-на абляція з приводу ФП в анамнезі, операція «лабіринт» або імплантація штучного водія серцевого ритму.

Статистичну обробку виконували за допомогою програм «Statistica 6» і «Biostatistica 4.03» з підрахунком критеріїв χ^2 і Стьюдента. Розходження вважали достовірними при $p < 0,05$. Табличні результати представлено у вигляді $M \pm m$, де M – середня арифметична, m – середнє квадратичне (стандартне) відхилення.

Результати дослідження та їх обговорення

У табл. 1 наведено характеристику хворих і практично здорових осіб. Групи не розрізнялися за віком, статтю

Таблиця 1

Характеристика хворих і практично здорових осіб

Характеристика	Група хворих і практично здорових осіб			
	1-ша (n=30)	2-га (n=40)	3-тя (n=40)	Практично здорові особи (n=30)
Вік ($M \pm m$), років	67,1 $\pm$ 1,9	68,2 $\pm$ 2,8	68,0 $\pm$ 2,9	67,9 $\pm$ 1,7
Стать (ч/ж), абс. ч.	25 / 5	29 / 11	35 / 5	19 / 11
Тривалість ХОЗЛ, ($M \pm m$), років	17,9 $\pm$ 1,8	19,1 $\pm$ 1,4	18,8 $\pm$ 1,5	–
Стадії ХОЗЛ, абс. ч. (%):				
– I	14(46,7%)	19(47,5%)	21(52,5%)	–
– II	16(53,3%)	21(52,5%)	19(47,5%)	–
Тривалість ФП, ($M \pm m$), років	7,9 $\pm$ 0,3	9,6 $\pm$ 0,4	8,2 $\pm$ 0,2	9,1 $\pm$ 0,4
Стадія хронічної серцевої недостатності:				
– I	13(43,3%)	18(45,0%)	15(37,5%)	5(16,7%)
– IIA	8(26,7%)	9(22,5%)	7(17,5%)	–
Стадія артеріальної гіпертензії, абс. ч. (%):				
– I	7(23,3%)	6(15,0%)	13(32,5%)	–
– II	15(50,0%)	11(27,5%)	14(35,0%)	–
Супутня патологія:				
– ІХС, ішемічна кардіопатія	22(73,3%)	33(82,5%)	35(87,5%)	20(66,7%)
– екстрасистолічна аритмія	17(56,7%)	29(72,5%)	18(45,0%)	–
– ревматичні вади серця	3(10,0%)	–	1(2,5%)	–
– синдром слабкості синусного вузла	1(3,3%)	1(2,5%)	–	–
– гіперплазія передміхурової залози	12(40,0%)	22(55,0%)	24(60,0%)	7(23,3%)
– атеросклероз артерій нижніх кінцівок	4(13,3%)	4(10,0%)	5(12,5%)	–

Примітка: наведено відсоток до загальної кількості хворих у кожній з груп; відмінності між аналогічними показниками статистично недостовірні при $p > 0,05$.

($\chi^2=6,8$; $p=0,1$), тривалістю і стадією ХОЗЛ ($\chi^2=0,2$; $p=0,8$), тривалістю ФП, стадією хронічної серцевої недостатності ($\chi^2=2,7$; $p=0,5$), наявністю і стадією артеріальної гіпертензії ($\chi^2=1,5$; $p=0,45$). Групи хворих і відносно здорових осіб відрізнялися за наявністю і частотою супутньої (окрім ФП і ХОЗЛ) патології ($\chi^2=28,1$; $p=0,001$). Серед супутніх хвороб переважали ІХС і/або ішемічна кардіопатія, порушення серцевого ритму, у чоловіків – доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

У табл. 2 представлено результати впливу лікування на кардіальний і пульмональний синдроми. Як виявилося, середня частота серцевих скорочень на фоні звичайної терапії підвищилася (1-ша група), очевидно, завдяки проведенню додаткової терапії бета-2 агоністами або М-холінолітиками, тоді як на фоні проведення ІНБГТ (2-га група) і її поєднання з ліпосомальною терапією (3-тя група), навпаки, її частота знизилася до оптимальної при ФП – $66,7 \pm 4,3$ за 1 хв. Слід відзначити, що комбінована терапія (ІНБГТ і ліпосомальні форми фосфатидилхоліну і кверцетину) більш позитивно впливала на частоту клінічно значущої і безбольової ішемії, ніж традиційне лікування (1-ша група) і монотерапія ІНБГТ (2-га група). Додавання до традиційної терапії ліпосомальних препаратів сприяло значному зниженню частоти надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол. Вплив лікування на пульмональний компонент за поєднаної патології проявлявся головним чином збільшенням на тлі лікування загальної фракції викиду (ЗФВ₁) для представ-

ників 2-ї і 3-ї груп. Встановлено зменшення потреби в додаткових інгаляціях короткодіючих бета-2 агоністів як вдень, так і вночі. Ці дані насамперед стосуються результатів використання в комплексному лікуванні ІНБГТ і ліпосомальних засобів.

Встановлено вікові порушення дихальної системи, до яких належать: ригідність і зниження екскурсії грудної клітки, її подібність до бочки, збільшення мертвого простору, редукція альвеолярної поверхні і капілярного русла, фіброз інтими, порушення дифузії газів, поверхневе дихання (через погіршення чутливості дихального центру до гіпоксії, за рахунок дегенеративних процесів судинного характеру, хвороби Альцгеймера), зниження кашльового рефлексу, погіршення мукоциліарного транспорту, злушення циліндричного епітелію бронхів, розвиток його метаплазії, згущення секрету залоз, що призводить до колонізації мікробної флори. Всі зазначені чинники зумовлюють погіршення бронхіальної провідності, зменшення життєвого об'єму і погіршення стану дифузії газів через альвеолярно-капілярну мембрану. Внаслідок цього показники дослідження функції зовнішнього дихання і дифузійної здатності легенів у хворих цієї категорії визнано гіршими за такі у пацієнтів середнього віку.

Наведені анатомо-функціональні порушення з боку дихальної системи, а також когнітивні зміни, складність оволодіння технікою і користування інгаляторами, погіршення пам'яті зумовили комплекс причин, які погіршують результати лікування хворих цієї категорії.

Таблиця 2

Динаміка показників кардіального і пульмонального синдромів

Показник	Група хворих і практично здорових осіб			
	1-ша (n=30)	2-га (n=40)	3-тя (n=40)	Практично здорові особи (n=30)
Вплив лікування на кардіальний синдром				
Середня частота серцевих скорочень, М±m	107,1±1,9 [#] 112,9±2,8 [#]	109,2±2,8 [#] 99,7±3,8 [#]	110,0±2,9 [#] 66,7±4,3 ^{*#}	75,9±1,7 77,2±2,2
Частота клінічно значущої ішемії міокарда, абс. ч. (%)	7(23,3%) 6(20,0%)	9(22,5%) 5(12,5%)	8(20,0%) 2(5,0%)	– –
Частота безбольової ішемії міокарда, абс. ч. (%)	4(13,3%) 4(13,3%)	7(17,5%) 7(17,5%)	6(15,0%) 1(2,5%)	3(10,0%) 3(10,0%)
Добова кількість суправентрикулярних екстрасистол, М±m	1103,3±9,8 [#] 1219,5±7,8 ^{*#}	1022,9±9,9 [#] 925,4±10,7 ^{*#}	1005,7±17,4 [#] 337,6±10,1 ^{*#}	59,2±2,6 55,7±3,3
Добова кількість шлуночкових екстрасистол, М±m	233,8±4,5 [#] 299,1±5,6 ^{*#}	249,8±3,8 [#] 204,1±5,0 ^{*#}	311,0±6,8 [#] 115,2±9,2 ^{*#}	14,3±1,8 15,0±2,2
Вплив лікування на пульмональний синдром				
ЗФВ ₁ (% від належного)	63,7±0,7 [#] 60,6±1,9 [#]	66,2±1,6 [#] 79,1±2,2 [*]	63,8±0,7 [#] 81,7±1,9 [*]	82,2±1,6 82,1±2,9
Потреба в додаткових інгаляціях короткодіючих бронхоспазмолітиків удень	2,7±0,3 2,6±0,1	2,5±0,2 2,1±0,1 [*]	2,7±0,3 1,8±0,1 [*]	– –
Потреба в додаткових інгаляціях короткодіючих бронхоспазмолітиків уночі	3,5±0,3 3,4±0,2	3,1±0,3 3,0±0,2	3,3±0,4 2,0±0,3 [*]	– –

Примітка. У верхній частині кожної клітини наведені результати до лікування, а в нижній – після лікування; * – відмінності між аналогічними показниками до та після лікування статистично достовірні при $p<0,05$; # – відмінності між аналогічними показниками у хворих і практично здорових осіб статистично достовірні при $p<0,05$.

Частоту поліморбідних захворювань у людей похилого віку наведено в табл. 3. Слід зазначити, що частота ФП у пацієнтів з ХОЗЛ становила 33,9%, тобто більш ніж 25%.

Таблиця 3

**Поширеність супутньої патології
у людей похилого віку з ХОЗЛ [17]**

Супутня патологія	Поширеність (%)
Артеріальна гіпертензія	48,6
ІХС	37,2
Цереброваскулярні захворювання	36,7
Фібриляція або миготіння передсердь	33,9
Хронічна ниркова недостатність	23,4
Вади серця	16,5
Виразкове ураження шлунка	16,1
Хронічні хвороби печінки	15,6
Ураження периферичних артерій	12,8
Інші хронічні захворювання	6,4

Причинами порушення процесів газової дифузії через альвеолярно-капілярну мембрану у пацієнтів ХОЗЛ є клітинна запальна інфільтрація, набряк, процеси склерозування, порушення альвеолярно-капілярної проникності [5]. Останніми роками з'явилися лікарські засоби, що локально впливають на структуру біологічних мембран, зокрема альвеолярно-капілярну мембрану [2]. З огляду на це вважають, що молекули фосфатидилхоліну або кверцетину, що вміщені в ліпосому (мікровезикулу), дозволяють оптимізувати локальну доставку «будівельного матеріалу» і надавати «трофічну» дію пошкодженим біологічним мембранам [2].

Вельми важливою обставиною є те, що сурфактант – це суміш фосфоліпідів, зокрема фосфатидилхоліну і білків, які продукують альвеолоцити другого типу. Як відомо, при ХОЗЛ формується абсолютний або відносний дефіцит сурфактанту. Вважається, що введення фосфатидилхоліну в ліпосомальній формі дозволяє активізувати синтез як сурфактанту, так і структурних компонентів біомембран [13], завдяки чому і забезпечується нормальне функціонування білків і ферментних систем, вбудованих у мембрану [14, 16].

Унікальні дані Фремінгемського дослідження присвячені дослідженню частоти розвитку ФП у 2080 чоловіків і 2641 жінки. Протягом 38-річного спостереження у 562 з цих хворих (47% з них – чоловіки) спостерігали ФП. У чоловіків 2-річна частота формування ФП складала від 6 на 1000 обстежених віком 55–64 років до 76 на 1000 обстежених віком 85–94 років. У жінок ці показники становили від 4 до 63 на 1000 досліджених. Кумулятивна 22-річна частота формування ФП складала 21,5 на 1000 чоловіків і 17,1 – на 1000 жінок. У країнах, що розвиваються, захворюваність на ФП нижча, ніж у країнах Заходу. Це можна пояснити тим, що в країнах, які розвиваються, переважна кількість ФП припадає на ревматизм за невисокої

загальної тривалості життя, тоді як у розвинутих країнах – це відбувається за рахунок постаріння населення та ІХС. Вельми важливим є той факт, що приблизно у 25% хворих із ФП виявляють клінічні ознаки застійної серцевої недостатності, а у 1/3 – цереб्रोемболічні катастрофи [2].

Висновки

Проведення сеансів ІНБГТ із внутрішньовенними формами фосфатидилхоліну і кверцетину в комплексному лікуванні пацієнтів похилого віку із ФП і ХОЗЛ дозволяє знизити частоту серцевих скорочень, суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол, клінічно значущої і безбольової ішемії міокарда, а також поліпшити показники бронхіальної провідності і оптимізувати добову потребу в інгаляційних бета-2 агоністах.

Список літератури

- Амосова К.М., Гавриленко Т.І., Січінава Д.Ш., Корніліна О.М. Вплив супутнього хронічного обструктивного захворювання легень на сироватковий вміст маркерів імунного запалення у пацієнтів із ішемічною хворобою серця // Серце і судини. – 2007. – № 4. – С. 98–105.
- Бажутин Н.Б., Золин В.В., Колокольцов А.А., Таргонский С.Н. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике // Здоров'я України. – 2007. – № 3. – С. 71.
- Гельцер Б.И., Бродская Т.А. Результаты исследования центрального артериального давления у больных хронической обструктивной болезнью легких // Терапевт. арх. – 2008. – № 3. – С. 15–20.
- Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. Гипокситерапия. ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург, 2003. – 536 с.
- Коломеец Н.М., Бакшеев В.И., Зарубина Е.Г. и др. Клиническая эффективность ивабрадина у пациентов с кардиореспираторной патологией // Клин. медицина. – 2008. – № 5. – С. 44–55.
- Короли Н.А., Орлова Е.Е., Маркова А.В., Ребров А.П. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких // Терапевт. арх. – 2008. – № 3. – С. 1–3.
- Короли Н.А., Ребров А.П. Смертность при хронической обструктивной болезни легких: роль коморбидности // Клин. медицина. – 2008. – № 3. – С. 18–21.
- Коркушко О.В., Асанов Э.О., Писарук А.В., Чеботарев Н.Д. Особенности диффузионной способности и равномерности вентиляции легких при гипоксическом стрессе у людей пожилого возраста // Укр. пульмонолог. журн. – 2007. – № 2. – С. 39–41.
- Коркушко О.В., Лишнева Ю.В., Бодрецкая Л.А. и др. Изменения левого предсердия у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, осложненной мерцательной аритмией // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 78–84.
- Мартынов И.В., Алехин М.Н. Место доплерографической визуализации скоростей движения тканей в диагностике болезней сердца // Терапевт. арх. – 2008. – № 4. – С. 5–8.

11. Фещенко Ю.И., Гаврисюк В.К., Дзюблик А.Я. Фармакотерапия больных с обострениями хронического обструктивного заболевания легких // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 2. – С. 5–8.
12. Фуштей И.М., Подсевакина С.Л., Паламарчук А.И., Ткаченко О.В. Особенности клинико-функционального состояния миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и хроническими заболеваниями легких // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 85–88.
13. Шойхет Я.Н., Клестер Е.Б., Головин А.В. Нарушения ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца // Клин. медицина. – 2008. – № 3. – С. 21–26.
14. Agusti A.G.N. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – № 2. – P. 367–370.
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Workshop report, global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Update 2007. Bethesda, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2007.
16. Elbayoumi T.A, Torchilin V.P. Liposomes for targeted delivery of antithrombotic drugs // Expert Opin. Drug Deliv. – 2008. – Vol. 5 (11). – P. 1185–1198.
17. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28. – P. 1245–1257.

Хроническая персистирующая фибрилляция предсердий у пациентов пожилого возраста с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, В.Э. Подляскина

РЕЗЮМЕ. Рассмотрены вопросы лечения персистирующей фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста с сопутствующим хроническим обструктивным заболеванием легких. Установлено, что проведение при такой сочетанной патологии сеансов интервальной нормобарической гипокситерапии на фоне введения липосомальных препаратов позволяет улучшить результаты за счет снижения частоты сердечных сокращений, суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, клинически значимой и безболевого ишемии миокарда, а также улучшения показателей бронхиальной проходимости.

Ключевые слова: хроническая персистирующая фибрилляция предсердий, больные пожилого возраста, сопутствующее хроническое обструктивное заболевание легких.

Chronic persistent atrial fibrillation in elderly patients with concomitant chronic obstructive lung disease

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, V.E. Podlaskina

SUMMARY. Dealt with have been the issues of treatment of atrium fibrillation in elderly patients with concomitant chronic obstructive lung disease. It has been established that at such combined pathology the interval normobaric hypoxic therapy sessions against injection of liposome drugs improved the results of treatment at the expense of the reduced frequency of cardiac contractions, supraventricular and ventricular extrasystoles, clinically significant and painless myocardial ischemia as well as the improved airway conductance.

Key words: chronic persistent atrium fibrillation, elderly patients, concomitant chronic obstructive lung disease.

Адреса для листування:

Ігор Віталійович Мухін
83048, Донецьк, вул. Артема, 159, кв. 117

УДК 616.12-008.64-036.12-02:616-005.4]-06:616.379.008.64]-06:616.155.2-084:615.273.53

В.В. Сиволап, М.Ю. Колесник

Запорізький державний медичний університет

Профілактика тромботичних ускладнень у хворих із декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу із супутнім цукровим діабетом 2-го типу за допомогою клопідогреля

РЕЗЮМЕ

Визначено переваги застосування блокатора АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів клопідогреля у хворих із декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю ішемічного ґенезу та супутнім цукровим діабетом 2-го типу для попередження розвитку тромботичних ускладнень.

Ключові слова:

декомпенсована хронічна серцева недостатність ішемічного ґенезу, цукровий діабет, клопідогрель, тромботичні ускладнення.

На сьогодні є значна кількість даних експериментальних і клінічних досліджень, які свідчать, що одним з основних патофізіологічних механізмів розвитку тромботичних ускладнень у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ішемічного ґенезу і супутнім цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу є підвищення функціональної активності тромбоцитів та коагуляційного потенціалу [1].

Серед загальноновизнаних лабораторних методів визначення порушень функціональної активності тромбоцитів та підвищення ризику виникнення тромботичних ускладнень у хворих із декомпенсованою ХСН ішемічного ґенезу і супутнім ЦД 2-го типу є дослідження функціональних властивостей тромбоцитів в умовах спонтанної або стимульованої різними індукторами агрегації (адреналін, АДФ, ристоміцин, колаген тощо) за допомогою агрегатометрії [2]. У таких хворих існує потреба в удосконаленні існуючих терапевтичних підходів для профілактики та лікування тромботичних ускладнень. По-перше, чинні рекомендації провідних європейських та американських кардіологічних товариств пропонують проводити подвійну дезагрегантну терапію ацетилсаліциловою кислотою (АСК) та клопідогрелем упродовж року після гострого інфаркту міокарда [3]. У той же час у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, найчастіше вже впродовж першого року після некрозу спостерігається формування

ХСН через систолічну дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ), а тривале застосування АСК асоціюється з підвищенням ризику прогресування серцевої недостатності. По-друге, між АСК та інгібіторами АПФ існують певні конкурентні взаємодії, які призводять до зниження ефективності останніх [4]. По-третє, доведено значно меншу ефективність (менше 10%) АСК у попередженні серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ішемічною хворобою серця у поєднанні із ЦД 2-го типу, ніж у хворих без супутнього ЦД, в популяції яких профілактична ефективність АСК у попередженні кардіоваскулярних подій сягає 40%. І останнє, досі не вирішено проблему резистентності до АСК, яка, за даними різних джерел, перевищує 40%. Результати наших досліджень свідчать про наявність резистентності до АСК майже у 80% хворих із ХСН ішемічного ґенезу і супутнім ЦД (чутливість 50%, специфічність 81%), у той час як у хворих із ХСН ішемічного ґенезу без ЦД частота резистентності до АСК не перевищувала 57% (чутливість 77,8%, специфічність 46,2%).

Результати міжнародних багатоцентрових досліджень (WATCH, WASH, PLUTO-CHF) довели високу анти-тромботичну ефективність блокаторів АДФ-рецепторів тромбоцитів порівняно з іншими дезагрегантними та антикоагулянтними препаратами у хворих із ХСН ішемічного та неішемічного ґенезу із синусовим ритмом та систолічною дисфункцією, їхню здатність ефективно конт-

ролювати АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, знизувати ризик розвитку інфаркту міокарда, поліпшувати прогноз щодо виживаності та запобігати розвитку кардіо-васкулярних ускладнень [5–7].

Саме тому корекцію підвищеної агрегації тромбоцитів за допомогою блокаторів АДФ-рецепторів тромбоцитів у хворих із декомпенсованою ХСН ішемічного генезу і супутнім ЦД 2-го типу можна розглядати як альтернативу рутинному застосуванню АСК, що має стати обов'язковою частиною профілактичних і лікувальних програм.

Мета дослідження – удосконалення профілактики тромботичних ускладнень у хворих із декомпенсованою ХСН ішемічного генезу на тлі ЦД 2-го типу шляхом вивчення впливу блокатора АДФ-залежної агрегації тромбоцитів клопидогреля на показники функціональної активності хворих, параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки, тромбоцитарний гемостаз, вегетативний баланс та найближчий прогноз (28 діб).

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 65 хворих (середній вік – $62,5 \pm 7,56$ року) із ХСН ішемічного генезу у стані декомпенсації кровообігу на тлі ЦД. Дослідження проведено на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ЗДМУ – кардіологічному відділенні КУ «6-та міська клінічна лікарня» м. Запоріжжя та ЦНДЛ Запорізького державного медичного університету за Програмою виконання сумісних наукових досліджень між кафедрою пропедевтики внутрішніх хвороб з доглядом за хворими та ЦНДЛ ЗДМУ на 2007–2011 рр.

Критеріями включення до дослідження були:

- серцева недостатність ішемічного генезу в стані декомпенсації II–IV ФК за NYHA;
- синусовий ритм;
- післяінфарктний кардіосклероз в анамнезі;
- ЦД 2-го типу у пацієнтів, які дотримуються дієти або приймають препарати сульфонілмочевини та/або бігуаніди;
- анамнез тривалого прийому АСК у добовій дозі 75–100 мг;
- письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були:

- ЦД 1-го типу;
- ЦД 2-го типу з прийомом препаратів інсуліну;
- ЦД 2-го типу з прийомом препаратів групи тіазолідиндіонів;
- наявність клінічно значущої супутньої патології, що включає:
 - хронічну печінкову недостатність;
 - фібриляцію або тріпотіння передсердь;
 - геморагічний інсульт в анамнезі;
 - великі кровотечі в анамнезі;
 - пептичну виразку шлунка або дванадцятипалої кишки у стадії загострення;
 - гострі інфекційні захворювання;
 - злоякісні пухлини;
- відсутність базисної медикаментозної терапії ХСН;
- відмова від участі у дослідженні з будь-якої причини.

Діагноз ХСН встановлювали відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України [8]. В усіх хворих визначали рівень мозкового натрійуретичного пептиду з використанням стандартного набору виробництва фірми «Biomedica» (Австрія) за допомогою мікропланшетного фотометра DigiScan-400 ЦНДЛ ЗДМУ. ЦД діагностували за наявності анамнестичних даних щодо ЦД та/або підвищення рівня глюкози в плазмі венозної крові натще – серце понад 7 ммоль/л. Додатково визначали рівень глікованого гемоглобіну імунотурбідиметричним методом на автоматичному аналізаторі Olympus AU-640 у незалежній діагностичній лабораторії «Діасервіс», що відповідає критеріям акредитації.

В усіх хворих проведено загальноклінічне обстеження, тест із 6-хвилинною ходьбою, визначено клінічний перебіг ХСН за допомогою шкали В.Ю. Марєєва, досліджено варіабельність серцевого ритму з визначенням традиційних часових та спектральних показників, виконано трансторакальну ехокардіоскопію на ультразвуковому діагностичному приладі «MyLab 50 CV XVision» («Esaote», Італія) з використанням фазованого датчика RA230E (2–4 МГц) на 2-й день госпіталізації. Пацієнтів обстежено в положенні лежачи на лівому боці та на спині за загальноприйнятою методикою [9].

Усім хворим на 2-й день госпіталізації проведено дослідження агрегації тромбоцитів на аналізаторі агрегації тромбоцитів AP 2110 «SOLAR» (Білорусь) ЦНДЛ ЗДМУ за методикою, описаною у наших попередніх роботах [10]. У якості індукторів агрегації використано АДФ у кінцевій концентрації 5 та 20 мкмоль/л, а також розчин адреналіну гідротартрату в кінцевій концентрації 5 мкмоль/л. На отриманих агрегатограмах оцінено максимальний ступінь (%), час (с) та швидкість агрегації (%/с), а також ступінь агрегації (%) на 5-й хвилині для АДФ.

Визначено плазмові концентрації маркерів активації тромбоцитарного гемостазу – Р-селектину та розчинного CD40L – за допомогою стандартних наборів виробництва фірми «Bender MedSystems GmbH» (Австрія) з використанням мікропланшетного фотометра DigiScan-400 ЦНДЛ ЗДМУ. Всі дослідження виконано відповідно до інструкцій для проведення аналізу, що надавалися до наборів.

Хворих було розділено на дві групи залежно від виду дезагрегантної терапії. Пацієнти 1-ї групи ($n=35$) продовжували прийом АСК упродовж всього терміну компенсації серцевої недостатності (28 діб). Хворим 2-ї групи ($n=30$) відміняли АСК та призначали клопидогрель у дозі 75 мг на добу. Весь період лікування з приводу декомпенсації ХСН (28 діб) хворі 2-ї групи отримували перорально замість АСК клопидогрель на фоні традиційної базисної терапії ХСН бета-блокаторами та інгібіторами АПФ. За умов досягнення компенсації серцевої недостатності та/або по закінченні терміну лікування хворим знову призначали дезагрегант АСК замість клопидогреля.

Термін спостереження склав 28 днів. Кумулятивною кінцевою точкою дослідження були смерть з будь-якої причини/нефатальний інфаркт міокарда/нефатальний інсульт або транзиторна ішемічна атака/нестабільна

стенокардія/тромбоемболія легеневої артерії/госпіталізація з приводу ХСН.

Статистичну обробку матеріалів здійснено із застосуванням пакета програм «STATISTICA 6» («Statsoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Нормальність розподілу кількісних ознак проаналізовано за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики за умов нормального розподілу надано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M \pm SD$), а за умов ненормального розподілу – у вигляді медіани та міжквартильного розмаху – $Me(Q_{25}-Q_{75})$. Якісні показники представлено у вигляді абсолютної кількості та процентів. Порівняння кількісних показників проведено за критерієм Манна-Уїтні, а якісних – за тестом Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати 28-денного лікування хворих із декомпенсованою ХСН та ЦД, які продовжували приймати АСК

Під впливом традиційної базисної терапії з використанням АСК на 28-му добу лікування спостерігалось покращання функціонального стану хворих із декомпенсованою ХСН та супутнім ЦД. За даними тесту 6-хвилинної ходьби відстань, що була здолана хворими, збільшилась на 6,5%: з 350 (300-400) до 373 (305-410) м ($p=0,002$). Середній бал за шкалою В.Ю. Марєєва зменшився на 20%: з 5 (4-6) до 4 (3-5) балів ($p=0,0002$). Зниження рівня мозкового натрійуретичного пептиду на 12% майже досягло межі статистичної вірогідності ($p=0,06$).

Покращання функціонального стану хворих супроводжувалося поліпшенням показників внутрішньосерцевої гемодинаміки. Кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ) зменшився на 1,7% ($p=0,03$): з 4,1 (3,61-4,75) до 4,03 (3,37-4,54) см. Фракція викиду (ФВ) ЛШ вірогідно зросла на 10,4% ($p=0,03$): із 48 (43-58) до 53 (45-65)%. Фракція скорочення (ФС) ЛШ зросла на 12% ($p=0,02$): з 25 (22-31) до 28 (23-35)%. Тиск заклинювання легених капілярів (ТЗЛК) знизився на 1,3% ($p=0,03$): з 15,2 (12,7-19) до 15 (12,3-16,2) мм рт. ст. Інші лінійні розміри порожнини серця, індексовані об'ємні показники порожнини серця, параметри легеневого та трансмітрального потоку вірогідно не змінилися.

Виявлено вірогідне зниження активності парасимпатичної ланки варіабельності серцевого ритму (BCP) на 28-му добу лікування: часовий показник RMSSD знизився на 5,9% ($p=0,04$): з 16,9 (12,7-27,5) до 15,9 (11,1-26) мс, спектральний показник HF – на 10% ($p=0,04$): з 106,4 (64,1-364,7) до 95,8 (48-253,8) ms^2 .

Оскільки хворі продовжували застосовувати АСК упродовж всього терміну досягнення компенсації серцевої недостатності, то достовірних змін у параметрах агрегації тромбоцитів та активності гуморальних факторів тромбоцитарного гемостазу (Р-селектину та розчинного CD40L) не зафіксовано.

Показники вуглеводного обміну за означений термін спостереження достовірно не змінилися.

Таким чином, покращання клінічного стану хворих із ХСН та супутнім ЦД при застосуванні традиційної базисної терапії з використанням АСК супроводжувалося вірогідним збільшенням дистанції 6-хвилинної ходьби на 6,5% ($p=0,002$), зменшенням балу за шкалою В.Ю. Марєєва на 20% ($p=0,0002$), достовірним зменшенням КСР ЛШ на 1,7% ($p=0,03$), збільшенням ФВ на 10,4% ($p=0,03$) та ФС ЛШ на 12% ($p=0,02$), а також зменшенням ТЗЛК на 1,3% ($p=0,03$) і рівня мозкового натрійуретичного пептиду на 12% ($p=0,06$). У той же час зареєстровано зниження активності парасимпатичного відділу ВНС за часовими та спектральними показниками: RMSSD – на 5,9% ($p=0,04$), HF – на 10% ($p=0,04$). Показники трансмітрального потоку і легеневої гемодинаміки не змінювалися.

Результати 28-денного лікування хворих із декомпенсованою ХСН та супутнім ЦД, яким замінювали АСК на клопидогрель

У пацієнтів цієї групи також відзначено покращання функціонального стану під впливом традиційної базисної терапії на 28-му добу лікування. За даними тесту 6-хвилинної ходьби відстань, що була здолана хворими, збільшилась на 9,7% ($p=0,0006$): з 353 (280-390) до 387,5 (295-410) м. Середній бал за шкалою В.Ю. Марєєва зменшився на 36,3% ($p=0,000004$): з 5,5 (5-7) до 3,5 (3-5) бала, що супроводжувалося тенденцією до зниження рівня мозкового натрійуретичного пептиду на 12,6% ($p=0,068$) та суттєвим покращанням внутрішньосерцевої гемодинаміки. Вірогідно знизився кінцевий діастолічний тиск ЛШ на 8,2% ($p=0,03$): з 13,4 (11,2-18,7) до 12,3 (10,5-16,2) мм рт. ст., середній тиск в легеневій артерії – на 26,1% ($p=0,047$): з 36,7 (20,8-50,4) до 27,1 (21,1-42,5) мм рт. ст. Покращилось діастолічне наповнення ЛШ – збільшилось співвідношення інтегральних швидкостей трансмітрального потоку I_e/I_a на 8,9% ($p=0,04$): з 1,23 (0,86-1,5) до 1,34 (1-1,6) ум. од. Інші морфометричні та доплерографічні показники ЛШ не змінювалися.

Вірогідних змін показників ВСР не відбулося.

Оскільки відміна АСК супроводжувалася вивільненням тромбоксанового ланцюга агрегації тромбоцитів, а призначення клопидогреля сприяло блокуванню АДФ-залежної агрегації тромбоцитів, ми отримали очікувані зміни показників агрегації тромбоцитів. Ступінь адреналіну-індукованої агрегації тромбоцитів збільшився на 122% ($p=0,0007$): з 27 (12,8-54,5) до 60,1 (24,1-88,1)%; ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (5 мкмоль/л) зменшився на 27% ($p=0,0007$): з 62,4 (56,2-72,9) до 45,6 (31,2-69,6)%; ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (5 мкмоль/л) на 5-й хвилині знизився на 39,6% ($p=0,0005$): з 59,3 (50,5-66,5) до 35,8 (17,7-57,3)%; швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (5 мкмоль/л) зменшилася на 30,4% ($p=0,01$): з 57,5 (39,2-69,2) до 39,5 (27,2-59)%; ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (20 мкмоль/л) знизився на 22,6% ($p=0,008$): з 72,9 (62-78,3) до 56,4 (38,2-81,5)%; ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (20 мкмоль/л) на 5-й хвилині знизився на 28% ($p=0,005$): з 71,7 (59,8-76,1) до 51,6 (36,5-79)%.

Показники вуглеводного обміну достовірно не змінилися.

Таким чином, покращання клінічного стану хворих із декомпенсованою ХСН і супутнім ЦД при застосуванні традиційної базисної терапії впродовж 28 діб, за умов зміни АСК на клопидогрель, супроводжувалось вірогідним збільшенням дистанції 6-хвилинної ходьби на 9,7% ($p=0,0006$), зменшенням бала за шкалою В.Ю. Марєєва на 36,3% ($p=0,000004$), зменшенням кінцевого діастолічного тиску (КДТ) ЛШ на 8,2% ($p=0,03$) та систолічний тиск у легеневій артерії (СТЛА) на 26,1% ($p=0,047$), покращанням діастолічного профілю наповнення ЛШ, зниженням показників АДФ-індукованої (5 та 20 мкмоль/л) агрегації тромбоцитів, збільшенням адреналініндукованої агрегації тромбоцитів на 122% ($p=0,0007$). Відзначено тенденцію до зниження рівня мозкового натрійуретичного пептиду на 12,6% ($p=0,068$).

Порівняльний аналіз результатів лікування хворих із ХСН та супутнім ЦД із застосуванням АСК і пацієнтів із ХСН на тлі ЦД, які приймали клопидогрель

Результати у хворих групи АСК та групи клопидогреля на 28-му добу лікування вірогідно не розрізнялись за показниками тесту 6-хвилинної ходьби, шкали В.Ю. Марєєва та внутрішньосерцевої гемодинаміки. Проте у хворих групи клопидогреля наприкінці лікування виявлено менший розмір лівого передсердя на 5,6% ($p=0,026$) та кращий профіль наповнення ЛШ, про що свідчить нижча на 16,6% ($p=0,04$) інтегральна швидкість трансмітрального передсердного потоку Іа: 0,05 (0,04–0,06) проти 0,06 (0,05–0,08) ум. од.

За показниками ВСР групи АСК та клопидогреля достовірно не відрізнялись.

Ступінь адреналініндукованої агрегації тромбоцитів був вірогідно вищий (на 206,6%; $p=0,0006$) у хворих групи клопидогреля: 60,1 (24,1–88,1) проти 19,6 (9,6–35,6)% у пацієнтів групи АСК.

Ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (5 мкмоль/л) був достовірно нижчим (на 31,3%; $p=0,0003$) у хворих групи клопидогреля: 45,6 (31,2–69,6) проти 66,4 (58,1–77,3)%. Ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (5 мкмоль/л) на 5-й хвилині був нижчим на 41,3% ($p=0,0003$) у хворих групи клопидогреля: 35,8 (17,7–57,3) проти 61 (51,7–72,3)% у групі АСК. Швидкість АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (5 мкмоль/л) була на 35,6% ($p=0,01$) меншою у хворих групи клопидогреля: 39,5 (27,2–59) проти 61,4 (41–75,6)%.

Ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (20 мкмоль/л) був нижче на 20,4% ($p=0,02$) у хворих групи клопидогреля: 56,4 (38,2–81,5) проти 70,9 (66,6–81,5)% у пацієнтів групи АСК. Ступінь АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (20 мкмоль/л) на 5-й хвилині стимуляції був нижчим на 24,8% ($p=0,02$) та становив 51,6 (36,5–79) проти 68,6 (61,7–77,6)% у хворих групи АСК.

Рівень Р-селектину та розчинного CD 40L, мозкового натрійуретичного пептиду, а також показники вуглеводного обміну в зазначених групах не відрізнялись. Але у хворих із ХСН та ЦД після лікування клопидогрелем

відзначено вірогідно менший вміст С-пептиду – на 12% ($p=0,039$), ніж аналогічний показник у пацієнтів із ХСН та ЦД після застосування АСК.

Таким чином, прийом упродовж 28 діб як клопидогреля, так і АСК супроводжувався співставним позитивним впливом на стан хворих із декомпенсованою ХСН та супутнім ЦД і показники їхньої функціональної активності: тест 6-хвилинної ходьби та кількість балів за шкалою В.Ю. Марєєва. Була відсутня достовірна різниця між показниками ВСР, вмістом Р-селектину, розчинного CD40L та мозкового натрійуретичного пептиду у хворих із ХСН та ЦД після лікування як АСК, так і клопидогрелем.

У той же час застосування клопидогреля мало певні переваги перед АСК. У хворих із декомпенсованою ХСН та супутнім ЦД наприкінці лікування клопидогрелем виявлено вірогідно менший розмір лівого передсердя на 5,6% ($p=0,026$) та меншу на 16,6% ($p=0,04$) Іа передсердного потоку наповнення ЛШ, ніж у хворих із декомпенсованою ХСН та супутнім ЦД наприкінці лікування АСК, що свідчить про зменшення перевантаження об'ємом лівого передсердя та покращання профілю діастолічного наповнення ЛШ.

Терапія клопидогрелем упродовж 28 діб асоціювалась у хворих із декомпенсованою ХСН та супутнім ЦД з очікуваним зростанням ступеня адреналініндукованої агрегації тромбоцитів на 206,6% ($p=0,0006$) та пригніченням ступеня АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів (20 мкмоль/л) на 20,4% ($p=0,02$) у порівнянні з аналогічними показниками у хворих із декомпенсованою ХСН та супутнім ЦД наприкінці лікування АСК.

Оцінка кінцевих клінічних точок за весь період (28 діб) лікування у групі клопидогреля не виявила жодної тромботичної події, в той же час в групі АСК було зареєстровано один випадок тромбоемболії легеневої артерії та один – повторного інфаркту міокарда. В обох групах були відсутні випадки будь-яких кровотеч.

Висновки

1. Корекцію підвищеної агрегації тромбоцитів за допомогою блокатора АДФ-рецепторів тромбоцитів клопидогреля у хворих із декомпенсованою ХСН ішемічного генезу та супутнім ЦД 2-го типу можна розглядати як альтернативу застосуванню АСК та обов'язкової частини профілактичних і лікувальних програм.

2. Завдяки такому способу лікування забезпечено безперервну дезагрегантну терапію, вирішено проблему подолання аспіринорезистентності та конкурентної взаємодії АСК з інгібіторами АПФ, що сприяє більш швидкому досягненню компенсації серцевої недостатності, поліпшенню показників функціональної активності хворих, зменшенню перевантаження об'ємом лівого передсердя та покращанню профілю діастолічного наповнення ЛШ.

Список літератури

1. Chung I. Platelets and heart failure / I. Chung, G.J.H. Lip // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2623–2631.

2. Gresele P. Platelets in thrombotic and non-thrombotic disorders / P. Gresele. – London: Cambridge University Press, 2002. – 1101 p.
3. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29, No. 19. – P. 2348–2442.
4. Davie A.P. Even low-dose aspirin inhibits arachidonic acid induced vasodilation in heart failure / A.P. Davie, M.P. Love, J.J. McMurray et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2000. – Vol. 67. – P. 530–537.
5. The Warfarin and antiplatelet therapy in chronic heart failure (WATCH) trial / B.M. Massie, J.F. Collins, S.E. Ammon et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 1616–1624.
6. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure / J.G. Cleland, I. Findlay, S. Jafri et al. // Am. Heart J. – 2004. – Vol. 148. – P. 157–164.
7. Effects of clopidogrel and aspirin combination versus aspirin alone on platelet aggregation and major receptor expression in patients with heart failure: the Plavix Use for Treatment Of Congestive Heart Failure (PLUTO-CHF) trial / V.L. Serebruany, A.I. Malinin, S.D. Jerome et al. // Am. Heart J. – 2003. – Vol. 146. – P. 713–720.
8. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих // Серцева недостатність. – 2009. – Т. 1 (додаток). – С. 4–22.
9. American Society of Echocardiography Recommendations for Use of Echocardiography in Clinical Trials // J. of the Amer. Society of Echocardiography. – 2004. – Vol. 17. – P. 1086–1119.
10. Сыволап В.В. Особенности агрегации тромбоцитов у практически здоровых лиц в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы / В.В. Сыволап, М.Ю. Колесник // Запорожский мед. журн. – 2007. – № 5. – С. 24–28.

Профілактика тромботических ускладнень у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю ішемічного генеза і супутствующим сахарним діабетом 2-го типу з використанням клопидогреля

В.В. Сыволап, М.Ю. Колесник

РЕЗЮМЕ. Виявлені переваги використання блокатора АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів клопидогреля у пацієнтів з декомпенсованою хронічною серцевою недостатністю ішемічного генеза і супутствующим сахарним діабетом 2-го типу для предупреждения тромботических осложнений.

Ключевые слова: декомпенсованная хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза, сахарный диабет, клопидогрель, тромботические осложнения.

Prevention of thrombotic complications in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus using the drug Clopidogrel

V.V. Syvolap, M.Yu. Kolesnik

SUMMARY. There are advantages of using the ADP-induced platelet blocker, Clopidogrel, in the patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus in terms of its protective anti-thrombotic action, as has been shown by our study findings.

Key words: ischemic chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, Clopidogrel, thrombotic complications.

Адреса для листування:

Михайло Юрійович Колесник
Запорізький державний медичний університет
69035, Запоріжжя, вул. Сталеварів, 34

УДК 616.12-008.331.1+546.172.6-31

К.А. Бобришев, Є.І. Моргун, О.Є. Супрун, М.І. Зінкович

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Роль оксиду азоту у формуванні різних типів сольової реактивності артеріального тиску при есенційній артеріальній гіпертензії

РЕЗЮМЕ

Обстежено 56 хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) II стадії і 18 здорових осіб. Для визначення типу сольової реактивності артеріального тиску (АТ) використано балансовий протокол. В умовах низько- і високосольового раціонів за допомогою ультразвукового методу визначено приріст діаметра плечової артерії на тлі реактивної гіперемії як показник системної дисфункції ендотелію, з використанням реактиву Грісса вираховано сумарну концентрацію нітратів і нітритів плазми крові та їхню добову екскрецію із сечею, за допомогою імуноферментного методу оцінено альбумінурію як маркер продукції азоту оксиду нирковими судинами. Хворих було розділено на солерезистентних (n=20), солечутливих (n=26) і «парадоксальних реакторів» (n=10). У хворих із солерезистентною ЕАГ реєстрували відносно невелику системну дисфункцію ендотелію, ступінь якої не залежав від кількості вживаного натрію хлориду. При цьому дисфункцію ендотелію ниркових судин не було виявлено ані на тлі низькосольового, ані в умовах високосольового раціону. Хворим із солечутливою ЕАГ була притаманна і системна, і ниркова дисфункція ендотелію. Системна дисфункція ендотелію мала значний ступінь, на який не впливала кількість вживаного натрію хлориду. В той же час ниркова дисфункція ендотелію зменшувалася в умовах низькосольового раціону. У хворих із ЕАГ з парадоксальною реактивністю АТ виявлено помірну системну і значну ниркову дисфункцію ендотелію, яка в обох випадках не залежала від сольового раціону.

Ключові слова:

есенційна артеріальна гіпертензія, натрію хлорид, сольова реактивність артеріального тиску, азоту оксид, ендотеліальна дисфункція, мікроальбумінурія.

Надмірне вживання кухонної солі вважається одним з головних чинників ризику виникнення і прогресування артеріальної гіпертензії (АГ) [1]. Саме тому обов'язковою складовою її профілактики та лікування є зменшення кількості натрію хлориду (NaCl) в раціоні [2]. Проте характер пресорної відповіді на таке обмеження в різних осіб неоднаковий, тому виділяють декілька типів сольової реактивності артеріального тиску (АТ). За солерезистентного типу зменшене дієтичне надходження NaCl суттєво не змінює рівень АТ [23]. Солечутливому типу за цих умов властиве значне зниження АТ [22]. Парадоксальна реактивність АТ характеризується інвертованою відповіддю, тобто підвищенням АТ на тлі низькосольової дієти [4, 26, 27].

Останніми роками з'ясовано, що тип сольової реактивності АТ визначає прогноз АГ [15]. Так, сольова резистентність АТ не обтяжує перебігу АГ [34], у той час як

сольова чутливість АТ асоціюється з трикратним підвищенням серцево-судинного ризику [24]. Наслідки парадоксальної реактивності АТ не вивчені, проте існує думка, що в таких пацієнтів низькосольова дієта спричинює гормональні й метаболічні розлади [4].

Припускають, що АГ будь-якого походження обумовлена зменшеною чутливістю механізму пресорного натрійурезу [17]. Тому в клінічних роботах, як правило, вивчають залежність типу сольової реактивності АТ від характеру ниркової дисфункції [21]. Особливу увагу дослідників привертають порушення нейрогуморальної регуляції функції нирок за різних солерезистентних форм АГ. При цьому найбільш докладно вивчено роль ренін-ангіотензинової і симптоадреналової систем [12, 18].

Набагато гірше досліджене значення їхніх фізіологічних антагоністів, тобто гіпотензивних і натрійуретичних чинників, зокрема азоту оксиду (NO). Припускають,

що у разі солечутливою есенційної АГ (ЕАГ) його синтез і/або біодоступність зменшуються [9, 16]. Проте, за даними Y. Higashi та співавторів [20], кількість дієтичного NaCl не впливає на ступінь ендотелійзалежної вазодилатації ani в солерезистентних, ani в солечутливих хворих із ЕАГ. Крім того, відомо, що солечутливий ЕАГ властива мікроальбумінурія (МАУ) [6], яку розглядають як маркер дисфункції ендотелію ниркових судин [28]. Однак досі не з'ясовано, як співвідносяться системна і ренальна дисфункція ендотелію в таких пацієнтів. Слід також зазначити, що відсутні роботи з вивчення стану синтезу NO при ЕАГ із парадоксальною реактивністю АТ.

Мета дослідження полягала у вивченні особливостей системного та ренального синтезу NO за різних солерективних форм ЕАГ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 59 хворих віком від 36 до 56 років із ЕАГ II стадії (ВООЗ, 1996 р.) і I–II ступеня за категорією АТ (ВООЗ/МТАГ, 2003 р.), які перебували у кардіологічному відділенні міської лікарні. ЕАГ діагностували за рівня систолічного АТ 140 мм рт. ст. і вище та/або діастолічного АТ 90 мм рт. ст. і вище і відсутності очевидної причини підвищення АТ [2]. Серед обстежених пацієнтів було 25 жінок і 34 чоловіка, середній вік яких становив $47,1 \pm 4,4$ року. Трьох хворих із ЕАГ (1 жінка і 2 чоловіка) було виключено з дослідження через незадовільну прихильність до низькосольового раціону (2 хворих) або помилкового збору сечі (1 хворий). До контрольної групи увійшли 18 практично здорових добровольців (8 жінок і 10 чоловіків) від 33 до 55 років (середній вік – $45,5 \pm 4,6$ року) без АГ та будь-яких інших захворювань.

Критеріями виключення були певні конституційні особливості, медикаментозний анамнез чи клінічні стани, що впливають на натрійурез і змінюють тим самим сольову реактивність АТ, або захворювання, перебіг яких може погіршуватися на тлі високосольової дієти, вік 60 років і більше, наявність (на час госпіталізації чи в анамнезі) вторинної АГ, транзиторної ішемічної атаки, інсульту головного мозку, стенокардії напруження, інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності II–IV функціональних класів за NYHA, ниркової недостатності (рівень креатиніну плазми крові вище 0,133 ммоль/л у чоловіків і 0,124 ммоль/л у жінок [2]), будь-яких хвороб нирок без ниркової недостатності, набряку диска зорового нерва, крововиливів у сітківку, цукрового діабету, захворювань печінки з її функціональною недостатністю або набряково-асцитичним синдромом, а також прийом антигіпертензивних засобів (протягом останніх 14 діб), нестероїдних протизапальних препаратів (упродовж останніх 3 діб), гормональних препаратів – глюкокортикостероїдів, пероральних контрацептивів і естрогенів (в останні 3 міс), нітратів або нітрапоподібних препаратів (в останні 7 діб).

Усіх обстежених знайомили із сутністю дослідження і вони давали інформовану згоду на залучення до нього (у письмовій формі). Протокол дослідження було ухвалено комісією з біоетики при Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького.

Після госпіталізації до кардіологічного відділення для верифікації ЕАГ усім хворим проводили обов'язкове обстеження згідно з Рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008 р.) [2].

Тип сольової реактивності АТ визначали за допомогою балансового (дієтичного) протоколу, який складався з двох фаз тривалістю 5 діб кожна [30]. У низькосольовій фазі (LS) обстежені отримували раціон, що містив 17–34 ммоль/добу натрію. У високосольовій фазі (HS) вони перебували на звичайному для індустриальних суспільств раціоні, який містив 171–222 ммоль/добу натрію. Послідовність фаз визначали рандомізовано. В обидві фази дослідження в раціоні обмежували продукти з великим вмістом нітратів (м'ясні вироби, сир, овочі із зеленими листями) [5, 33]. Комплайєнс щодо дотримання дієти оцінювали за величиною добової екскреції натрію та нітратів. Виведення останніх не повинно було перевищувати 180 мкмоль/добу. Якщо добова екскреція натрію і/або нітратів із сечею не відповідала наведеним значенням, це вказувало на недостатній комплайєнс обстеженого, якого, таким чином, виключали з дослідження.

Перед процедурою рандомізації в обстежених визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС), вихідні АТ і масу тіла (МТ), ріст (L). В останню добу LS і HS (тобто на 5-ту і 10-ту добу дослідження) визначали офісний АТ і добовий діурез, натщесерце здійснювали забір крові з ліктьової вени.

АТ згідно з Рекомендаціями Української асоціації кардіологів вимірювали на плечовій артерії (ПА) за аускультативним методом М.С. Короткова анероїдним сфігмоманометром у положенні обстеженого сидячи [2]. Вимірювання проводили щонайменше двічі з інтервалом 3 хв. Результатом вважали середньоарифметичні значення систолічного і діастолічного АТ.

L (м) виміряли на ростомірі, МТ (кг) – на медичних вагах вранці натщесерце, після дефекації і випорожнення сечового міхура.

Сечову концентрацію натрію (ммоль/л) визначали за допомогою методу полум'яної фотометрії на апараті «Цейсс-III» [3]. Сумарну концентрацію нітратів і нітритів у сироватці крові з ліктьової вени (P_{NO_x}) і сечі (мкмоль/л) визначали з використанням реактиву Грісса на спектрофотометрі «Specord 200 PC» [5, 13].

Сечову концентрацію альбуміну (мкг/мл) досліджували в ранковій порції добового об'єму сечі імуноферментним методом за допомогою набору фірми ORGenTec GmbH (Німеччина).

На апараті «Sonoline SI-450» з лінійним датчиком 7,5–13 МГц проводили ультразвукове дуплексне двомірне сканування правої ПА для дослідження її ендотеліальної функції, яку вивчали за D. Celermajer [11]. Для цього визначали вихідний діаметр ПА (ДПА(0), мм) як відстань між проксимальним і дистальним (по відношенню до датчика) доплерівськими сигналами. Далі проводили пробу з реактивною гіперемією (РГ), що дозволяє оцінити ендотелійзалежну вазодилатацію ПА. Компресію ПА здійснювали протягом 5 хв за допомогою манжети, в яку нагнітали повітря до досягнення тиску

300 мм рт. ст. Через 60 с після повного вигнання з манжети повітря реєстрували ДПА на тлі РГ (ДПА(1), мм).

Характер сольової реактивності АТ визначали за індексом сольової чутливості АТ (ІСЧАТ, мм рт. ст./ммоль/добу) [30]:

$$\text{ІСЧАТ} = \frac{\Delta \text{САТ}}{\Delta E_{\text{Na}}},$$

де Δ – приріст абсолютного значення відповідного показника в HS у порівнянні з LS, САТ – середній АТ (мм рт. ст.), E_{Na} – сечова екскреція натрію за добу (ммоль/добу):

$$\Delta \text{САТ} = \text{САТ}(\text{HS}) - \text{САТ}(\text{LS});$$

САТ розраховували за наступною формулою [2]:

$$\text{САТ} = \text{діастолічний АТ} + \frac{\text{систолічний АТ} - \text{діастолічний АТ}}{3};$$

$$\Delta E_{\text{Na}} = E_{\text{Na}}(\text{HS}) - E_{\text{Na}}(\text{LS});$$

E_{Na} обчислювали як:

$$E_{\text{Na}} = U_{\text{Na}} \times V,$$

де U_{Na} – концентрація натрію в сечі (ммоль/л), V – добовий об'єм сечі (л/добу).

Залежно від величини ІСЧАТ хворих із ЕАГ розподіляли на солерезистентних, солечутливих і «парадоксальних реакторів». Критеріями діагностики вважали такі значення ІСЧАТ: для сольової резистентності АТ – у межах від -0,05 до +0,05 мм рт. ст./ммоль/добу; для сольової чутливості АТ – більше +0,05 мм рт. ст./ммоль/добу; для парадоксальної сольової реактивності АТ – менше -0,05 мм рт. ст./ммоль/добу [27, 30].

Індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) розраховували за формулою А. Quetelet [2]:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{вихідна МТ}}{L^2}.$$

ІМТ, що дорівнював 25 кг/м² або більше, вважали підвищеним [2].

Сечову екскрецію за добу нітратів і нітритів (E_{NO_x} , ммоль/добу) або альбуміну ($E_{\text{Аль}}$, мг/добу) обчислювали як:

$$E_x = U_x \times V,$$

де E_x – екскреція, а U_x – концентрація відповідних речовин у сечі.

Нормальною вважали альбумінурію, меншу за 30 мг/добу. МАУ діагностували, якщо сечова екскреція альбуміну знаходилась у межах від 30 до 300 мг/добу [1].

Приріст ДПА на тлі РГ (ΔДПА, %) визначали наступним чином:

$$\Delta \text{ДПА} = \frac{\text{ДПА}(1) - \text{ДПА}(0)}{\text{ДПА}(0)} \times 100\%.$$

Якщо ΔДПА становив 10% і вище, функцію ендотелію ПА розглядали як збережену. При ΔДПА, меншому 10% (в тому числі й при вазоконстрикції), встановлювали ендотеліальну дисфункцію ПА [1].

Для створення бази даних використовували програму MS Excel (Microsoft Office XP Professional, 2002). Статистичну обробку здійснювали за допомогою пакета прикладних програм «STATISTICA for Windows v. 6.0» («StatSoft Inc.», США). Перевірку на нормальність розподілу даних проводили за методом Шапіро–Вілка. Мінімальний розмір вибірки, який розраховували за номограмою Альтмана, складав 9. Для зіставлення кількісних даних у незалежних вибірках користувалися однофакторним ANOVA і непарним критерієм Стюдента. Зіставлення кількісних показників у зв'язаних вибірках (порівняння значень показника в LS і HS) здійснювали за допомогою парного критерію Стюдента. Для порівняння якісних даних використовували критерій χ^2 ; якщо його критичне значення відповідало рівню значущості, перетворювали таблиці спряженості та вводили поправку Йейтса. Для уникнення ефекту множинних порівнянь в усіх відповідних випадках вводили поправку Бонферроні. Кореляційний аналіз проводили, обчислюючи ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена r_s . За рівень значущості приймали 0,05. Дані наведено у вигляді $M \pm SD$.

Результати дослідження та їх обговорення

Серед обстежених хворих з ЕАГ солерезистентними виявилися 20 (35,7%) осіб, солечутливими – 26 (46,4%), «парадоксальними реакторами» – 10 (17,9%). Це загалом відповідало даним А. Overlack та співавторів [27], які встановили солерезистентну ЕАГ у 27 (58,7%) осіб, солечутливу ЕАГ – в 11 (23,9%), ЕАГ з парадоксальною реактивністю АТ – у 8 (17,4%).

За статевим складом і ЧСС пацієнти жодної з обстежених груп не відрізнялися від інших ($p > 0,1$) (табл. 1). Вихідні рівні систолічного і діастолічного АТ у хворих з ЕАГ усіх груп були співставні між собою ($p > 0,05$ для відповідних зіставлень) і перевищували вихідний рівень аналогічних показників у здорових осіб ($p < 0,05$ для відповідних зіставлень) (див. табл. 1).

Вік солерезистентних і солечутливих хворих був однаковим і відповідав такому здорових обстежених ($p > 0,05$ для всіх зіставлень) (див. табл. 1). У той же час «парадоксальні реактори» виявилися молодшими порівняно з особами усіх інших груп ($p < 0,05$ для всіх зіставлень). Очевидно, саме молодім віком пояснювався відносно короткочасний перебіг ЕАГ у «парадоксальних реакторів»: тривалість ЕАГ в них була вдвічі меншою, ніж у солерезистентних і солечутливих хворих ($p < 0,05$ для обох зіставлень) (див. табл. 1). Останні за тривалістю ЕАГ між собою не відрізнялися ($p > 0,05$).

Можливо, більш ранній початок ЕАГ у «парадоксальних реакторів» пов'язаний з особливостями спадковості, оскільки її обтяженість за АГ було встановлено у переважної більшості пацієнтів цієї групи і лише в 1/3 солерезистентних і солечутливих хворих ($p = 0,022$) (див. табл. 1).

ІМТ солерезистентних і солечутливих пацієнтів перевищував аналогічний показник у здорових обстежених в середньому на $2,8 \pm 1,6$ та $8,3 \pm 2,9$ кг/м² відповідно ($p < 0,05$ для обох зіставлень). Це збігається з даними, які свідчать

Таблиця 1

Клінічна характеристика здорових і хворих з ЕАГ з різною сольовою реактивністю АТ (М±SD)

Показник	Контрольна група (n=18)	Хворі з ЕАГ (n=56)		
		солерезистентні (n=20)	солечутливі (n=26)	«парадоксальні реактори» (n=10)
Вік, років	45,5±4,6	47,2±4,3	48,6±4,9	38,3±4,0 ^{§*†}
Чоловіча стать, абс. (%)	10 (55,5)	11 (55,0)	12 (46,2)	7 (70,0)
Тривалість ЕАГ, років	–	8,3±2,3	8,9±2,7	4,0±1,8 ^{*†}
Обтяжена спадковість за АГ, абс. ч. (%)	–	6 (30,0)	8 (30,8)	8 (80,0) ^{*†}
Вихідний систолічний АТ, мм рт. ст.	116,9±9,9	160,2±14,1 [§]	162,6±14,3 [§]	159,7±14,0 [§]
Вихідний діастолічний АТ, мм рт. ст.	74,1±10,2	99,5±11,8 [§]	94,5±11,9 [§]	97,4±11,6 [§]
ІСЧАТ, мм рт. ст./ (ммоль/добу)	0,012±0,006	0,021±0,009	0,072±0,011 ^{§*}	–0,081±0,015 ^{§*†}
ЧСС, за 1 хв	76,4±7,4	71,8±7,9	72,0±7,4	75,2±9,8
ІМТ, кг/м ²	21,4±1,8	24,5±2,2 [§]	29,4±2,5 ^{§*}	20,9±2,0 ^{*†}

Примітка: $p < 0,05$ при зіставленні з відповідним показником у контрольній групі ([§]), у солерезистентних (^{*}) і солечутливих ([†]) хворих.

про більшу поширеність надмірної маси тіла і ожиріння серед хворих на АГ [1]. Крім того, привертає увагу, що в порівнянні із солерезистентними у солечутливих пацієнтів ІМТ був більшим на $4,7 \pm 2,4$ кг/м² ($p < 0,05$). Лише ІМТ у «парадоксальних реакторів» відповідав показнику у здорових осіб ($p > 0,05$) і при цьому виявився меншим, ніж у хворих з ЕАГ інших груп ($p < 0,05$ для обох зіставлень).

Отже, у пацієнтів із солечутливою ЕАГ реєстрували більший ІМТ, ніж у хворих на солерезистентну ЕАГ, що узгоджується з результатами інших авторів [27]. В свою чергу, на відміну від солерезистентних і солечутливих хворих, у «парадоксальних реакторів» ЕАГ починалася в молодшому віці, мала меншу тривалість, в них частіше виявляли обтяжену спадковість за АГ і нормальний ІМТ.

Значення ІСЧАТ у хворих різних груп були закономірно різними (див. табл. 1). Так, у солерезистентних

пацієнтів величина ІСЧАТ виявилася співставною з такою у здорових осіб ($p > 0,05$). ІСЧАТ у солечутливих пацієнтів перевищував аналогічний показник не лише у здорових (на $0,057 \pm 0,017$ мм рт. ст./ (ммоль/добу); $p < 0,01$), але й у солерезистентних хворих (на $0,050 \pm 0,013$ мм рт. ст./ (ммоль/добу); $p < 0,01$). Значення ІСЧАТ у «парадоксальних реакторів» було меншим за значення цього параметра як в осіб контрольної групи, так і у хворих з іншими формами ЕАГ ($p < 0,001$ для всіх зіставлень).

У солерезистентних хворих ДДПА в обидві фази дослідження виявився меншим, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$ для обох зіставлень) (табл. 2). Проте, як і в обстежених контрольної групи, перехід з LS до HS не супроводжувався в солерезистентних пацієнтів вірогідними змінами цього показника ($p > 0,05$). ДДПА у солечутливих хворих у будь-яку фазу дослідження був

Таблиця 2

Показники синтезу NO та альбумінурії на тлі LS і HS у здорових осіб і у хворих з ЕАГ з різною сольовою реактивністю АТ (М±SD)

Група обстежених		Показник			
		ДДПА, %	P _{NOx} , мкмоль/л	E _{NOx} , мкмоль/добу	E _{Альб} , мг/добу
Здорові (n=18)	LS	14,2±2,6	39,8±8,5	142±21	13,8±5,2
	HS	13,8±2,5	35,7±8,7	134±19	14,4±5,1
Хворі з ЕАГ (n=56)	солерезистентні n=20	LS	10,3±2,7 [§]	148±17	17,7±4,2
		HS	9,8±2,5 [§]	142±18	19,2±3,8
	солечутливі (n=26)	LS	2,8±0,7 ^{§*}	136±17	24,4±5,4 ^{§*}
		HS	2,2±0,6 ^{§*}	111±14 ^{§*Δ}	38,7±7,5 ^{§*Δ}
	«парадоксальні реактори» (n=10)	LS	6,2±2,0 ^{§*†}	108±22 ^{§*†}	43,5±9,6 ^{§*†}
		HS	6,3±2,0 ^{§*†}	132±25 ^Δ	35,4±9,1 ^{§*}

Примітка: $p < 0,05$ при зіставленні з відповідним показником у контрольній групі ([§]), у солерезистентних (^{*}) і солечутливих ([†]) хворих, у тій самій групі на тлі LS (^Δ).

меншим в порівнянні з таким не лише у здорових осіб, але й у солерезистентних пацієнтів ($p < 0,001$ для всіх зіставлень). У середньому в солечутливих хворих величина Δ ДПА складала лише 20% від аналогічної величини у здорових осіб і 25% від такої – у солерезистентних. Але і в солечутливих хворих зміна фази дослідження не обумовлювала вірогідної динаміки значення цього показника ($p > 0,05$). У «парадоксальних реакторів» величина Δ ДПА і в LS, і в HS виявилася меншою, ніж у здорових осіб і солерезистентних хворих, але більшою, ніж у солечутливих пацієнтів ($p < 0,001$ для всіх зіставлень). Як і в обстежених усіх інших груп, перехід «парадоксальних реакторів» до HS не супроводжувався змінами величини Δ ДПА ($p > 0,05$).

Зв'язок між ІСЧАТ і зміною Δ ДПА не простежувався в жодній з обстежених груп: $r_s = -0,114$ у здорових осіб, $r_s = -0,102$ у солерезистентних хворих, $r_s = -0,084$ у солечутливих пацієнтів, $r_s = +0,054$ у «парадоксальних реакторів» ($p > 0,05$ для всіх кореляцій).

Відомо, що показник Δ ДПА відображає стан синтезу і/або біодоступності NO, який утворюється ендотеліальною NO-синтазою (NOS) артерій великого кола кровообігу. Отже, в усіх хворих з ЕАГ ми виявили системне порушення ендотеліального синтезу NO. Це відповідає уявленням про ушкоджувальний вплив підвищеного АТ на функціональний стан судинного ендотелію [1]. Найбільш виражену дисфункцію ендотелію реєстрували у пацієнтів із солечутливою ЕАГ, що збігається з даними E. Bragulat та співавторів [9].

Існує декілька пояснень гіршої функції ендотелію за солечутливої ЕАГ. По-перше, в солечутливих хворих утворення активних радикалів кисню збільшене, тобто підвищене руйнування NO [19]. По-друге, за солечутливої ЕАГ відбувається даун-регуляція ендотеліальної NOS із пригніченням продукції NO [32]. Встановлено, що сольова чутливість АТ асоціюється зі зростанням плазмової концентрації асиметричного диметиларгініну – конкурентного інгібітора ендотеліальної NOS [14, 16]. У «парадоксальних реакторів» ендотеліальна дисфункція також досить значна, хоча й менша, ніж у солечутливих хворих. Можливо, що її поглиблюють гіперактивація пресорних систем або надмірне перекисне окиснення ліпідів [4]. Привертає увагу, що в жодній з обстежених груп перехід з LS до HS не супроводжувався змінами ступеня ендотеліальної дисфункції ПА, що узгоджується з результатами роботи Y. Higashi та співавторів [20].

Отже, незважаючи на те, що порушення сольової реактивності АТ і асоціюються з більш глибокою системною ендотеліальною дисфункцією, останню не можна розглядати ані як причину, ані як предиктор сольової чутливості або парадоксальної реактивності АТ. Це узгоджується з концепцією A. Guyton, згідно з якою тип сольової реактивності АТ визначається не особливостями системної гемодинаміки, а функціональним станом нирок [17].

Аналіз значень показника P_{NO_x} виявив наступні особливості (див. табл. 2). В осіб контрольної групи і в солерезистентних хворих величини P_{NO_x} як в LS, так і в HS були співставні і не змінювалися при переході з однієї до іншої

фази ($p > 0,05$ для всіх зіставлень). У солечутливих пацієнтів величина P_{NO_x} на тлі LS була такою самою, як і у досліджених інших груп ($p > 0,05$ для обох зіставлень). Водночас HS спричинювала у солечутливих хворих зменшення P_{NO_x} на $10,7 \pm 2,9$ мкмоль/л ($p < 0,001$), так що в цю фазу значення їх P_{NO_x} було меншим такого у здорових і солечутливих пацієнтів ($p < 0,05$ для обох зіставлень). Аналогічні результати отримані E. Bragulat та співавторами [9]. У «парадоксальних реакторів» в умовах LS показник P_{NO_x} виявився нижчим при порівнянні з аналогічною величиною не лише в здорових осіб (в 2 рази), але й у хворих інших груп ($p < 0,001$ для всіх зіставлень). Навпаки, HS обумовлювала збільшення P_{NO_x} на $11,4 \pm 3,3$ мкмоль/л ($p = 0,003$), тому її значення в цю фазу не відрізнялося від такого в обстежених інших груп ($p > 0,05$).

Ані в здорових, ані в хворих із солерезистентною ЕАГ величина E_{NO_x} при переході з LS до HS не змінювалася ($p > 0,05$ для обох зіставлень), тобто не залежала від сольового раціону (див. табл. 2). Значення E_{NO_x} в обстежених цих груп були співставні між собою як на тлі LS, так і в умовах HS ($p > 0,05$ для обох зіставлень). У солечутливих пацієнтів LS асоціювалася з величиною E_{NO_x} , співставною з такою у здорових осіб і у солерезистентних хворих ($p > 0,05$ для обох зіставлень). Водночас HS зумовлювала у них зменшення E_{NO_x} на 27 ± 11 мкмоль/добу ($p < 0,001$). В результаті на тлі HS E_{NO_x} у солечутливих хворих набувала менших значень, ніж у осіб двох інших груп ($p < 0,001$ для обох зіставлень). Ці результати співпадають з даними Y. Fang та співавторів [14]. E_{NO_x} у «парадоксальних реакторів» також визначалася фазою сольового раціону. Так, в умовах LS її показник був меншим, ніж аналогічна величина у здорових осіб, солерезистентних і солечутливих пацієнтів ($p < 0,001$ для всіх зіставлень). Перехід до HS супроводжувався в «парадоксальних реакторів» збільшенням E_{NO_x} на 21 ± 13 мкмоль/добу ($p = 0,029$). Як наслідок, за цих умов E_{NO_x} у «парадоксальних реакторів» виявилася співставною з такою в обстежених усіх інших груп ($p > 0,05$ для всіх зіставлень).

Як відомо, P_{NO_x} і E_{NO_x} визначаються загальним синтезом NO в організмі, тобто утворенням NO не лише ендотеліальною, але й нейрональною та індукцією NOS [5]. Результати нашого дослідження узгоджуються з цими уявленнями. По-перше, між усіма отриманими значеннями Δ ДПА і було встановлено досить слабкий, хоч і вірогідний зв'язок ($r_s = +0,212$; $p < 0,05$). Такий же зв'язок було виявлено між величинами Δ ДПА і E_{NO_x} ($r_s = +0,261$; $p < 0,05$). По-друге, у солерезистентних пацієнтів з ендотеліальною дисфункцією ПА абсолютні величини показників P_{NO_x} і E_{NO_x} не відрізнялися від таких у здорових осіб з нормальною функцією ендотелію (див. табл. 2). По-друге, у солечутливих хворих, у яких ендотеліальна функція ПА була значно гіршою, ніж у «парадоксальних реакторів», величини P_{NO_x} і E_{NO_x} на тлі LS виявилися, навпаки, суттєво більшими (див. табл. 2). По-третє, в жодній з обстежених груп Δ ДПА не змінювався залежно від кількості вживаного NaCl (див. табл. 2). У той же час у солечутливих хворих і «парадоксальних реакторів» P_{NO_x} і

E_{NO_x} вірогідно зменшувалися в умовах HS. Отже, в обстежених нами осіб внесок ендотеліальної NOS системних судин у загальну продукцію NO в організмі був невеликим.

Зіставлення, з одного боку, ІСЧАТ, а з іншого – змін у дослідженні і продемонструвало певний зв'язок між цими параметрами. Зокрема, r_s для ІСЧАТ і зміни P_{NO_x} складав +0,335, а для ІСЧАТ і зміни E_{NO_x} +0,412 ($p < 0,05$ для обох кореляцій). Отже, сольова реактивність АТ залежала від загального синтезу NO в організмі.

Величина альбумінурії в групі здорових осіб і солерезистентних хворих була зіставною на тлі як LS, так і HS ($p > 0,05$ для обох зіставлень) (див. табл. 2). При цьому перехід з однієї фази до іншої не супроводжувався в цих осіб вірогідною динамікою E_{Alb} ($p > 0,05$ для обох зіставлень). В умовах LS серед здорових МАУ не діагностували в жодному випадку (0%), у той час як серед солерезистентних її було виявлено в 3 (15%) обстежених ($p = 0,513$). HS не змінювала поширеності МАУ ані в здорових осіб, ані в солерезистентних пацієнтів. У солечутливих хворих альбумінурія навіть при LS виявилася більшою, ніж в осіб контрольної групи і у солерезистентних пацієнтів ($p < 0,001$ для обох зіставлень), хоч середні значення E_{Alb} було меншим діагностичного порога МАУ. Аналіз індивідуальних значень E_{Alb} на тлі LS виявив 11 (42,3%) випадків МАУ серед солечутливих пацієнтів, що вірогідно більше, ніж у обстежених інших груп ($p = 0,023$). HS спричиняла поглиблення альбумінурії, показник якої збільшився на $14,1 \pm 6,2$ мг/добу ($p < 0,001$). Це супроводжувалося не лише посиленням МАУ в хворих, у яких її було діагностовано при LS, але й виникненням нових випадків МАУ. В результаті на тлі HS величина E_{Alb} у солечутливих пацієнтів перебільшувала таку у здорових осіб (майже утричі) і у солерезистентних хворих (удвічі) ($p < 0,001$). При цьому МАУ було виявлено у 24 (92,3%) пацієнтів із солечутливою ЕАГ, тобто в більшій кількості випадків, ніж у попередніх групах ($p < 0,001$). Поширеність МАУ на тлі HS у порівнянні з LS мала тенденцію до збільшення, хоч ця відмінність і не досягала рівня значущості ($p = 0,134$). Наведені вище дані узгоджуються з результатами, отриманими R. Bigazzi та співавторами [6]. У «парадоксальних реакторів» LS асоціювалася з альбумінурією, яка суттєво перевищувала E_{Alb} в обстежених усіх інших груп ($p < 0,001$). Серед «парадоксальних реакторів» МАУ діагностували в 100% випадків, що більше в порівнянні як зі здоровими особами і солерезистентними пацієнтами ($p < 0,001$), так і з солечутливими хворими ($p = 0,006$). Перехід до HS супроводжувався тенденцією до зниження величини E_{Alb} (на $7,7 \pm 2,1$ мг/добу; $p = 0,069$) і зменшенням кількості хворих з МАУ до 50% ($p = 0,039$). На тлі HS альбумінурія в «парадоксальних реакторів» залишалася більшою, ніж у здорових осіб і солерезистентних хворих ($p < 0,001$), і була співставною лише з аналогічним показником у солечутливих хворих ($p > 0,05$).

Ані ДДПА, ані його зміна у дослідженні не були зв'язані з E_{Alb} або її зміною ($r_s = +0,105$ і $r_s = +0,047$ відповідно; $p > 0,05$ для обох кореляцій). Навпаки, між E_{NO_x} і E_{Alb} простежувався вірогідний зв'язок ($r_s = -0,306$;

$p < 0,05$). Виявилися зв'язаними між собою і величини зсувів цих показників ($r_s = -0,356$; $p < 0,05$). Значно щільніший зв'язок був між E_{NO_x} і E_{Alb} ($r_s = -0,618$; $p < 0,01$) та між їх зсувами ($r_s = -0,587$; $p < 0,01$). З іншого боку, зміна E_{Alb} продемонструвала щільний зв'язок з ІСЧАТ ($r_s = +0,657$; $p < 0,01$). Отже, по-перше, системна дисфункція ендотелію суттєво не впливає на альбумінурію (ендотеліальну дисфункцію нирок); по-друге, плазмозна концентрація і сечова екскреція нітратів і нітритів залежать від ниркової продукції NO; по-третє, остання певною мірою визначає сольову реактивність АТ.

Встановлено, що адекватна модуляція ниркового синтезу NO забезпечує тонку регуляцію ефективного об'єму циркулюючої плазми (ОЦП) при вживанні різної кількості NaCl [8]. Так, за збільшеного вживання дієтичного NaCl у нирках, по-перше, підвищується активність ендотеліальної NOS, а по-друге, пригнічується функція нейрональної NOS [19].

Ендотеліальна NOS розташована в судинному руслі нирок, передусім у зоні аферентної артеріоли клубочка [8]. Збільшення ОЦП, який асоціюється з додатковим вживанням NaCl, підвищує напруження зсуву в судинах. Це фіксується механосенсорами ендотелію ниркових артерій і стимулює в них ендотеліальну NOS. Внаслідок цього підвищується синтез NO, який спричинює вазодилатацію, покращуючи нирковий кровотік і, таким чином, збільшуючи клубочкову фільтрацію [25]. Крім того, молекули NO дифундують до vasa recta і також призводять до їхнього розширення. Дилатація vasa recta, в свою чергу, обумовлює зріст гідростатичного тиску ниркового інтерстицію, а це погіршує каналцеву реабсорбцію іонів натрію [29]. Необхідно також зазначити, що однією з головних мішеней внутрішньониркового NO є аферентна артеріола клубочка [7]. Її дилатація під дією NO зменшує ефективність механізму тубулогломерулярного зворотного зв'язку, тобто нівелює антинатрійуретичну адаптацію нирки [8].

Нейрональна NOS локалізується в зоні «щільної плями» [8]. Доведено, що NO, який тут синтезується, стимулює утворення ангіотензину II [31]. Оскільки гіперволемія пригнічує нейрональну NOS, синтез ангіотензину II за таких умов зменшується. Отже, через модуляцію активності нейрональної NOS підвищений ОЦП знижує антинатрійуретичний потенціал ангіотензину II, зокрема його стимулювальний вплив на каналцеву реабсорбцію іонів натрію [8].

Таким чином, у фізіологічних умовах активація ендотеліальної і пригнічення нейрональної NOS у нирках як безпосередньо, так і опосередковано посилюють клубочкову фільтрацію іонів натрію і зменшують їх реабсорбцію в каналцях. Це підтримує волюмічний гомеостаз, від якого залежить тип сольової реактивності АТ. Зрозуміло, що дисбаланс між ОЦП та активністю ендотеліальної і нейрональної NOS у нирках закономірно призводить до волюмічних розладів, а отже і до формування патологічних типів сольової реактивності АТ.

Відсутність приросту альбумінурії в умовах HS у солерезистентних пацієнтів свідчить про збереження у них ендотеліальної функції ниркових судин. Дійсно, в роботі

V. Campese та співавторів [10] показано, що високосольовий раціон індукує в солерезистентних хворих ренальну вазодилатацію. Інакше кажучи, за солерезистентної ЕАГ вживання NaCl адекватно стимулює синтез NO ендотеліальною NOS. За цих умов постійні, не залежні від фази дослідження концентрація метаболітів NO в крові та їхня екскреція із сечею свідчать про паралельне пригнічення синтетичної активності нейрональної NOS «щільної плями». Про коректність цього висновку говорить і те, що за солерезистентної ЕАГ HS спричинює адекватну супресію ренін-ангіотензинової системи [18]. Таким чином, можна припустити, що у хворих із солерезистентною ЕАГ вживання додаткової кількості NaCl обумовлює збалансовану відповідь синтетичної активності внутрішньониркових NOS.

У солечутливих хворих дієта з високим вмістом NaCl посилює МАУ, тобто посилює ендотеліальну дисфункцію нирок. На це також вказує зниження плазмової концентрації метаболітів NO і посилення їх екскреції із сечею. Правочинність цього припущення підтверджується і результатами дослідження, проведеного V. Campese та співавторами [10], які виявили у солечутливих пацієнтів констрикцію ренальних артеріол на тлі HS. Таким чином, за солечутливої ЕАГ вживання додаткової кількості NaCl пригнічує ренальну продукцію NO і посилює ендотеліальну дисфункцію ниркових судин. Дані нашого дослідження не дозволяють дійти будь-яких висновків щодо функціонального стану нейрональної NOS «щільної плями». Проте відомо, що у солечутливих пацієнтів високосольовий раціон зумовлює недостатню супресію ренін-ангіотензинової системи [18]. Отже, ймовірно і недостатнє пригнічення у таких хворих нейрональної NOS «щільної плями».

У «парадоксальних реакторів» ендотеліальну дисфункцію ниркових судин реєстрували на тлі LS, причому перехід до HS її ступінь суттєво не змінював. У той же час високосольовий раціон сприяв приріст внутрішньониркової продукції NO, яка за показниками P_{NO_x} і E_{NO_x} була в цю фазу співставна з такою в здорових осіб. Навпаки, синтез NO в нирках на тлі LS виявився у «парадоксальних реакторів» зменшеним. Отже, коректно припустити, що низькосольовий раціон пригнічує в цих хворих ниркове утворення NO внаслідок функціональної недостатності як ендотеліальної, так і нейрональної NOS «щільної плями». Відомо, що в основі парадоксальної реактивності АТ знаходиться гіперактивація пресорних систем, зокрема ренін-ангіотензинової [4]. В свою чергу, ангіотензин II інгібує і нейрональну, і ендотеліальну NOS [8]. Це свідчить про можливість вторинної недостатності внутрішньониркового синтезу NO внаслідок гіперпродукції ангіотензину II.

Висновки

1. В хворих із солерезистентною ЕАГ виявляють відносно невелику системну дисфункцію ендотелію, ступінь якої не залежить від кількості вживаного. Ниркова дисфункція ендотелію не виникає ані на тлі низькосольового, ані високосольового раціону.

2. Хворим із солечутливою ЕАГ притаманна як системна, так і ниркова дисфункція ендотелію. Системна дисфункція ендотелію має значний ступінь, на який не впливає кількість вживаного NaCl. Ниркова дисфункція ендотелію зменшується в умовах низькосольового раціону.

3. У хворих з ЕАГ із парадоксальною реактивністю АТ виявлено помірну системну і значну ниркову ендотеліальну дисфункцію, ступінь якої в обох випадках не залежить від сольового раціону.

Наступним кроком є дослідження впливу особливостей синтезу NO на ниркову гемодинаміку і натрійуретичну функцію в пацієнтів з різними солереактивними формами ЕАГ.

Список літератури

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.
2. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 1. – С. 38–75.
3. Чиж А.С., Пилотович В.С., Колб В.Г. Нефрология и урология. – Минск: Книжный дом, 2004. – 464 с.
4. Alderman M.H. Dietary sodium and cardiovascular health in hypertensive patients: the case against universal sodium restriction // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. S47–S50.
5. Baylis C., Vallance P. Measurement of nitrite and nitrate levels in plasma and urine: what does this measure tell us about the activity of the endogenous nitric oxide system? // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1998. – Vol. 7. – P. 59–62.
6. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D. et al. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A marker for renal and cardiovascular risk factors // Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – P. 195–199.
7. Blantz R.C., Deng A., Lortie M. et al. The complex role of nitric oxide in the regulation of glomerular ultrafiltration // Kidney Int. – 2002. – Vol. 61. – P. 782–785.
8. Braam B. Renal endothelial and macula densa NOS: integrated response to changes in extracellular fluid volume // Am. J. Physiol. (Regulatory Integrative Comp. Physiol.) – 1999. – Vol. 276 (45). – P. R1551–R1561.
9. Bragulat E., de la Sierra A., Antonia M.T., Coca A. Endothelial dysfunction in salt-sensitive essential hypertension // Hypertension. – 2001. – Vol. 37 (part 2). – P. 444–448.
10. Campese V.M., Parise M., Karubian F., Bigazzi R. Abnormal renal hemodynamics in black salt-sensitive patients with hypertension // Hypertension. – 1991. – Vol. 18. – P. 805–812.
11. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.

12. Coruzzi P., Parati G., Brambilla L. et al. Effects of salt sensitivity on neural cardiovascular regulation in essential hypertension // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 46. – P. 1321–1326.
13. Facchini F.S., DoNascimento C., Reaven G.M. et al. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33. – P. 1008–1012.
14. Fang Y., Mu J.-J., He L.-C. et al. Salt loading on plasma asymmetrical dimethylarginine and the protective role of potassium supplement in normotensive salt-sensitive Asians // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48. – P. 724–729.
15. Franco V., Oparil S. Salt sensitivity, a determinant of blood pressure, cardiovascular disease and survival // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2006. – Vol. 25. – P. 247S–255S.
16. Fujiwara N., Osanai T., Kamada T. et al. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 856–861.
17. Guyton A.C., Hall J.E., Coleman T.G. et al. The dominant role of the kidneys in long-term arterial pressure regulation in normal and hypertensive states // *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*, ed. J.H. Laragh, B.M. Brenner. – New York: Raven Press, 1995. – Vol. 1. – P. 1311–1326.
18. He F.J., MacGregor G.A. Salt, blood pressure and the renin-angiotensin system // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2003. – Vol. 4. – P. 11–16.
19. Hernandez Schulman I., Raij L. Salt sensitivity and hypertension after menopause: role of nitric oxide and angiotensin II // *Am. J. Nephrol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 170–180.
20. Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K. et al. Sodium chloride loading does not alter endothelium-dependent vasodilation of forearm vasculature in either salt-sensitive or salt-resistant patients with essential hypertension // *Hypertens. Res.* – 2001. – Vol. 24. – P. 711–716.
21. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Nakagawa T. et al. Subtle renal injury is likely a common mechanism for salt-sensitive essential hypertension // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 326–330.
22. Kimura G., Brenner B.M. The renal basis for salt sensitivity in hypertension // *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management*, ed. J.H. Laragh, B.M. Brenner. – New York: Raven Press, 1995. – Vol. 1. – P. 1569–1588.
23. Luft F.C., Weinberger M.H. Heterogeneous responses to changes in dietary salt intake: the salt-sensitivity paradigm // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1997. – Vol. 65 (suppl.) – P. 612S–617S.
24. Morimoto A., Uzu T., Fujii T. et al. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – P. 1734–1737.
25. Mount P.F., Power D.A. Nitric oxide in the kidney: functions and regulation of synthesis // *Acta Physiol.* – 2006. – Vol. 187. – P. 433–446.
26. Muntzel M., Drüeke T.A. A comprehensive review of the salt and blood pressure relationship // *Am. J. Hypertens.* – 1992. – Vol. 5. – P. 1S–43S.
27. Overlack A., Ruppert M., Kolloch R. et al. Age is a major determinant of the divergent blood pressure responses to varying salt intake in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* – 1995. – Vol. 8. – P. 829–836.
28. Perticone F., Maio R., Tripepi G. et al. Microalbuminuria, endothelial dysfunction and inflammation in primary hypertension // *J. Nephrol.* – 2007. – Vol. 20 (suppl. 12). – P. S56–S62.
29. Sadowski J., Badzyska B. Intrarenal vasodilator systems: NO, prostaglandins and bradykinin. An integrative approach // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59 (suppl. 9). – P. 105–119.
30. Saito F., Kimura G. Antihypertensive mechanism of diuretics based on pressure-natriuresis relationship // *Hypertension*. – 1996. – Vol. 27. – P. 914–918.
31. Singh P., Deng A., Weir M.R., Blantz R.C. The balance of angiotensin II and nitric oxide in kidney diseases // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2008. – Vol. 17. – P. 51–56.
32. Tolins J.P., Shultz P.J. Endogenous nitric oxide synthesis determines sensitivity to the pressor effect of salt // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46. – P. 230–236.
33. Wang J., Brown M.A., Tam S.H. et al. Effects of diet on measurement of nitric oxide metabolites // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 1997. – Vol. 24. – P. 418–420.
34. Weinberger M.H., Fineberg N.S., Fineberg S.E., Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37 (part 2). – P. 429–432.

Роль оксида азота в формировании разных типов солевой реактивности артериального давления при эссенциальной артериальной гипертензии

К.А. Бобрышев, Е.И. Моргун, О.Е. Супрун, М.И. Зинкович

РЕЗЮМЕ. Обследованы 56 больных с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) II стадии и 18 здоровых лиц. Для определения типа солевой реактивности артериального давления (АД) использован балансовый протокол. В условиях низко- и высокосолевого рационов с помощью ультразвукового метода подсчитан прирост диаметра плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии как показатель системной дисфункции эндотелия, при использовании реактива Грисса

определена суммарная концентрация нитратов и нитритов плазмы крови и их суточная экскреция с мочой, с помощью иммуноферментного метода оценена альбуминурия как маркер продукции оксида азота почечными сосудами. Больные были разделены на солерезистентных (n=20), солечувствительных (n=26) и «парадоксальных реакторов» (n=10). У пациентов с солерезистентной ЭАГ регистрировали относительно небольшую системную дисфункцию эндотелия, степень которой не зависела от количества потребляемого натрия хлорида. При этом дисфункция эндотелия почечных сосудов не была обнаружена ни на фоне низкосолевого, ни в условиях высокосолевого рациона. Для больных с солечувствительной ЭАГ была характерна и системная, и почечная дисфункция эндотелия. Системная дисфункция эндотелия была значительной степени, на которую не влияло количество употребляемого натрия хлорида. В то же время почечная дисфункция эндотелия уменьшалась в условиях низкосолевого рациона. У больных с ЭАГ с парадоксальной реактивностью АД была обнаружена умеренная системная и значительная почечная дисфункция эндотелия, которая в обоих случаях не зависела от солевого рациона.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, натрия хлорид, солевая реактивность артериального давления, оксид азота, эндотелиальная дисфункция, микроальбуминурия.

The role of nitric oxide in the formation of various blood pressure salt-reactivity types in essential arterial hypertension

K.A. Bobrishev, E.I. Morgun, O.E. Suprun, M.I. Zinkovich

SUMMARY. Altogether 56 patients with stage II essential arterial hypertension (EAH) and 18 healthy volunteers have been examined.

For identification of the blood pressure salt-reactivity types, we have used the dietary protocol. Under conditions of low- and high-salt diets and using an ultrasound method, we estimated the increment of the brachial artery diameter against the background of reactive hyperemia as the indicator of systemic endothelial dysfunction. Total plasma nitrate and nitrite concentration and their urinary excretion were determined with Griess method, albuminuria as a marker of renal vessel nitric oxide production was estimated by radioimmunoassay techniques. The patients were classified as salt-resistant (n=20), salt-sensitive (n=26) and «paradoxical reactive» (n=10) ones. The patients with salt-resistant EAH had relatively mild systemic endothelial dysfunction which did not depend on sodium chloride consumption. Renal vessel endothelial dysfunction was determined neither in low-salt nor regular-salt regimens. Patients with salt-sensitive EAH had both systemic and renal endothelial dysfunction. Systemic endothelial dysfunction was severe and did not depend on sodium chloride consumption. Renal endothelial dysfunction decreased in low-salt regimen. «Paradoxical reactive» patients with EAH had moderate systemic and severe renal endothelial dysfunction, both of which did not depend on salt regimen.

Key words: essential arterial hypertension, sodium chloride, blood pressure salt reactivity, nitric oxide, endothelial dysfunction, microalbuminuria.

Адреса для листування:

Костянтин Анатолійович Бобришев
83018, Донецьк, вул. Артема, 287, кв. 45

УДК 616.12-008.331.1:616.61-005

В.В. Коломиец, Н.В. Грона*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

Доклинические маркеры гипертензивной нефропатии

РЕЗЮМЕ

У 69 пациентов с гипертонической болезнью выявлены и проанализированы ранние доклинические маркеры формирования гипертензивной нефропатии. У больных с артериальной гипертензией и недостаточным синтезом азота оксида в почках, нарушением сосудистой реактивности плечевой артерии значительно чаще выявлены нарушения почечного кровотока и достоверно более высокий уровень экскреции альбумина с мочой.

Ключевые слова:

почечный кровоток, азота оксид, нефропатия, микроальбуминурия.

Взаимосвязь артериальной гипертензии (АГ) и функционального состояния почек весьма сложна. До сих пор дискутируется вопрос, является ли нефрон причиной, «жертвой» и/или «соучастником» в развитии АГ [3]. «Первичность» почечных изменений в генезе АГ можно объяснить дефектами мембраны почечных канальцев, врожденным уменьшением количества или фильтрационного резерва клубочков, их гетерогенностью, врожденной гиперчувствительностью эфферентной артериолы клубочка к прессорным стимулам, в частности к ангиотензину II (Guyton et al.). С другой стороны, почки являются одним из основных органов-мишеней при АГ. По данным United States Renal Data System, АГ является вторым по значимости (после сахарного диабета) фактором риска развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [6]. Изменения в почках можно представить в виде непрерывной цепи (ренального континуума) от факторов риска до развития терминальной ХПН и смерти больного [1]. Одни из наиболее ранних проявлений гипертензивного поражения почек – функциональные нарушения почечной гемодинамики с развитием клубочковой гиперперфузии и гипертензии. Интрагломерулярное давление определяется двумя основными факторами: уровнем системного артериального давления (АД) и соотношением афферентного и эфферентного тонуса. В норме при повышении системного АД происходят сужение афферентной и дилатация эфферентной артериолы, что препятствует передаче повышенного АД на капилляры клубочков. Таким образом, развитие гиперперфузии и клубочковой гипертензии возможно при хроническом повышении системного АД и нарушении ауторегуляции тонуса клубочковых артериол. В этих условиях дилатация афферентной артериолы способствует передаче повышенного АД на клубочки. В результате длительной гиперперфузии и клубочковой гипертензии

развиваются структурные изменения в клубочках и сосудах почек. Наиболее выраженные изменения возникают в афферентной артериоле, максимально подверженной воздействию высокого АД. Нефроангиосклероз приводит к уменьшению клубочкового кровотока и ишемии, а также к гибели части клубочков. Именно этот механизм нарушения почечной функции на фоне АГ был описан Volhard и Fahr. При критическом уменьшении количества функционирующих клубочков развиваются адаптивные изменения в оставшихся нефронах с дилатацией афферентной артериолы, направленные на поддержание экскреторной функции почек. Однако со временем этот адаптивный механизм становится фактором прогрессии нефропатии. Передача высокого АД на интактные клубочки, развитие клубочковой гиперперфузии и гипертензии приводят к структурным изменениям, дальнейшему снижению почечной функции с развитием терминальной ХПН. С точки зрения клинико-лабораторных маркеров гипертензивной нефропатии, которые во многом отражают описанные выше патофизиологические механизмы, почечный континуум может быть представлен в несколько ином виде. Наиболее ранним («субклиническим») ее признаком по-прежнему является микроальбуминурия (МАУ), которая может быть выявлена у 5–30% больных с АГ и является отражением уже ранних стадий нефропатии. Иногда МАУ обнаруживается у здоровых лиц, это предшествует развитию АГ и расценивается как маркер функциональных нарушений почечной гемодинамики, а также как предиктор развития ХПН [2, 7, 8]. Огромное значение в развитии нефропатии в настоящее время придается ренин-ангиотензиновой системе (РАС), активация которой обладает рядом эффектов: повышение системного АД посредством мощной вазоконстрикции, развитие клубочковой гипертензии в результате констрикции эфферентной артериолы, нарушение проницаемости

стенки клубочковых капилляров, контракция мезангиальных клеток, ведущая к уменьшению площади фильтративной поверхности, активация факторов роста и др. Еще С. Bernard в 1859 г. показал, что существует тесная взаимосвязь между функцией почек и активностью симпатико-адреналовой системы (САС). На фоне повышения симпатической активности происходит нарушение почечной гемодинамики посредством β_1 -обусловленной вазоконстрикции, увеличение высвобождения ренина из юкстагломерулярных клеток, усиление реабсорбции натрия и стимуляция образования ангиотензина II. Однако значение САС в прогрессировании нефропатии полностью не установлено. Предполагается, что на ранних этапах гиперактивность САС вызывает развитие клубочковой гипертензии, тогда как на поздних стадиях, напротив, уменьшает скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и эффективный почечный плазмоток. Немаловажную роль в развитии гемодинамических почечных нарушений играет и дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными эндотелиальными факторами. В частности, известно, что подавление синтеза азота оксида (NO) также приводит к развитию клубочковой гипертензии, протеинурии и гломерулосклероза [5].

Целью исследования было выявление доклинических маркеров поражения почек – ранних стадий гипертензивной нефропатии – у пациентов с артериальной гипертензией.

Материалы и методы исследования

Обследованы 69 больных с гипертонической болезнью II стадии (АГ 1–3-й степени), из них 35 женщин и 34 мужчины в возрасте от 39 до 62 лет с длительностью АГ от 3 до 15 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев (16 женщин и 14 мужчин) в возрасте 35–60 лет. Больные с АГ в зависимости от уровня почечного кровотока (ПК) разделены на 2 группы, 36 и 33 человека соответственно. В исследование не включали больных с клиническими проявлениями поражения почек, наличием протеинурии и других значимых изменений в общем анализе мочи, а также больных со сниженной СКФ.

Суточный ритм АД изучали при помощи аппарата «Кардиотехника-4000 АД» («ИНКАРТ», Россия); кардиодинамику – на ультразвуковом аппарате «Aloka SSD 870» (Япония); ПК в пересчете на плазмоток – на аппарате «Siemens» (Германия) с датчиком с частотой 2,5 МГц, резистентность сосудов почек – по формулам D.M. Gomez. Дополнительно для количественной оценки ПК использовали показатели почечной резистентности: пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI) на уровне ствола почечной артерии. Вычисления проводились автоматически при обработке доплеровских кривых. Несмотря на то, что эти показатели широко используются в нефрологической и урологической практике, информации об их корреляции с параметрами почечной гемодинамики у больных с АГ недостаточно [4]. Функцию эндотелия оценивали на плечевой артерии при пробе с реактивной гиперемией на аппарате «Aloka SSD

870»; концентрацию метаболитов NO – нитритов (NO_x) в плазме крови и в моче определяли на спектрофотометре «Specord 200 PC» с реактивом Грисса; МАУ – с помощью наборов ORGenTec GmbH (Германия). Результаты обработаны статистически с использованием программ Microsoft Excel и «Biostatistics 4.03» (McGraw Hill, США).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ уровней ПК выявил его колебания у здоровых лиц в пределах от 800 до 1141 мл/(мин·1,73 м²), в среднем – $935,3 \pm 29,9$ мл/(мин·1,73 м²). В зависимости от уровней ПК и их отклонений от показателей здоровых лиц больных с АГ разделили на две группы. В 1-й группе (36 человек) ПК был снижен умеренно и колебался в пределах $M \pm 3\sigma$ здоровых лиц – $748,2 \pm 25,3$ мл/(мин·1,73 м²), а во 2-й группе (33 пациента) он был значительно снижен (на 45,3%) по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$) и выходил за пределы $M \pm 3\sigma$ контрольной группы – $509,6 \pm 25,1$ мл/(мин·1,73 м²), что было на 72,1% ниже, чем у здоровых лиц ($p < 0,01$).

Данные клинического обследования у больных обеих групп достоверных отличий не выявили. Систолическое АД в 1-й группе было выше ($p < 0,05$) на 31,2%, во 2-й группе – на 33,5%; диастолическое АД на 26,4 и 29,1%, чем у здоровых лиц, соответственно. Анализ степени ночного снижения АД показал большее ($p < 0,05$) число больных с профилем Dipper (32%) в 1-й группе и большее ($p < 0,05$) число больных с профилем Night-peaker (26%) – во 2-й. Показатели кардиодинамики в обеих группах достоверно не отличались. У больных обеих групп одинаково часто ($p > 0,4$) отмечали признаки диастолической дисфункции левого желудочка.

На начальных этапах развития гипертензивной нефропатии снижение ПК за счет повышенной общей резистентности почек (ОРП) компенсируется у части больных явлениями гиперфильтрации, что необходимо для преодоления повышенного внутривенного гидростатического давления и системной гипертензии. Действительно, значительное повышение ОРП было выявлено как в 1-й группе (9633 ± 145 дин·с·см⁻⁵; в 1,3 раза), так и во 2-й (12187 ± 138 дин·с·см⁻⁵; в 1,8 раза) по сравнению с лицами без АГ ($4000–7000$ дин·с·см⁻⁵) ($p < 0,05$).

Между основными параметрами почечной гемодинамики выявлена тесная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,92$; $p < 0,01$). Известно, что в формировании и поддержании на должном уровне общего почечного сопротивления важная роль принадлежит изменениям со стороны афферентного (АФРП) и эфферентного (ЭФРП) почечного сосудистого сопротивления. Его повышение, особенно в эфферентных артериолах, приводит к значимым изменениям почечной гемодинамики в виде возрастания общего почечного сопротивления и снижения эффективного почечного кровотока, что и было выявлено у больных с АГ. У больных 1-й группы в формировании повышенной ОРП преобладало АФРП – 64,7%, тогда как ЭФРП составляла 35,3%, что обусловлено более быстрым ответом афферентных артериол на системную гипертензию. В то же время у больных 2-й группы значительно

возрастало ЭФРП (до 46,3%), что может свидетельствовать о более значимых изменениях со стороны ренальной гемодинамики и ослаблении компенсаторных механизмов.

Оба исследуемых параметра почечной резистивности были значительно выше у больных с АГ: PI – $1,46 \pm 0,3$ (1,12–1,86) и RI – $0,72 \pm 0,05$ (0,65–0,81), чем в контрольной группе: PI – $1,19 \pm 0,2$ (0,93–1,25) и RI – $0,67 \pm 0,07$ (0,64–0,70) ($p=0,009$). Кроме того, имели место достоверные различия этих показателей у обследованных пациентов обеих групп. У больных 1-й группы показатели резистивности ПА были в пределах $M \pm 3\sigma$ контрольной группы, как и показатели ПК (PI – $1,39 \pm 0,2$ (1,04–1,59), RI – $0,69 \pm 0,07$ (0,65–0,72)), в то время как у больных 2-й группы они были значительно выше (PI – $1,65 \pm 0,3$ (1,31–1,86), RI – $0,76 \pm 0,03$ (0,69–0,81)) ($p=0,01$). Отмечена статистически достоверная корреляция как PI, так и RI с эффективным ПК (PI: $r=-0,5$; $p=0,02$; RI: $r=-0,5$; $p=0,006$) и почечным сосудистым сопротивлением (PI: $r=0,4$; $p=0,05$; RI: $r=0,5$; $p=0,02$). Это еще раз подтверждает причинную зависимость уровня ПК от ОРП. Корреляции данных индексов и уровня среднего АД не выявлено.

Как отмечалось, одну из ключевых ролей в повреждении органов-мишеней при АГ играет дисфункция эндотелия, которая приводит к вазоконстрикции и оксидантному стрессу. Дисфункция эндотелия может быть выявлена даже при отсутствии клинических проявления со стороны сердца, почек, головного мозга и артерий сетчатки. Наиболее ранними и значимыми маркерами эндотелиальной дисфункции являются изменения уровня циркулирующего в крови эндотелина-1 (как вазоконстриктора) и NO – одного из самых мощных эндотелиальных вазодилататоров. В случае, когда речь идет о развитии гипертензивной нефропатии, большой интерес представляет экскреция метаболитов NO с мочой, которая отражает не только их циркуляцию к крови и, следовательно, уровень выработки в организме, но и локальное образование в эндотелии почечных артериол. Концентрация NO в плазме крови в обеих группах больных не имела значимых отличий, тогда как экскреция метаболитов NO, отражающая суммарно и системное, и локальное образование NO в почках, в 1-й группе на 28,3% ($57,2 \pm 3,4$ мкмоль/л; $p<0,05$), а во 2-й – на 61,5% ($33,2 \pm 2,9$ мкмоль/л; $p<0,01$) ниже, чем у здоровых лиц ($88,5 \pm 3,9$ мкмоль/л). Кроме того, в обеих группах выявлено недостаточное ($p<0,05$) увеличение диаметра плечевой артерии (на 8,2–8,4%) на фоне реактивной гиперемии, в то время как у здоровых лиц этот показатель составлял в среднем 13,5%. Это также косвенно подтверждает наличие у больных с АГ дисфункции эндотелия. Нами выявлена отрицательная корреляционная связь между RI и экскрецией почками метаболитов NO ($r=-0,8$; $p=0,01$), что доказывает роль дисфункции эндотелия, в частности, дефицита синтеза NO почками, в формировании нарушений почечной гемодинамики.

Известно, что наиболее ранним и прогностически неблагоприятным маркером развития гипертензивной нефропатии является МАУ. В большинстве случаев она

связана с клубочковой гипертензией, среди причин которой рассматривают подавление синтеза NO, а также влияние РАС и САС, приводящих к эфферентной вазоконстрикции. В 1-й группе МАУ выявлена у 11 больных, и в среднем экскреция альбуминов с мочой у них составила $23,8 \pm 2,5$ мг/сут. У больных 2-й группы средний уровень МАУ ($p=0,04$) был выше на 27,5%, чем в 1-й группе ($29,3 \pm 2,8$ мг/сут). По мере ухудшения эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии уровень экскреции альбумина с мочой статистически значимо увеличивался. Кроме того, выявлена тесная корреляционная зависимость уровня МАУ и экскреции почками метаболитов NO ($r=-0,4$; $p=0,01$), что также подтверждает роль дисфункции эндотелия в развитии нефропатии.

Выводы

1. У пациентов с артериальной гипертензией доплерографические показатели почечной гемодинамики (почечный кровоток, общее, афферентное и эфферентное ренальное сопротивление, индекс резистентности) отражают функциональные и структурные сосудистые изменения почечных артериол.
2. Микроальбуминурия и сниженная экскреция оксида азота являются не только маркерами внутр клубочковой гипертензии, но и развивающейся у больных с ГБ дисфункции эндотелия.
3. Параметры ренальной гемодинамики в дополнение к микроальбуминурии и экскреции оксида азота должны рассматриваться и как ранние предикторы повреждения почек, и как факторы, определяющие тактику ведения больных с АГ и дальнейший прогноз.

Список литературы

1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г. Бета-блокаторы и почечный континуум // Клиническая нефрология. – 2009. – № 2. – С. 43–51.
2. Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений // Клиническая нефрология. – 2009. – № 1. – С. 5–10.
3. Barri Y.M. Hypertension and kidney disease: a deadly connection // Curr. Hypertens. Rep. – 2008. – Vol. 10 (1). – P. 39–45.
4. Florczak E., Januszewicz M., Hoffman P. et al. Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never treated essential hypertension // Blood Pressure. – 2009. – Vol. 18. – Is. 1–2. – P. 55–61.
5. Gamboa A., Jordan J. et al. Contribution of endothelial nitric oxide to blood pressure in humans hypertension // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – P. 170–177.
6. Hill G.S. Hypertensive nephrosclerosis // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2008. – Vol. 17 (3). – P. 266–270.
7. Raff U., Schmidt B.M., Schwab J. et al. Renal resistive index in addition to low-grade albuminuria complements screening for target organ damage in therapy-resistant hypertension // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 4 (12). – P. 3677–3686.

8. Takechi S., Fujimoto T. et al. Excretions of urinary albumin and various proteins increase in hypertension // Blood Pressure. – 2008. – Vol. 17. – Is. 5–6. – P. 270–273.

Доклінічні маркери гіпертензивної нефропатії

В.В. Коломієць, Н.В. Грона

РЕЗЮМЕ. У 69 пацієнтів з гіпертонічною хворобою після проведеного комплексного обстеження визначено та проаналізовано ранні доклінічні маркери формування гіпертензивної нефропатії. У хворих з дефіцитом ниркового синтезу азоту оксиду та порушенням судинної реактивності плечової артерії значно частіше виявлено порушення ниркового кровотоку та достовірно вищий рівень екскреції альбуміну із сечею.

Ключові слова: нирковий кровотік, азоту оксид, нефропатія, мікроальбумінурія.

Preclinical predictors of hypertensive nephropathy

V.V. Kolomiets, N.V. Grona

SUMMARY. After complex examination of the group of 69 patients with hypertensive disease, the authors determined and analyzed the early preclinical predictors of hypertensive nephropathy formation. The patients with deficient renal nitric oxide synthesis and a disturbed brachial artery vascular reactivity more often displayed renal blood flow changes. They also had the statistically higher levels of urinary albumin excretion.

Key words: renal blood flow, nitric oxide, nephropathy, microalbuminuria.

Адреса для листування:

Наталья Васильевна Грона

83001, Донецк, просп. 25-летия РККА, 11, кв. 9

НОВИНИ

Понижение систолического артериального давления в середине жизни может снизить риск деменции в старости

«Это превосходные новости, потому что они также предлагают способ предотвратить болезнь, которая разорительна для человека и семьи, и является экономическим бременем», сказала доктор Ленор Дж. Лаунер (Lenore J. Launer) (National Institute on Aging in Bethesda, Maryland).

Доктор Лаунер и ее коллеги оценили процент случаев деменции, который мог быть уменьшен, если систолическое артериальное давление

поддерживалось ниже 120 мм рт. ст. Авторы использовали данные когорты японских американцев, рожденных между 1900 и 1919 гг. и наблюдавшихся с 1965 г. как часть «Honolulu Heart Program» (и с 1991 в «Honolulu Asia Aging Study»).

При оценках популяционного атрибутивного риска деменции, относящегося к систолическому АД, ученые приняли во внимание историю лечения, смешивающие факторы и конкурентные риски для смерти.

Когорта состояла из 7878 субъектов, включая 491, у которых развилась деменция. В целом, 27% случаев деменции (или 17 лишних случаев на

1000) могут быть приписаны невылеченному в середине жизни систолическому АД > 120 мм рт. ст. Кроме того, ученые говорят, что 17,7% случаев могли быть приписаны предгипертензии (систолическое АД от 120 до <140 мм рт. ст.), независимо от статуса лечения, или 11 лишних случаев на 1000.

Следующий шаг исследования этой проблемы должен выяснить, уменьшает ли понижение артериального давления до 120 мм рт. ст. риск когнитивного снижения и деменции, заключила доктор Лаунер.

*Hypertension;
April, 19 2010*

УДК 616.1+616.71:618.173]-07-08

О.І. Нішкумай

Луганський державний медичний університет

Порівняльна характеристика ефективності впливу статинів та препаратів кальцію і вітаміну D на стан ліпідного обміну, цитокінового профілю, функцію ендотелію та рівень остеопротегерину в жінок з ішемічною хворобою серця та системним остеопорозом у постменопаузі

РЕЗЮМЕ

Вивчено вплив статинів та препаратів кальцію і вітаміну D на показники ліпідного обміну, цитокінового профілю, функцію ендотелію та рівень остеопротегерину (ОПГ) у 98 жінок з ішемічною хворобою серця (ІХС) у постменопаузі. Ефективність лікування оцінювали через 3 та 6 міс.

Результати дослідження показали найбільш виражений вплив комбінації препаратів вазиліп та кальцемін адванс для усунення порушень ліпідного обміну, корекції цитокінового профілю, функції ендотелію та нормалізації рівня ОПГ у жінок з ІХС у постменопаузі.

Ключові слова:

постменопауза, остеопороз, ішемічна хвороба серця, остеопротегерин.

Важливим напрямком сучасної медицини є вивчення патогенетичних механізмів, які обумовлюють сполучений розвиток кардіальної патології та остеопорозу в період менопаузи [14, 16, 20]. Є відомості про розвиток у жінок у постменопаузальний період остеопенічного синдрому, який обумовлений наявністю серцевої недостатності (СН) [7]. У хворих із СН розвиваються тканинна гіпоксія, хронічний нереспіраторний (метаболічний) ацидоз, підвищується вміст органічних кислот у крові. Хронічний ацидоз також є причиною вимивання кальцію з кісток [3, 4]. Деякі автори спостерігали позитивну кореляцію між ступенем остеопорозу й функціональним класом хронічної СН і негативну – між вираженістю остеопорозу та фракцією викиду лівого шлуночка [10]. У результаті застосування гіпотензивних препаратів знижувався ризик розвитку переломів стегнової та проміжних кісток [6].

Дані метааналізу показали, що товщина інтими-медії є значним предиктором інфаркту міокарда та інсульту [15].

Результати багатоцентрових досліджень також підтверджують зв'язок між товщиною інтими-медії судин та мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) [8], але невідомо, чи може низька МЩКТ бути предиктором вираженого атеросклерозу.

Взаємозв'язок атеросклеротичних процесів у стінці судин зі збільшенням тривалості менопаузи та прогресивним зниженням МЩКТ вказує на наявність спільної патогенетичної ланки між розвитком атеросклерозу та остеопорозу [9, 13]. За результатами досліджень зроблено висновок [22], що смертність унаслідок серцево-судинних захворювань асоціюється зі зниженою МЩКТ та переломами кісток, що можна пояснити спільністю патофізіологічних механізмів та чинників ризику.

Підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) мають важливе значення не тільки для атерогенезу, але й впливають на зниження МЩКТ.

Дослідники спостерігали кореляцію остеопоротичних змін у постменопаузальний період з індексом атерогенності, рівнем ЛПНЩ та ЛПВЩ [18–22].

Існують дослідження, які вказують на те, що частота демінералізації стегнової кістки вірогідно асоціюється із частотою атерогенезу та ризиком кардіоваскулярних подій у майбутньому [14].

Патогенетичний механізм, що поєднує атеросклероз і остеопороз, може бути також пов'язаний з естрогенним дефіцитом та впливом цитокінів, що характерно для менопаузи. Естрогени мають велике значення в розвитку як серцево-судинної патології, так і остеопорозу. Їхній вплив реалізується через цитокіни типу інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-6), фактор некрозу пухлин (TNF- α) та остеопротегерин (ОПГ). Відомо, що ІЛ-6 стимулює остеокластогенез як через остеобласти, так і через остеокласти, що призводить до втрати кісткової маси [1, 2].

У той же час матричні білки (колаген І типу, протеоглікан, остеопонтин, остеонектин, ОПГ), знайдені як у кістках, так і у судинних матричних компонентах середньої судинної оболонки (медії), відіграють важливу роль у формуванні кісток і розвитку атеросклерозу [11].

ОПГ – циркулюючий секреторний глікопротеїн, представник сімейства рецепторів TNF. Його головна функція – використовувати рецептори для активації рецепторів ліганда клітинного фактора κB (RANK). ОПГ протидіє спричиненому RANKL остеокластогенезу, нейтралізуючи RANKL, пригнічуючи резорбцію кісткової тканини й збільшуючи її масу [17].

ОПГ секретується ендотеліальними та клітинами гладких м'язів судин. Дефіцит ОПГ призводить до остеопорозу й кальцифікації ниркових артерій та аорти. Введення ОПГ може протидіяти ураженням судин в експерименті. *In vitro* він пролонгує виживаність ендотеліальних клітин, сповільнюючи апоптоз. Роль ОПГ при атеросклерозі у людей залишається недостатньо вивченою [12].

Інтерес до проблеми взаємозв'язку розвитку атеросклерозу та остеопорозу в менопаузі пояснюється бажанням отримати лікарські препарати, які б одночасно зменшували прояви атеросклерозу судин та підвищували МЩКТ.

Зважаючи на участь імунозапальних клітин інтерлейкінів у процесі формування атеросклеротичної бляшки [2, 5] та розвитку остеопорозу, препаратами вибору є статини. Визнано їхній позитивний вплив на ліпідний спектр крові, але плейотропні ефекти вивчені недостатньо. Мета роботи – визначення впливу статинів та препаратів кальцію і вітаміну D на показники ліпідного обміну, цитокінового профілю, функцію ендотелію та рівень ОПГ у жінок з ІХС у постменопаузі.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 98 жінок, яких було розділено на групи: 25 пацієнток (середній вік – $45,5 \pm 5,24$ року) перименопаузального віку з кардіальною патологією склали 1-шу групу; 18 жінок перименопаузального віку (середній вік – $46,7 \pm 3,34$ року) без кардіальної патології – 2-гу; 33 жінки (середній вік – $58,2 \pm 9,24$ року) з ІХС та три-

валістю менопаузи понад 10 років (середня тривалість – $17,25 \pm 6,3$ року) – 3-тю; 24 жінки (середній вік – $55,5 \pm 3,25$ року) з тривалістю менопаузи понад 10 років (середня тривалість – $15,3 \pm 5,2$ року), у яких не було виявлено серцево-судинної патології, – 4-ту групу. Верифікацію ІХС здійснювали відповідно до Наказу МОЗ України № 436 (2006) і згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2007). Усім хворим проводили анкетування за допомогою модифікованого опитувальника G. Rose, вивчали дані анамнезу захворювання і життя, проводили фізикальне та електрокардіографічне (ЕКГ) дослідження. Визначення ступеня коронарної недостатності проводили за допомогою велоергометричного тесту під контролем ЕКГ за відсутності протипоказань. Для уточнення функціонального класу (ФК) стабільної стенокардії за наявності протипоказань дотримувалися критеріїв Канадської асоціації серця. Для оцінки класу СН користувалися класифікацією хронічної СН Нью-Йоркської асоціації кардіологів – NYHA (1973).

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, визначення вмісту глюкози крові. Для оцінки ліпідного обміну за допомогою уніфікованих методів вивчали біохімічні показники: вміст тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС), ЛПВЩ, ЛПДНЩ, ЛПНЩ, розраховували коефіцієнт атерогенності.

Імунологічні дослідження включали визначення вмісту ІЛ-6 та ІЛ-8 у сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням набору реагентів, що сертифіковані в Україні («ІЛ-6-ИФА-БЕСТ», «ІЛ-8-ИФА-БЕСТ», Росія); ІЛ-10 – з використанням методу ELISA за допомогою набору реагентів «BIOSOURCE» (США) за інструкцією фірми-виробника.

Функціональний стан судинного ендотелію вивчали за вмістом ендотеліну-1 (ЕТ-1) у плазмі крові за допомогою імуноферментного набору фірми «Amersham Pharmacia Biotech» та колонок для афінної хроматографії фірми «Amersham Pharmacia Biotech». Кінцеві стабільні метаболі NO в крові вираховували за відновленням нітратів (NO_3) до нітритів (NO_2) з визначенням останніх за реакцією з реактивом Грісу. Оптичну щільність виміряли на спектрофотометрі СФ-46 (ФЕК) за довжини хвилі 540 нм. Розрахунок кількості нітритів здійснювали за калібрувальним графіком, побудованим за азоту нітритом.

Рівень ОПГ визначали гетерогенним методом (опосередкований ферментом імуносорбційний аналіз) за допомогою набору реагентів «Human Osteoprotegerin Instant ELISA» виробництва «Bender MedSystems» (Австрія).

Для вивчення впливу запропонованої терапії на біохімічні та імунологічні показники було відібрано 53 пацієнтки з ІХС, стабільною стенокардією напруження І–ІІ ФК з дисліпідемією за наявності змін інтими-медії та структурно-функціонального стану кісткової тканини, яких розділили на 4 підгрупи: 1-шу (13 пацієнток), яким призначали стандартну терапію ІХС відповідно до Наказу МОЗ України № 436 (2006) «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю

«Кардіологія» без застосування статинів, препаратів кальцію та вітаміну D; 2-гу (13 жінок), яким додатково до стандартної терапії ІХС призначали статини (вазиліп у дозі 20 мг на добу після вечері впродовж 6 міс); 3-тю (14 пацієнток), яким додатково до стандартної терапії ІХС призначали препарат кальцію та вітаміну D (кальцеїн адванс по 2 таблетки на добу вранці та ввечері впродовж 6 міс); 4-ту (13 осіб), яким додатково до стандартної терапії ІХС призначали вазиліп та кальцеїн адванс. Ефективність лікування оцінювали через 3 та 6 міс.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на базі обчислювального центру Східно-Українського національного університету ім. В. Даля за допомогою одно- та багатофакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2000, Microsoft Excel 6.1/prof та Statistica. Використовували параметричні методи аналізу: обчислювали середню арифметичну величину (М), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (τ), вірогідність різниці результатів дослідження (р) та критерій Стюдента (t).

Результати дослідження та їх обговорення

При розподілі хворих (табл. 1) вірогідне підвищення рівня ТГ визначено в 3-й групі у порівнянні з таким у 1-й (р=0,004), 2-й (р=0,005) та 4-й групах (р=0,02).

Вміст ЗХ перевищував цільові показники в усіх групах, але вірогідно вищим був у пацієнток 3-ї групи у порівнянні з таким у пацієнток 1-ї (р=0,001), 2-ї (р=0,003) та 4-ї груп (р=0,01). Рівень ЛПВЩ значніше знижувався у жінок 3-ї групи у порівнянні з таким у 4-й (р=0,02).

Відзначено підвищення рівня ЛПНЩ у пацієнток 3-ї групи з вірогідною різницею у порівнянні з такими у 1-й (р=0,01), 2-ї (р=0,004) та 4-й групах (р=0,03). Рівень ЛПДНЩ у жінок 3-ї групи був вищим як у порівнянні з нормою, так і з показниками у жінок 1-ї (р=0,008), 2-ї (р=0,006) та 4-ї груп (р=0,0001).

При дослідженні функції ендотелію було виявлено (табл. 2), що у пацієнток 1-ї групи рівень ET-1 підвищувався (р<0,001); водночас вміст NO₂ та NO₃ знижувався (р<0,001) у порівнянні з таким у пацієнток 2-ї групи.

Зі збільшенням тривалості постменопаузи у жінок 4-ї групи рівень ET-1 вірогідно підвищувався у порівнянні з таким у пацієнток 2-ї (р<0,001), а вміст NO₂ та NO₃ – знижувався (р<0,001). Найбільш виражені зміни функції ендотелію спостерігалися у пацієнток 3-ї групи: рівень ET-1 вірогідно підвищувався у порівнянні з таким у 2-й групі (р<0,001), а вміст кінцевих метаболітів NO₂ та NO₃ був вірогідно зниженим (р<0,001).

При вивченні змін цитокінового профілю було виявлено, що в жінок у постменопаузі з наявністю серцево-судинної патології рівень цитокінів мав однакову тенденцію як при менопаузальних розладах, так і при розвитку ІХС, яка проявлялася в підвищенні рівнів цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 у порівнянні з референтною нормою <10 пг/мл (табл. 3).

Рівень прозапального цитокіну ІЛ-6 у пацієнток 1-ї групи вірогідно зростав у порівнянні з показником у 2-й групі (р<0,0001), але був вірогідно вище у порівнянні з таким у 4-й групі (р<0,0001).

Вміст ІЛ-6 у пацієнток 3-ї групи перевищував показники у 1-й, 2-й та 4-й групах (р<0,0001). Це відбувається при переключенні на Th1-залежний шлях імунного

Таблиця 1

Показники ліпідного обміну в жінок залежно від тривалості постменопаузи та наявності ІХС

Показник	1-ша група (n=25)	2-га група (n=18)	3-тя група (n=33)	4-та група (n=24)
Вік, років	49,19±4,35	50,05±4,2	56,6±7,45 * **	58,08±8,53* **
Тривалість менопаузи, року	0,65±0,62	0,83±0,61	11,12±2,72* **	13,08±4,6* ** ***
ТГ, ммоль/л	1,45±0,3	1,38±0,44	1,74±0,42* **	1,19±0,48* ***
ЗХ, ммоль/л	5,35±1,14	5,5±0,5	6,39±1,16* **	5,61±1,14 ***
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,66±0,13	0,62±0,2	0,78±0,19* **	0,53±0,22* ***
ЛПНЩ, ммоль/л	3,69±1,2	3,86±0,46	4,6±1,16* **	3,95±1,15***
ЛПВЩ, ммоль/л	0,97±0,23	1,02±0,2	0,96±0,41	1,17±0,23* ** ***

Примітки. Тут і в табл. 2, 3: * – вірогідна різниця в порівнянні з показниками 1-ї групи (р<0,05); ** – вірогідна різниця в порівнянні з показниками 2-ї групи, (р<0,05); *** – вірогідна різниця в порівнянні з показниками 3-ї групи (р<0,05); **** – вірогідна різниця в порівнянні з показниками 4-ї групи (р<0,05).

Таблиця 2

Показники функції ендотелію в жінок залежно від тривалості постменопаузи та наявності ІХС

Показник	1-ша група (n=25)	2-га група (n=18)	3-тя група (n=33)	4-та група (n=24)
ЕТ-1, пг/мл	6,48±0,21	4,46±0,38*	6,96±0,35* **	6,09±0,21* ** ***
NO ₂ , мкмоль/л	11,35±0,39	14,18±0,57*	10,19±0,25* **	12,23±0,18* ** ***
NO ₃ , мкмоль/л	21,3±0,16	25,62±0,46*	20,26±0,77* **	22,94±0,46* ** ***

Таблиця 3

Показники цитокінового профілю та рівня ОПГ у жінок залежно від тривалості постменопаузи та наявності ІХС

Показник	1-ша група (n=25)	2-га група (n=18)	3-тя група (n=33)	4-та група (n=24)
ІЛ-6, нг/мл	13,85±0,98**	11,14±0,35*	16,03±0,63***	12,59±0,57*** ***
ІЛ-8, нг/мл	14,28±1,24**	11,58±0,36*	18,06±0,69***	12,51±0,32*** ***
ІЛ-10, нг/мл	3,62±0,3**	4,69±0,49*	4,04±0,43***	4,58±0,25****
ОПГ, нг/мл	22,22±4,14	128,02±16,99*	13,67±2,96***	46,75±2,08*** ***

реагування і є більш сприятливим щодо прогнозу прогресування ІХС.

За даними порівняльної характеристики у жінок 1-ї групи рівень ІЛ-8 перевищував показник у 2-й та 4-й групах ($p < 0,0001$). Вміст ІЛ-8 був вірогідно вищим в 3-й групі у порівнянні з таким у 1-й, 2-й та 4-й групах ($p < 0,0001$).

Рівень протизапального ІЛ-10 не перевищував показники референтної норми (0–31 пг/мл), але був вірогідно вищим у 2-й групі у порівнянні з таким у 1-й та 3-й групах ($p < 0,0001$). Виявлено тенденцію до зниження показника в 4-й групі ($p > 0,05$) з вірогідною різницею між показниками у 1-й та 3-й групах ($p < 0,0001$).

Рівень ОПГ був найвищим у 2-й групі, знижувався в 4-й та 1-й ($p < 0,0001$) групах і особливо в 3-й ($p < 0,0001$).

Для корекції виявлених порушень застосовували різні комбінації препаратів. Стандартна терапія для лікування ІХС виявила погіршення біохімічних показників ліпідного обміну (табл. 4).

Так, через 6 міс після початку лікування відзначено вірогідне зростання рівня ЗХ ($p = 0,003$), ЛПНЩ ($p = 0,003$), ЛПДНЩ ($p = 0,02$) у порівнянні з показниками до лікування. Через 3 та 6 міс від початку лікування по-стерігалася тенденція до зниження вмісту ІЛ-8 ($p > 0,05$).

Рівень ІЛ-6 вірогідно знижувався через 3 ($p = 0,007$) та 6 міс лікування ($p = 0,0001$). Рівень ІЛ-10 мав тенденцію до підвищення через 3 та 6 міс лікування ($p > 0,05$), що було пов'язано з покращанням функціонального стану ендотелію та віддзеркалювало тенденцію до зниження рівня ЕТ-1 через 3 міс ($p > 0,05$) та вірогідне зниження – через 6 міс лікування ($p = 0,0004$) з одночасним вірогідним підвищенням рівня NO₂ ($p = 0,03$) через 3 та 6 міс лікування ($p = 0,006$). Рівень NO₃ також мав тенденцію до підвищення ($p > 0,05$) через 3 та 6 міс лікування ($p = 0,02$), як і рівень ОПГ ($p > 0,05$).

У разі додаткового призначення до стандартної терапії кальцеїну адванс (табл. 5) позитивного впливу на показники ліпідного обміну не визначалося, навпроти, рівень ЗХ мав тенденцію до підвищення ($p > 0,05$) через 3 міс та вірогідно зростав через 6 міс лікування ($p = 0,02$). Рівень ТГ підвищувався через 3 міс ($p > 0,05$) та вірогідно зростав через 6 міс лікування ($p = 0,03$). Вміст ЛПНЩ підвищувався через 3 міс ($p > 0,05$) та вірогідно зростав через 6 міс лікування ($p = 0,01$). Рівень ЛПДНЩ підвищувався через 3 та 6 міс лікування ($p > 0,05$). Динаміка ЛПВЩ мала тенденцію до зниження через 3 та 6 міс ($p > 0,05$).

Рівень ІЛ-6 мав тенденцію до підвищення через 3 міс лікування ($p > 0,05$) та зниження – через 6 міс ($p > 0,05$).

Таблиця 4

Оцінка ефективності впливу стандартної терапії на біохімічні, імунологічні показники в жінок із ІХС та остеопорозом у постменопаузі

Показник	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
ТГ, ммоль/л	1,67±0,24	1,76±0,21	1,85±0,14*
ЗХ, ммоль/л	5,97±0,74	6,27±0,52	6,77±0,47***
ЛПВЩ, ммоль/л	1,09±0,62	0,86±0,31	0,74±0,09
ЛПНЩ, ммоль/л	4,12±1,11	4,61±0,62	5,19±0,47***
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,75±0,1	0,79±0,09	0,83±0,06*
ІЛ-6, пг/мл	15,96±0,84	15,07±0,68*	14,78±0,43*
ІЛ-8, нг/мл	17,75±0,87	17,59±0,3	17,11±1,26
ІЛ-10, пг/мл	3,75±0,27	3,77±0,3	3,83±0,3
ЕТ-1, пг/мл	6,8±0,28	6,69±0,22	5,96±0,69***
NO ₂ , мкмоль/л	10,2±0,09	10,51±0,47*	10,7±0,59*
NO ₃ , мкмоль/л	20,74±0,52	21,05±0,57	21,39±0,79*
ОПГ, нг/мл	15,6±2,1	16,62±1,86	17,18±1,9

Примітки. Тут і в табл. 5–7: * – вірогідна різниця у порівнянні з показником до лікування ($p<0,05$); ** – вірогідна різниця у порівнянні між показниками через 3 та 6 міс лікування ($p<0,05$).

Таблиця 5

Оцінка ефективності впливу стандартної терапії з додатковим призначенням препаратів кальцію і вітаміну D на біохімічні, імунологічні показники у жінок з ІХС та остеопорозом у постменопаузі

Показник	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
ТГ, ммоль/л	1,6±0,36	1,74±0,19	1,85±0,19*
ЗХ, ммоль/л	6,1±1,1	6,6±0,74	6,93±0,64*
ЛПВЩ, ммоль/л	0,85±0,17	0,81±0,13	0,78±0,13
ЛПНЩ, ммоль/л	4,42±1,1	5,08±0,8	5,32±0,67*
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,72±0,16	0,77±0,09	0,82±0,09
ІЛ-6, пг/мл	16,06±0,67	16,07±0,67	16,04±0,64
ІЛ-8, нг/мл	18,1±0,66	18,2±0,68	18,2±0,52
ІЛ-10, пг/мл	4,1±0,37	4,1±0,38	4,2±0,38
ЕТ-1, пг/мл	7,1±0,16	7,1±0,13	7,2±0,1
NO ₂ , мкмоль/л	10,1±0,23	10,07±0,23	10,1±0,1
NO ₃ , мкмоль/л	19,9±0,78	19,9±0,76	20,8±0,92
ОПГ, нг/мл	12,49±2,43	12,82±2,59	17,3±1,5***

Рівень ІЛ-8 зростав через 3 та 6 міс ($p>0,05$). Динаміка ІЛ-10 показала тенденцію до збільшення показника через 3 та 6 міс лікування ($p>0,05$).

Показники функції ендотелію не змінювалися.

Виявлено позитивну динаміку ОПГ: через 3 міс лікування визначено лише тенденцію до збільшення показника ($p>0,05$), а через 6 міс – його вірогідне підвищення ($p<0,0001$).

Терапія статинами сприяла вірогідному покращанню показників ліпідного обміну в порівнянні з такими на початку терапії вже через 3 та 6 міс: вміст ТГ, ЗХ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ знизився ($p<0,0001$), ЛПВЩ мав тенденцію до підвищення через 3 міс ($p>0,05$) з вірогідним підвищенням через 6 міс ($p<0,01$) (табл. 6).

Відзначено також зниження рівня ІЛ-6 через 3 та 6 міс лікування ($p<0,0001$). Рівень ІЛ-8 вірогідно знизився через 3 ($p=0,001$) та 6 міс лікування ($p<0,00001$). Корекція дисліпідемії та рівня цитокінів зумовила покращання функції ендотелію, що проявлялося в зниженні рівня ЕТ-1 через 3 та 6 міс ($p<0,00001$). Спостерігали вірогідне підвищення рівня NO_2 та NO_3 через 3 та 6 міс лікування ($p<0,00001$), що сприяло підвищенню рівня ОПГ через 3 та 6 міс від початку терапії ($p<0,0001$). Рівень ІЛ-10 під впливом лікування не змінився.

Застосування комбінації статинів та препаратів кальцію і вітаміну D показало вірогідне зменшення проявів дисліпідемії (табл. 7).

Так, рівень ТГ, ЗХ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ знизився через 3 та 6 міс від початку лікування ($p<0,0001$). Рівень ЛПВЩ мав тенденцію до підвищення через 3 міс ($p>0,05$) та

вірогідно підвищувався через 6 міс лікування ($p<0,05$). Застосування даної комбінації препаратів вірогідно зменшувало порушення функції ендотелію: вже через 3 міс лікування зафіксовано вірогідне зниження рівня ЕТ-1 ($p<0,0001$). Вміст NO_2 та NO_3 підвищився через 3 та 6 міс відповідно ($p<0,0001$). Покращання стану ендотелію супроводжувалося зниженням рівня прозапальних цитокінів ІЛ-6 та ІЛ-8 вже через 3 міс ($p<0,0001$). Рівень ОПГ також зріс після 3 та 6 міс лікування ($p<0,0001$) з вірогідною різницею між показниками в групах з різною схемою лікування ($p<0,05$).

Зниження рівня ОПГ є одним з можливих спільних механізмів розвитку остеопорозу та атеросклерозу. Результати дослідження свідчать про ефективність застосування комбінації вазиліпу та кальцеїну адванс для усунення порушень ліпідного обміну, корекції цитокінового профілю, функції ендотелію, рівня ОПГ у жінок з ІХС у постменопаузі.

Висновки

1. Для жінок з ІХС у сполученні із системним остеопорозом у постменопаузі характерна наявність порушень біохімічних показників, які характеризують ліпідний спектр крові, у вигляді підвищення рівня ТГ, ЗХ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та зниження вмісту ЛПВЩ у порівнянні з показниками у пацієнток без порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини.

2. У жінок зі сполученою патологією спостерігалася дисфункція ендотелію з підвищенням вмісту пресорного фактора – ЕТ-1 та зниженням – депресорних факторів – NO_2 та NO_3 .

Таблиця 6

Оцінка ефективності впливу стандартної терапії з додатковим призначенням статинів на біохімічні та імунологічні показники у жінок з ІХС та остеопорозом у постменопаузі

Показник	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
ТГ, ммоль/л	1,64±0,3	1,33±0,3*	0,95±0,2***
ЗХ, ммоль/л	6,4±1,3	5,1±0,6*	4,2±0,7***
ЛПВЩ, ммоль/л	0,9±0,2	1,02±0,2	1,1±0,14*
ЛПНЩ, ммоль/л	4,64±1,25	3,63±0,74*	2,6±0,6***
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,74±0,1	0,6±0,1*	0,42±0,1***
ІЛ-6, пг/мл	15,87±0,85	13,32±1,28*	10,43±0,69***
ІЛ-8, нг/мл	17,67±0,75	16,45±1*	11,24±0,77***
ІЛ-10, пг/мл	3,68±0,13	3,65±0,14	3,73±0,16
ЕТ-1, пг/мл	6,8±0,23	5,69±0,57*	5,01±0,31***
NO_2 , мкмоль/л	10,19±0,05	12,9±1,3*	14,1±1,1***
NO_3 , мкмоль/л	20,8±0,43	23,2±1,2	25,3±0,8***
ОПГ, нг/мл	15,8±1,3	23,2±1,5*	29,8±1,08***

Таблиця 7

Оцінка ефективності впливу стандартної терапії, статинів та препаратів кальцію і вітаміну D на біохімічні та імунологічні показники у жінок з ІХС та остеопорозом у постменопаузі

Показник	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
ТГ, ммоль/л	1,91±0,54	1,26±0,25*	0,8±0,09***
ЗХ, ммоль/л	6,79±0,23	5,64±0,82*	4,12±0,7***
ЛПВЩ, ммоль/л	0,91±0,46	1,02±0,24	1,2±0,1*
ЛПНЩ, ммоль/л	5,01±0,15	4,03±0,8*	2,62±0,6***
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,86±0,24	0,57±0,11*	0,35±0,04***
ІЛ-6, пг/мл	16,19±0,72	12,8±1,4*	11,14±0,9***
ІЛ-8, нг/мл	17,85±0,46	12,06±0,99*	10,4±0,1*
ІЛ-10, пг/мл	3,98±0,47	4,02±0,38	4,12±0,38
ЕТ-1, пг/мл	6,84±0,41	5,48±0,4*	4,73±0,26***
NO ₂ , мкмоль/л	10,31±0,27	13,04±0,2*	15,39±1,02***
NO ₃ , мкмоль/л	20,34±0,67	23,88±0,4*	25,37±1,4***
ОПГ, нг/мл	13,6±0,27	27,84±0,4*	41,25±0,5***

3. У жінок в менопаузі зміни цитокінового профілю крові мали однакову тенденцію як за наявності менопаузальних розладів, так і за розвитку ІХС. Підвищення рівня прозапальних цитокінів, особливо при ІХС у сполученні із системним остеопорозом, у порівнянні з показниками у пацієнток без кардіальної патології відбувається у разі переключення на Th1-залежний шлях імунного реагування і є більш сприятливим щодо прогнозу прогресування ІХС. Рівень ІЛ-10 не відрізнявся від показників у нормі, що свідчить про значні порушення в імунній системі у разі поєднаної патології.

4. Включення до схеми стандартної терапії пацієнток з ІХС, поєднаною із системним остеопорозом, комбінації препаратів вазиліп та кальцеміну адванс сприяло нормалізації стану ліпідного обміну (зниженню рівня ТГ, ЗХ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та підвищенню вмісту ЛПВЩ), функції ендотелію (зниженню рівня ЕТ-1, підвищенню вмісту NO₂ та NO₃), зниженню активності прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8, більш значному підвищенню (p<0,05) рівня ОПГ через 3 та 6 міс лікування.

Список літератури

- Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза / Е.Л. Насонов // Терапевт. арх. – 2002. – № 5. – С. 80–85.
- Поворознюк В.В. Менопауза та остеопороз / В.В. Поворознюк, Н.В. Григор'єва. – К., 2004. – 356 с.
- Распространенность факторов риска и клинических маркеров остеопороза в клинике внутренних болезней / А.Л. Верткин, А.В. Наумов, Е.В. Максименкова и др. // Лечащий врач. – 2006. – № 2. – С. 69–72.
- Серкова В. Роль цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности: новые аспекты патогенеза и лечения / В. Серкова // Диагностика та лікування ХХІ століття. – 2004. – № 6. – С. 65–67.
- Чуклин С.Н. Интерлейкины / С.Н. Чуклин, А.А. Переяслов. – Львов: Лига-Пресс, 2005. – С. 9–34.
- Ярема Н.І. Мінеральна щільність кісткової тканини і атерогенність ліпідів у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію / Н.І. Ярема, Б.І. Рудик // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 5. – С. 42–45.
- Androgens, cardiovascular disease and osteoporosis / A.M. Isidori, E. Giannetta, C. Pozza et al. // J. Endocrinol. Invest. – 2005. – Vol. 28 (10). – P. 73–79.
- Associations between physical activity, peripheral atherosclerosis and bone status in healthy Japanese women / S. Yamada, M. Inaba, H. Goto et al. // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 188. – P. 196–202.
- Bagger Y.Z. Radiographic measure of aorta calcification is a sitespecific predictor of bone loss and fracture risk at the hip / Y.Z. Bagger, L.B. Tanko // J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 259 (6). – P. 598–605.
- Cardiovascular disease and osteoporosis / V. Baldini, M. Mastropasqua, C.M. Francucci, E. D'Erasmo // J. Endocrinol. Invest. – 2005 – Vol. 28, suppl. 10. – P. 69–72.
- Farlane M. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? /

- M. Farlane, R. Muniyappa // Bone. – 2004. – Vol. 34 (3). – P. 432-42.
12. Hofbauer L.C. Osteoprotegerin: a link between osteoporosis and arterial calcification? / L.C. Hofbauer, M. Schoppet // Lancet. – 2006. – Vol. 358. – P. 257–259.
 13. Hofbauer L.C. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding / L.C. Hofbauer, C.C. Brueck // Osteoporosis. Int. – 2007. – Vol. 18. – P. 251–259.
 14. Link between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? / Y.Z. Bagger, H.B. Rasmussen, P. Alexandersen et al. // Osteoporosis Int. – 2007. – Vol. 18. – P. 505–512.
 15. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and metaanalysis / M.W. Lorenz, H.S. Markus, M.L. Bots et al. // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 459–467.
 16. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women / L.B. Tanko, C. Christiansen, D.A. Cox et al. // JBMR. – 2005. – Vol. 20. – P. 1012–1020.
 17. Schoppet M. Increased Osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease / M. Schoppet, A. Sattler // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism – 2003. – Vol. 88. – № 3. – P. 1024–1028.
 18. Solomon D.H. Lipid levels and bone mineral density / D.H. Solomon, J. Avorn // Am. J. Med. – 2005. – Vol. 118 (12). – P. 1414.
 19. Tintut Y. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cel ex vivo / Y. Tintut, S. Morony, L.L. Demer // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24 (2). – P. e6–e10.
 20. Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: the health, aging and body composition study / G.N. Farhat, E.S. Strotmeyer, A.B. Newman et al. // Calcif. Tissue Int. – 2006. – Vol. 79. – P. 100–111.
 21. Yamada Y. Association of polymorphism of paraoxonase 1 and 2 genes, alone or in combination, with bone mineral density in community-dwelling Japanese / Y. Yamada, F. Ando // J. Hum. Genet. – 2003. – Vol. 48. – P. 469–475.
 22. Yamaguchi T. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women / T. Yamaguchi, T. Sugimoto // Endocr J. – 2002. – Vol. 49 (2). – P. 211–217.

Сравнительная оценка эффективности влияния статинов и препаратов кальция и витамина D на состояние липидного обмена, цитокинового профиля, функцию эндотелия и уровень остеопротегерина у женщин с ишемической болезнью сердца и системным остеопорозом в постменопаузе

О.И. Нишкумай

РЕЗЮМЕ. Изучено влияние статинов, препаратов кальция и витамина D на показатели липидного обмена, цитокинового профиля, функцию эндотелия и уровень остеопротегерина (ОПГ) у 98 женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в постменопаузе. Эффективность лечения оценивали через 3 и 6 мес. Результаты исследования показали наиболее выраженное влияние комбинации препаратов вазилип и кальцецин адванс для устранения нарушений липидного обмена, коррекции цитокинового профиля, функции эндотелия и нормализации уровня ОПГ у женщин с ИБС в постменопаузе.

Ключевые слова: постменопауза, остеопороз, ишемическая болезнь сердца, остеопротегерин.

Comparative evaluation of statins, calcium and vitamin D influences on the lipid metabolism, cytokine profile, endothelium functioning and osteoprotegerin level in postmenopausal women with ischemic heart disease and systemic osteoporosis

O.I. Nishkumay

SUMMARY. This work was done to study the effects of statins, calcium preparations and vitamin D on the lipid metabolism, cytokine profile, endothelium functioning and osteoprotegerin (OPG) level in the post-menopause. Altogether 98 women with ischemic heart disease (IHD) participated in the study. They were evaluated for the efficacy of treatment after 3 and 6 months. The most pronounced influences were registered for the combination of Vasislipe and Calcium advance, which were effective in eliminating lipid metabolism disorders, correcting cytokine profile, improving endothelial function and normalizing OPG level in the IHD women suffering from the IHD during post-menopause.

Key words: menopause, osteoprotegerin, coronary artery disease, osteoporosis.

Адреса для листування:

Ольга Іванівна Нішкумай

Луганський обласний кардіологічний диспансер

91000, Луганськ, вул. Радянська, 68

УДК 616.379-008.64:616.12-008.331.1-056.52]-092:612.015.14

Т.М. Амбросова

Харківський національний медичний університет

Дисфункція адипокінів як валідний фактор формування цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, асоційованою з ожирінням

РЕЗЮМЕ

Для вивчення впливу інсулінорезистентності (ІР) на показники вуглеводного, ліпідного та адипокінового профілю і оцінки внеску дисфункції адипокінів у формування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу обстежено 91 пацієнта (середній вік – $58,63 \pm 1,36$ року) з артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням. У хворих з АГ та ІР були статистично вірогідно підвищені показники активності вуглеводного обміну та виявлено гіперінсулінемію, гіперглікемію і підвищення вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Ліпідний профіль у пацієнтів з АГ та ІР характеризувався вірогідним підвищенням рівня атерогенних холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності та аполіпопротеїну В (апо В). Адипокіновий профіль відрізнявся статистично значущим підвищенням активності фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) і зниженням концентрації адипонектину. У хворих з АГ та ЦД 2-го типу виявлено порушення ліпідного обміну, що характеризувалися гіперхолестеринемією, гіпоальфахолестеринемією та підвищенням рівня атерогенного апо В. За даними аналізу змін адипокінів визначено статистично вірогідне підвищення рівня ФНП- α (прозапальний чинник) та ІАП-1 (протромботичний чинник) і зниження концентрації адипонектину в сироватці крові. Встановлено лінійні залежності рівня адипонектину від окружності талії та індексу маси тіла (ІМТ); ФНП- α – від рівнів HbA_{1c} , глюкози та апо В; ІАП-1 – від значень ІМТ та рівня ХС ЛПВП.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, ожиріння, інсулінорезистентність, адипокіни – адипонектин, фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін-6, інгібітор активатора плазміногену-1.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), асоційованою з ожирінням, інсулінорезистентність (ІР) формується внаслідок дефектів рецепторів до інсуліну, порушення транспорту глюкози у клітину на пострецепторному рівні і змін внутрішньоклітинного метаболізму глюкози. ІР розвивається в скелетних м'язах, жировій тканині та печінці. Зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну спричиняє гіперглікемію, у відповідь збільшується секреція інсуліну β -клітинами підшлункової залози, формується компенсаторна гіперінсулінемія. У міру прогресування ІР виникає відносний дефіцит інсуліну, що посилює гіперглікемію [14].

У подальшому формуються порушення толерантності до вуглеводів та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, які визначено незалежними чинниками ризику прогресування

кардіоваскулярних ускладнень, поширеність яких серед населення України є значною, що негативно впливає на якість життя.

ІР зустрічається не тільки при ЦД 2-го типу, але й при інших захворюваннях, що супроводжуються порушеннями обміну речовин. ІР виявляють більш ніж у 25% практично здорових осіб без ожиріння, при ЦД 2-го типу – у 83,9% хворих, за порушеної толерантності до глюкози – у 65,9%; у разі гіперхолестеринемії – у 53,5%, гіпертригліцеридемії – у 84,2%, зниження рівня холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) – у 88,1%, АГ – у 58% хворих [6].

Таким чином, ІР відповідальна як за маніфестацію ЦД 2-го типу, так і за підтримку хронічної гіперглікемії, які є пусковими механізмами патогенезу віддалених судинних

ускладнень ЦД, призводячи до їхнього швидкого прогресування, що є причиною інвалідизації та високої летальності. Дискутується питання щодо первинності ІР та ожиріння. Ожиріння може бути першопричиною ІР і, навпаки, ІР може зумовлювати формування ожиріння. В розвитку ожиріння важливу роль відіграють активність центральної нервової системи, нейрогуморальних систем гіпоталамо-гіпофізарної ланки, діяльність залоз внутрішньої секреції, а також гормони вісцеральної жирової тканини – адипокіни [2, 13].

Важливу роль у регуляції енергетичного гомеостазу та механізмів, відповідальних за збереження чутливості тканин до інсуліну, відіграє адипонектин, синтез якого активно пов'язаний з інсуліном. За нормальних умов адипонектин стимулює окиснення жирних кислот, знижує рівень тригліцеридів (ТГ), поліпшує метаболізм глюкози за рахунок підвищення чутливості тканин до інсуліну. Гіпоадипонектинемію виявляють у хворих з АГ, ІР, метаболічним синдромом, ЦД 2-го типу та ішемічною хворобою серця (ІХС) [11, 18, 25, 27–29].

Мета роботи – встановити роль ІР та дисфункції адипокінів у формуванні ЦД 2-го типу в осіб з АГ та супутнім ожирінням.

Матеріали і методи дослідження

Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня АГ проведено згідно з критеріями, рекомендованими у 2007 р. Європейським товариством гіпертензії (ESH)/Європейським товариством кардіологів (ESC) [7]. Діагноз ЦД 2-го типу встановлено відповідно до глюкометаболічної класифікації ВООЗ [8].

Наявність і ступінь ожиріння оцінено за величиною індексу маси тіла (ІМТ): $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$.

Для контролю вуглеводного обміну в сироватці крові, узятій натщесерце, визначено вміст глюкози глюкозооксидазним методом. Як інформативний метод характеристики тривалого глікемічного контролю вираховано рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) за реакцією з тіобарбітуровою кислотою. За допомогою імуноферментної методики з використанням набору фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина) встановлено рівень інсуліну. ІР оцінено за допомогою гомеостатичної моделі визначення, або критерію НОМА (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance): концентрація інсуліну (мкОД/мл) х глюкози натщесерце (ммоль/л)/22,5. ІР вважали доведеною за величини НОМА більше 2,77.

Адипокіновий профіль включав визначення фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), адипонектину та інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1). Рівень ФНП- α визначено за допомогою імуноферментного методу з використанням набору фірми «Вектор Бест» (Росія), ІЛ-6 – за допомогою імуноферментної методики із застосуванням набору «ProCin-IL-6» (Росія). Рівень адипонектину в сироватці крові оцінено за допомогою імуноферментної методики з використанням набору фірми «BioVendor» (Німеччина), інгібітора активатора плазміногену-1 – із застосуванням імуноферментної

методики за допомогою набору фірми «Technoclone» (Австрія). Усі імуноферментні дослідження проведено на імуноферментному аналізаторі «Fax Start» (США).

Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального холестерину (ЗХС), ТГ, ХС ЛПВЩ за допомогою ферментативного методу з використанням наборів реагентів «Diason DS» (DDS, Росія). Вміст ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) розраховано за формулою W.T. Friedewald: $ХС ЛПНЩ = ЗХС - (ХС ЛПВЩ \pm ТГ/2,22)$, де ТГ/2,22 – вміст ХС у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [5]. Коефіцієнт атерогенності (КА) обчислено за формулою Ф.М. Климова: $КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$ [1]. Концентрацію аполіпопротеїну В (апо В) визначено імуноферментним методом з використанням наборів фірми «Orion Diagnostica» (Фінляндія).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичних програм Statistica 6.0. Результати представлено як ($M \pm SE$), де М – середнє значення показника, SE – стандартна помилка. Достовірність відмінностей між показниками, що вивчаються, визначено за допомогою двовибіркового t-критерію Стьюдента. Для визначення зв'язків між показниками проведено кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів кореляції Спірмана (R).

Результати дослідження та їх обговорення

Обстежено 91 пацієнта (23 чоловіка і 68 жінок) середнього віку ($58,63 \pm 1,36$ року) з АГ та супутнім ожирінням (середні значення ІМТ – $32,45 \pm 0,63$ кг/м²). Основні клініко-метаболічні показники обстежених наведено в табл. 1.

Для вивчення впливу ІР на показники вуглеводного, ліпідного та адипокінового профілю та оцінки внеску дисфункції адипокінів у формування ЦД 2-го типу всіх пацієнтів з АГ було поділено на три групи: 1-шу склали 30 хворих без ІР (НОМА < 2,77), 2-гу – 37 хворих з ІР (НОМА > 2,77) і 3-тю – 24 хворих з АГ та супутнім ЦД 2-го типу (табл. 2).

За результатами аналізу антропометричних даних груп порівняння зазначено, що вірогідні відмінності спостерігалися в значеннях ОТ, маси тіла та ІМТ, які збільшувались у пацієнтів з АГ, ІР та ЦД 2-го типу. Проведено статистичний аналіз динаміки змін ІМТ у групах залежно від наявності ІР та ЦД 2-го типу (рисунок). У групі АГ з ІР зменшилася кількість осіб з надмірною масою тіла та збільшилася – з ожирінням І та ІІ ступеня. В групі пацієнтів з АГ та супутнім ЦД 2-го типу зафіксовано аналогічні тенденції – збільшення відсотка осіб з різними стадіями ожиріння та різке зменшення – пацієнтів з надмірною масою тіла. Кількість пацієнтів з ожирінням ІІІ ступеня в групах з та без ІР не була відмінною, а в групі із супутнім ЦД 2-го типу значно збільшувалась.

Показники вуглеводного обміну в групах пацієнтів з АГ, ІР та супутнім ЦД 2-го типу супроводжувались стійкою достовірною гіперінсулінемією, гіперглікемією та підвищенням рівня HbA_{1c}. Дані зміни вуглеводного обміну у пацієнтів з порушенням чутливості тканин до

Таблиця 1
Загальна характеристика пацієнтів з АГ

Показник	M±SE	Інтервал (min–max)
Стать (чол./жін.)	23/68	
Вік, років	58,63±1,36	28–81
ОТ, см чоловіки жінки	93,52±1,57 96,78±2,98 92,41±1,83	65–138 68–125 66–138
ОС, см	109,18±1,25	88–148
T/C чоловіки жінки	0,85±0,008 0,89±0,01 0,84±0,008	0,68–1,05 0,70–1,05 0,68–1,03
Маса тіла, кг	89,26±1,81	56–137
Зріст, м	1,65±0,07	1,50–1,86
ІМТ, кг/м ²	32,45±0,63	25,38–50,32
САТ, мм рт. ст.	161,09±2,87	110–290
ДАТ, мм рт. ст.	93,89±1,50	60–150
ЧСС, за 1 хв	83,23±1,27	56–120
Інсулін, мкОД/мл	20,0±1,44	2,43–64,18
HbA _{1c} , %	5,94±0,25	3,30–15,60
Глюкоза, ммоль/л	6,43±0,22	3,40–14,90
НОМА, ум. од.	6,33±0,66	0,55–37,65
ЗХС, ммоль/л	5,72±0,13	2,37–9,20
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,59±0,04	0,74–2,50
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,27±0,04	0,89–6,41
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,80±0,02	0,34–1,39
КА, ум. од.	2,60±0,09	1,0–4,7
ТГ, ммоль/л	1,78±0,05	0,89–3,07
апо В, г/л	1,64±0,15	0,59–4,15
ФНП-α, нг/мл	18,08±2,41	0,99–89,45
ІЛ-6, нг/мл	12,16±0,24	7,21–14,0
Адипонектин, мкг/мл чоловіки жінки	5,49±0,37 5,69±0,60 5,54±0,42	0,68–12,73 1,08–10,45 0,68–12,73
ІАП-1, нг/мл	152,63±3,42	90,80–213,25

Примітки (тут і в табл. 2): ОТ – окружність талії; ОС – окружність стегон; індекс T/C – співвідношення талія/стегна; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

інсуліну можна пояснити наступним чином: β-клітини підшлункової залози відповідають на зниження рівня глюкози в крові шляхом підвищеної секреції інсуліну, що призводить до розвитку відносної гіперінсулінемії. У пацієнтів може зберігатися еуглікемія при гіперінсулінемії стільки часу, скільки β-клітини здатні підтримувати достатньо високий рівень інсуліну в плазмі крові для подолання ІР, потім β-клітини втрачають цю здатність, і рівень глюкози підвищується. ІР печінки стає ключовим чинником, що відповідає за гіперглікемію натщесерце.

Таблиця 2
Загальна характеристика трьох груп пацієнтів з АГ

Показник	АГ без ІР НОМА<2,77 (n=30)	АГ з ІР НОМА>2,77 (n=37)	АГ з ЦД 2-го типу (n=24)
Вік, років	60,37±2,17	57,32±2,37	58,50±2,51
ОТ, см	86,70±2,77	95,94±2,20*	98,29±2,98 [#]
ОС, см	104,87±2,43	110,24±1,59	112,96±2,51
T/C	0,83±0,01	0,86±0,01	0,87±0,01
Маса тіла, кг	83,97±3,38	91,59±2,76*	92,33±3,21 [#]
Зріст, м	1,66±0,01	1,68±0,01	1,63±0,01
ІМТ, кг/м ²	30,60±1,21	32,40±0,91*	34,86±1,12 [#]
САТ, мм рт. ст.	157,83±4,91	165,94±5,08	157,71±4,44
ДАТ, мм рт. ст.	95,83±2,59	93,89±2,66	91,46±2,28
ЧСС, за 1 хв	87,0 ±2,56	81,37±1,87	81,38±2,05
Інсулін, мкОД/мл	7,16±0,60	23,94±1,54*	29,99±3,24 [#]
HbA _{1c} , %	4,84±0,15	5,46±0,23*	8,05±0,74 [#]
Глюкоза, ммоль/л	5,11±0,13	5,78±0,16*	9,08±0,48 [#]
НОМА, ум. од.	1,6 ±0,12	6,14±0,42*	12,56±1,78 [#]
ЗХС, ммоль/л	5,42±0,22	6,08±0,22	7,62±0,24 [#]
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,57±0,87	1,58±0,06	1,06±0,09 [#]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,88±0,21	3,68±0,21*	3,19±0,20
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,81±0,04	0,80±0,03	0,80±0,04
КА, ум. од.	2,48±0,15	2,81±0,16	2,48±0,14
ТГ, ммоль/л	1,83±0,1	1,75±0,07	1,97±0,10
апо В, г/л	1,07±0,12	1,72±0,19*	2,15±0,34 [#]
ФНП-α, нг/мл	10,80±1,71	15,75±3,55*	29,61±6,11 [#]
ІЛ-6, нг/мл	11,82±0,48	12,11±0,34	12,68±0,47
Адипонектин, мкг/мл	9,88±0,65	5,17±0,59*	4,30±0,71 [#]
ІАП-1, нг/мл	145,88±6,37	156,03±5,06	166,00±5,7 [#]

Примітка. Вірогідність відмінностей: * і [#] p<0,05 у порівнянні з такими у 1-й групі (АГ без ІР).

Нормальна відповідь печінки на гіперінсулінемію полягає в зменшенні продукції глюкози. У пацієнтів з ІР ця відповідь втрачається, печінка продовжує надмірну продукцію глюкози, що призводить до гіперглікемії натщесерце. Втрата β-клітинами здатності до гіперсекреції інсуліну зумовлює перехід від ІР до порушення толерантності до глюкози, в подальшому – до клініки ЦД і гіперглікемії [3].

Ліпідний профіль у групах хворих з АГ без і з ІР не мав достовірних відмінностей, за винятком статистичного

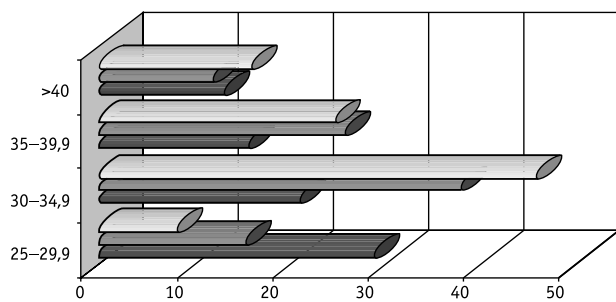


Рисунок. Динаміка змін ІМТ у групах залежно від наявності ІР та ЦД 2-го типу

підвищення рівня атерогенних фракцій ліпідів – ХС ЛПНЩ та апо В у групі пацієнтів з АГ та ІР, що свідчить про несприятливу прогностичну значущість розвитку ІХС в осіб з АГ, супутнім ожирінням та ІР. У пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу ліпідний спектр крові характеризувався властивим для ЦД 2-го типу вірогідним підвищенням рівня ЗХС та зниженням – ХС ЛПВЩ, що підтверджено результатами численних досліджень [3, 6, 8]. Рівень ТГ мав тенденцію до підвищення і відповідав гранично підвищеним значенням (діапазон змін 1,7–2,2 ммоль/л). У пацієнтів з АГ та ЦД 2-го типу відзначено статистичне прогресування підвищення вмісту апо В, який розглядають як маркер атерогенної дисліпідемії і чинник ризику формування атеросклеротичного ураження судин та ІХС [26].

Згідно з результатами дослідження Health Professionals Follow-up Study, апо В є більш надійним предиктором ризику ІХС, ніж рівень ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ХС ліпопротеїдів невисокої щільності (не-ЛПВЩ).

Дослідники Гарвардської Школи Суспільного здоров'я (Бостон, США) порівнювали прогностичну цінність рівня апо В, ХС не-ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та інших показників ліпідного щодо ризику ІХС шляхом виконання дослідження серії випадок-контроль серед 18 225 учасників проекту Health Professionals Follow-up Study без серцево-судинної патології на початок дослідження. За 6 років спостереження у 266 учасників зареєстровано нефатальний ІМ чи фатальну ІХС. Відносний ризик ІХС був вірогідно вищим в осіб з максимальним рівнем ХС не-ЛПВЩ (205 и 114 мг/дл у п'ятому и першому квантилі відповідно); відношення ризику склало 3,01. При поквантильному порівнянні рівня апо В (121 проти 66 мг/дл), ХС ЛПНЩ (168 проти 86 мг/дл), ХС ЛПВЩ (62 проти 32 мг/дл) відношення ризиків склало 1,81, 0,31 і 2,41 відповідно. За даними аналізу поправок концентрацій ХС не-ЛПВЩ і апо В тільки рівень апо В вірогідно значуще прогнозував ризик ІХС (відносний ризик – 4,18) [24]. При аналізі адипокінового профілю у пацієнтів з АГ та ІР статистичні відмінності спостерігались у динаміці підвищення активності ФНП- α , що співвідноситься з даними інших досліджень і пов'язане з тим, що гіперпродукція ФНП- α призводить до зниження чутливості тканин до інсуліну і як наслідок – змінює метаболізм глюкози в жировій, м'язовій тканинах та печінці [12].

За нашими даними, у пацієнтів з АГ і ознаками ІР рівень адипонектину, навпаки, знижувався, що підтверджу-

но результатами інших досліджень, які продемонстрували, що зменшення експресії адипонектину корелює з ІР і рівень адипонектину пов'язаний з метаболізмом глюкози. Доведено, що введення рекомбінантного адипонектину пригнічує синтез глюкози в печінці, а підвищення рівня циркулюючого адипонектину запускає механізми зниження базального рівня глюкози шляхом інгібування експресії печінкових ферментів глікогеногенезу і частково продукції ендогенної глюкози у мишей із ЦД 1-го та 2-го типу [10, 16, 17, 28].

Гіпоадипонектинемія асоціюється із формуванням ІР, але патогенетичні ланцюги цього взаємовпливу не з'ясовано. Зниження вмісту адипонектину потрібно розглядати не як маркер об'єму жирової маси, а як прогностичний маркер розвитку ІР, ІХС, ЦД 2-го типу, протромботичних та прозапальних станів [22]. Дані численних досліджень демонструють зв'язок зниження рівня плазматичного адипонектину із формуванням і прогресуванням ІР та асоційованих з цим станом захворювань [2, 29]. Рівень інших адипокінів – ІЛ-6 та ІАП-1 – у хворих з АГ та ІР мав тенденцію до підвищення без вірогідної значущості.

Активність адипокінів у хворих з АГ та супутнім ЦД 2-го типу характеризувалася статистично валідним підвищенням активності ФНП- α та ІАП-1, рівень активності ІЛ-6 мав тенденцію до підвищення, який не був вірогідним. Зміни адипонектину мали зворотний напрямок – його рівень вірогідно знижувався у хворих з АГ та ЦД 2-го типу, що співпадає з даними інших дослідників, згідно з якими у хворих з ЦД 2-го типу рівень адипонектину значно нижчий у порівнянні з таким у пацієнтів контрольної групи, тому можна припустити, що розвиток інсулін-незалежного ЦД може бути пов'язаний з порушенням регуляції секреції адипонектину, який в нормі пригнічує синтез глюкози печінкою [11, 19, 20]. Деякі дослідники пояснюють це наявністю інгібіторів експресії і/або секреції адипонектину. Так, доведено, що ФНП- α є одним з таких інгібіторів [25]. Також існують дані про те, що адипонектин сприяє зменшенню запальної реакції, яка вносить свій негативний внесок у розвиток серцевої патології. Припускають, що ці ефекти, з одного боку, пов'язані з антагоністичною дією адипонектину на активність ФНП- α , підвищення якої доведено при ожирінні, ІР та АГ, а з іншого боку, ФНП- α здатен супресувати експресію гену адипонектину, що пояснює його зниження при ожирінні [25].

R.S. Lindsay та співавтори провели дослідження в когорті індіанців Піма з високою поширеністю ожиріння та ЦД. В них було виявлено зниження концентрації адипонектину, а також доведено, що рівень адипонектину корелює з розвитком ІР, тобто гіпоадипонектинемія є чинником ризику формування ІР та ЦД 2-го типу, але дотепер не з'ясовано, чи є гіпоадипонектинемія генетично обумовленим дефектом або вона пов'язана з розвитком ожиріння [15].

Встановлені нами підвищення активності ФНП- α та ІАП-1 у хворих з АГ і ожирінням та при формуванні ЦД 2-го типу підтверджено даними інших дослідників, які розглядають підвищення рівня ІАП-1 як маркер високого ризику кардіоваскулярних ускладнень у таких хворих [4,

23, 25]. Доведено, що хронічна гіперінсулінемія у хворих на ЦД 2-го типу з ожирінням обумовлює підвищення експресії ІАП-1 у жировій тканині [24]. Виявлено стимулювальні ефекти ФНП- α на синтез та продукцію ІАП-1, а застосування антиФНП- α обумовлює зменшення продукції ІАП-1, яке сприяє підвищенню толерантності до глюкози та покращує чутливість тканин до інсуліну [9].

Для вивчення взаємозв'язків адипокінів з клініко-метаболічними показниками в групі хворих з АГ, супутнім ожирінням та ЦД 2-го типу було проведено кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів кореляції Спірмана. Виявлено вірогідні зворотні лінійні залежності між рівнем адипонектину і антропометричними показниками ОТ та ІМТ (адипонектин – ОТ $R=-0,43$; $p=0,048$; адипонектин – ІМТ $R=-0,35$; $p=0,042$), що співвідноситься з даними про те, що рівень адипонектину знижується при АГ та ожирінні, призводячи до формування і прогресування ЦД, атеросклерозу, погіршення цитокініндукованої ендотеліальної дисфункції, підвищення ризику загальної та серцево-судинної смертності у хворих за поєднання АГ, ожиріння та ЦД 2-го типу [27, 28]. Достовірно значущі кореляційні зв'язки ФНП- α мали позитивні лінійні залежності: встановлено зв'язок ФНП- α з HbA_{1c} ($R=0,61$; $p=0,001$); з глюкозою ($R=0,56$; $p=0,004$) та рівнем апо В ($R=0,71$; $p=0,005$), які підтверджують роль даного плейотропного цитокіна у формуванні ІР тканин в осіб з АГ та ожирінням [9, 12]. Виявлено позитивний зв'язок рівня ІАП-1 з ІМТ ($R=0,59$; $p=0,004$) та негативний кореляційний зв'язок рівня ІАП-1 із вмістом ХС ЛПВП ($R=-0,47$; $p=0,028$), що можна пояснити тим, що у пацієнтів з АГ, ожирінням та ЦД 2-го типу знижується фібринолітична активність крові і вірогідно зростає ризик тромбоемболічних ускладнень, а зниження рівня антиатерогенного ХС ЛПВП є прогностично несприятливим чинником прогресування атеросклеротичних ускладнень [24, 25].

Таким чином, подальші дослідження значення дисфункції адипокінів дозволять визначити молекулярні механізми та патогенетичні ланцюги взаємозв'язків гормоноподібних субстанцій, що синтезуються жировою тканиною, в генезі кардіоваскулярних захворювань та встановити їхню роль як прогностичних маркерів у хворих з АГ та дисметаболічними порушеннями.

Висновки

1. У хворих з АГ та ІР виявлено гіперінсулінемію, гіперглікемію і підвищення вмісту HbA_{1c} .
2. Ліпідний профіль у пацієнтів з АГ та ІР характеризувався вірогідним підвищенням рівня атерогенного ХС ЛПНЩ та апо В.
3. Адипокіновий профіль у пацієнтів з АГ та ІР відрізнявся вірогідним зростанням активності ФНП- α та зниженням вмісту адипонектину.
4. У хворих з АГ та супутнім ЦД 2-го типу виявлено порушення ліпідного обміну, які характеризувались загальною гіперхолестеринемією, гіпоальфалістеринемією та підвищенням рівня атерогенного апо В, що властиве атерогенній дисліпідемії.

5. У хворих з АГ і супутнім ЦД 2-го типу при аналізі змін адипокінів визначено статистично вірогідне підвищення рівня ФНП- α (прозапальний чинник) та ІАП-1 (протромботичний чинник), а також зниження концентрації адипонектину в сироватці крові.

6. Встановлено лінійні залежності рівня адипонектину від ОТ та ІМТ; ФНП- α – від вмісту HbA_{1c} , глюкози та апо В; ІАП-1 – від значень ІМТ та рівня ХС ЛПВП.

Список літератури

1. Климов А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения [руководство для врачей] / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – СПб.: ПитерКом., 1999. – 512 с.
2. Abbasi F. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin / F. Abbasi, J. Chu, C. Lamendola [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 585–590.
3. Boden G. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction / G. Boden, G.L. Shulman // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 32 (Suppl. 3). – P. 14–23.
4. Danforth E.J. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? / E.J. Danforth // *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 26. – P. 13.
5. Gotto A.M. Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders / A.M. Gotto. – Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2001. – 238 p.
6. Grundy S.M. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, C.N. Merz [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 227–39.
7. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart. J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.
8. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. The Task Force on diabetes and cardiovascular diseases on the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart. J.* – 2007. – Vol. 7. – P. 6–8.
9. Hotamisligil G.S. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance / G.S. Hotamisligil, P. Arner, J.F. Caro [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95. – P. 2409–2415.
10. Kadowaki T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116 (7). – P. 1784–1792.
11. Kondo H. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome / H. Kondo, I. Shimomura, Y. Matsukawa [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 2325–2328.
12. Lang C.H. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose

- output / C.H. Lang, C. Dobrescu, G.J. Bagby // *Endocrinology*. – 1992. – Vol. 130. – P. 43–52.
13. Lau D. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis / D. Lau, B. Dhillon, H. Yan [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 2031–2041.
 14. Lieze A.D. Elevated fasting insulin predicts incident hypertension: the ARIC study. Atherosclerosis Risk in Communities study investigators / A.D. Lieze, E.J. Mayer-Davis, L.E. Chambless [et al.] // *J. Hypertens.* – 1990. – Vol. 17 (8). – P. 1169–1177.
 15. Lindsay R.S. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population / R.S. Lindsay, T. Funahashi, R.L. Hanson [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 57–58.
 16. Lowlor D.A. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women / D.A. Lowlor, G.D. Davey-Smith, S. Ebrahim [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 5677–5683.
 17. Mallamaci F. Adiponectin and essential hypertension / F. Mallamaci, C. Zoccali, F. Cuzzola [et al.] // *J. Nephrol.* – 2002. – Vol. 15. – P. 507–511.
 18. Matsushita K. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men / K. Matsushita, H. Yatsuya, K. Takamashi [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 871.
 19. Matsuzawa Y. Importance of adipocytokines in obesity-related diseases / Y. Matsuzawa, I. Shimomura, S. Kihara, T. Funahashi // *Horm. Res.* – 2003. – Vol. 60 (Suppl 3). – P. 56–59.
 20. Pajvani U.B. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity / U.B. Pajvani, M. Hawkins, T.P. Combs [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 12152–12162.
 21. Pischon T. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the predictor of coronary heart disease in men / T. Pischon, C.J. Girman, F.M. Sacks [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 3375–83.
 22. Pischon T. Adiponectin: a promising marker for cardiovascular disease / T. Pischon, E. Rimm // *Clin. Chemistry*. – 2006. – Vol. 52. – P. 797–799.
 23. Rask-Madsen C. Insulin therapy improves insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease / C. Rask-Madsen, N. Ihlemann, T. Krarup [et al.] // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50. – P. 2611–2618.
 24. Skurk T. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1 / T. Skurk, H. Hauner // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2004. – Vol. 28. – P. 1357–1364.
 25. Skurk T. Relationship between IL-6, leptin and adiponectin and variables of fibrinolysis in overweight and obese hypertensive patients / T. Skurk, V. van Harmelen, Y.M. Lee [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2002. – Vol. 34. – P. 659–663.
 26. Sniderman A.D. Applying apoB to the diagnosis and therapy of the atherogenic dyslipoproteinemias: a clinical diagnostic algorithm / A.D. Sniderman // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2004. – Vol. 15 (4). – P. 433–438.
 27. Tsioufis C. Low-grade inflammation and hypoadiponectinaemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients / C. Tsioufis // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1162–1169.
 28. von Eynatten M. Decreased plasma lipoprotein lipase in hypoadiponectinemia: an association independent of systemic inflammation and insulin resistance / M. von Eynatten, J.G. Schneider, P.M. Humpert [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 2925–2929.
 29. Weyer C. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia / C. Weyer, T. Funahashi, S. Tanaka [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1930–1935.

Дисфункция адипокинов как валидный фактор формирования сахарного диабета 2-го типа у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением

Т.Н. Амбросова

РЕЗЮМЕ. Для изучения влияния инсулинорезистентности (ИР) на показатели углеводного, липидного и адипокинового профиля и оценки дисфункции адипокинов в формировании сахарного диабета (СД) 2-го типа обследован 91 пациент (средний возраст – $58,63 \pm 1,36$ года) с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением. У больных с АГ и ИР статистически достоверно повышались показатели активности углеводного обмена, выявлены гиперинсулинемия, гипергликемия и повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Липидный профиль у них характеризовался статистически достоверным повышением уровня атерогенных холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина В (апо В). Адипокиновый профиль отличался статистически значимым повышением активности фактора некроза опухолей α (ФНО- α) и снижением концентрации адипонектина. У больных с АГ и сопутствующим СД 2-го типа выявлены нарушения липидного обмена, которые характеризовались гиперхолестеринемией, гипоальфахолестеринемией и повышением уровня атерогенного апо В. При анализе изменений адипокинов у больных с АГ и сопутствующим СД

2-го типа определено статистически достоверное повышение уровня ФНО- α (провоспалительный фактор) и ингибитора активатора плазминогена-1 (протромботический фактор), отмечено снижение концентрации адипонектина в сыворотке крови. Установлены линейные корреляционные взаимосвязи адипонектина с объемом талии и индексом массы тела (ИМТ); ФНО- α – с уровнем HbA_{1c}, глюкозы и апо В; ИАП-1 – со значениями ИМТ и уровнем ХС ЛПВП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, инсулинорезистентность, адипокины – адипонектин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, ингибитор активатора плазминогена-1.

Adipokine dysfunction as valid factor of type 2 diabetes mellitus formation in patients with obesity associated with arterial hypertension

T.N. Ambrosova

SUMMARY. 91 patients (23 males and 68 females) with arterial hypertension (AH) of average age 58.63 ± 1.36 years were examined. In order to study insulin resistance (IR) influence on carbohydrate, lipid parameters, and adipokine profile patients were divided into three groups: 1-st include 30 patients without IR (HOMA<2.77), 2-nd – 37 patients with IR (HOMA>2.77), 3-rd – 24 patients with AH and diabetes mellitus (DM 2 type). Lipid profile in patients with AH and IR characterized by statistically significant elevation of atherogenic LDL cholesterol and apolipoprotein B (apoB) levels. Adipokines profile in group with AH and IR showed statistically increased TNF- α activity and decreased adiponectin levels. Lipid metabolism abnormalities that characterized by hypercholesterolemia, hypoalphacholesterolemia, and elevated atherogenic apoB means in patients with AH and associated DM 2 type was detected. In analysis of adipokines changes in patients with AH and DM 2 type significant TNF- α (proinflammatory factor) and plasminogen activator inhibitor-1 (prothrombotic factor) elevation were evaluated, parallel lowering of serum blood adiponectin concentration was found. Linear relationships between adiponectin and waist circumference, body mass index (BMI); between TNF- α and glucose, HbA_{1c}, apoB; PAI-1 and BMI, HDL cholesterol were found.

Kew words: arterial hypertension, obesity, insulin resistance, adipokines, adiponectin, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, plasminogen activator inhibitor-1.

Адреса для листування:

Тетяна Миколаївна Амбросова
Харківський національний медичний університет
61022, Харків, просп. Леніна, 4

НОВИНИ

Снижение альвеолярного микрососудистого резерва у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа отражает системную микроангиопатию

Американские исследователи провели кросс-секционное исследование с участием 69 не курящих пациентов с СД 2-го типа и без явных признаков заболеваний сердца и легких и 45

здоровых лиц контрольной группы. У всех них определяли дыхательный объем, кровоток легких, диффузионную способность мембран (оцененную по скорости поглощения NO) и объем капиллярного кровотока легких. У пациентов с СД 2-го типа пиковые уровни поглощения кислорода, кровоток легких и объем капиллярного кровотока легких оказались на 10–25% ниже по сравнению с ана-

логичными показателями контрольной группы. Функциональные расстройства были напрямую ассоциированы с уровнями гликозилированного гемоглобина, ретинопатии, нейропатии и микроальбуминурии.

SO Diabetes care, {Diabetes-Care}, Aug 2008 (epub: 20 May 2008), vol. 31, no. 8, p. 1596-601, ISSN: 1935-5548, Fulltext since: 1998(21)-2008

УДК 616.899-053.9-08+616.12-008.331.1

С.М. Расин

Научно-исследовательский институт иммунологии и аллергологии, Полтава

Цереброваскулярная патология, инсулинорезистентность, сенильная деменция: роль рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма

РЕЗЮМЕ

Цереброваскулярная патология и сенильная деменция имеют общие основы патогенеза. Содержание С-реактивного белка, фибриногена, С-пептида в крови повышено у больных с сенильной деменцией (СЕД). Это отражает состояние хронического воспаления и инсулинорезистентности (ИР) у больных с СЕД. Эти факторы являются основой развития как СЕД, так и цереброваскулярной патологии. У больных с СЕД с 12Ала аллелем полиморфного гена рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR γ), отмечаются более низкий уровень С-пептида, индекса ИР (С-пептид, глюкоза) и более высокие результаты психометрического тестирования. Полученные данные подтверждают роль PPAR γ – как фактора, снижающего ИР и позитивно влияющего на когнитивные функции больных с СЕД. Агонисты PPAR γ могут явиться перспективными средствами профилактики и лечения СЕД и цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова:

инсулинорезистентность, сенильная деменция, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом-гамма.

С увеличением в мировой популяции доли пожилых и старых людей растет количество больных сенильной деменцией (СЕД). Эта общемировая проблема носит острый социальный характер и требует своего решения [2, 3]. Вместе с тем вопросы этиологии и патогенеза СЕД остаются во многом нерешенными, что значительно обуславливает недостаточную эффективность профилактических и лечебных мероприятий [3, 7]. До настоящего времени пытаются разделить СЕД на две большие группы: сосудистую (цереброваскулярную) деменцию (ЦВД) на почве атеросклероза мозговых артерий и болезнь Альцгеймера (БА), характеризующуюся протеопатией: наличием амилоидных бляшек и пучков тау-протеина. Однако рассмотрение всего комплекса клинко-психопатологических и патоморфологических данных, а также полная тождественность факторов риска позволяют считать, что обе формы СЕД имеют общие звенья патогенеза и инсулинорезистентность (ИР) играет важную роль в их возникновении и течении [7].

Ранее показано, что в атерогенезе важную роль играет воспалительная активация моноцитарно-макрофагаль-

ной системы, в том числе и в мозге, индуцирующая ИР, а также ядерные транскрипционные факторы – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR γ), препятствующие развитию ИР [4].

Цель работы – изучить явления воспаления и ИР у лиц с СЕД как клиническим коррелятом цереброваскулярной патологии и роль PPAR γ в этих процессах.

Материалы и методы исследования

Обследовали 182 женщин 70–102 лет (в среднем $84,1 \pm 0,09$ года), находящихся на протяжении года – 11 лет в Горбаневском гериатрическом пансионате для ветеранов войны и труда (г. Полтава). Диагностику СЕД осуществляли в соответствии с критериями МКБ-10 для БА I стадии, Психопатологический анализ проводили известными методами [2], психометрическое тестирование – с помощью минимального теста оценки психического состояния (MMSE) и теста рисования часов. Поскольку у всех обследованных диагностирована легкая или среднетяжелая артериальная гипертензия – АГ (АД 140–180/90–110 мм рт. ст.) и при МРТ у них отмечалась опре-

деленная степень поражения белого вещества мозга в форме расширения периваскулярных пространств и лейкоараиноза, у них, несомненно, имелся сосудистый компонент деменции. При этом были исключены другие возможные причины деменции, согласно существующим рекомендациям. Больных с обострением других хронических заболеваний, требующих медикаментозной терапии, в исследование не включали.

Из этой когорты выбрали 37 женщин ($81,9 \pm 1,1$ года), отвечающих критериям смешанной СЕД (F 00.3, МКБ-10) I стадии, и 27 женщин ($82,0 \pm 1,2$ года) без явных когнитивных отклонений. Степень хронического воспалительного процесса оценивали по наличию С-реактивного белка (СРБ) с помощью тестовой системы «СРБ-латекс», позволяющей определять концентрации от 3 мг/л и выше, и уровню фибриногена крови (Ф), определяемого весовым методом. Наличие ИР диагностировали по повышению уровня С-пептида в крови по сравнению с установленной лабораторной нормой. Метаболический синдром (МС), как клинический вариант ИР, диагностировали у лиц с наличием ИР (сахарный диабет 2-го типа (СД2) или нарушением толерантности к углеводам в глюкозотолерантном тесте, или гиперинсулинемией натощак, или уровня глюкозы крови натощак $>5,6$ ммоль/л) и любыми двумя другими признаками: ИМТ >30 кг/м², окружность талии >80 см, АД $>130/85$, триглицериды (ТГ) плазмы крови $>1,7$ ммоль/л, β - и пре β -ЛП >5 ммоль/л в соответствии с критериями Американского института сердца и легких [8]. С-пептид определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы «Bergu» США и иммуноферментного анализатора «STAT FAX-303»; полиморфизм гена PPAR γ Про12Ала – с помощью ПЦР с последующим рестрикционным анализом, как описано ранее [10]. Эти исследования выполнены в лаборатории Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики. Уровень глюкозы крови и показатели липидного обмена определяли на автоматическом анализаторе «Chemistry Analyzer Minaray» с использованием стандартных тест-систем. Контроль качества осуществлялся системой «Биоконт С». Антропометрические данные получали с помощью тестированных медицинских весов, ростомера и сантиметра. Статистическую обработку результатов исследований проводили на персональном компьютере с использованием лицензированной статистической программы «Статистика», США (STATIST.4_5). Достоверность различий в количественных показателях после установления графическим методом нормальности их распределения, оценивали с помощью t-критерия. Непараметрические данные оценивались по критерию χ^2 точным методом Фишера. Различия считались неслучайными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Повышенное содержание СРБ (>3 мг/л) мы выявили у 24 из 37 обследованных в группе с явлениями СЕД и у 10 из 24 в группе женщин такого же возраста без

когнитивных нарушений ($\chi^2=5,2$; $p < 0,05$). При этом средние величины содержания СРБ были выше в группе СЕД на 15% ($6,2 \pm 0,12$ против $5,4 \pm 0,41$; $p < 0,05$). В группе из 15 здоровых женщин молодого возраста (21 года – 35 лет) СРБ был обнаружен только у одной в минимальном количестве. Уровень фибриногена крови в группе женщин с явлениями СЕД был $3,8 \pm 0,21$, у женщин без СЕД – $2,3 \pm 0,22$ ($p < 0,01$); у здоровых женщин – $1,9 \pm 0,11$. Эти данные свидетельствуют о большей выраженности воспалительного процесса в группе обследованных нами женщин с начальными явлениями СЕД по сравнению с женщинами без когнитивных нарушений, а также о наличии хронического воспаления как одного из явлений старения.

СД2 в легкой форме, корректируемой диетой, отмечался у 3, среднетяжелой – у 4 больных только в группе СЕД. Уровень глюкозы натощак, превышающий 5,6 ммоль/л, – у 2 больных этой группы. Данные о среднем уровне С-пептида, глюкозы крови и индекса ИР – произведения С-пептида (нг/л) х глюкоза (ммоль/л) представлены в табл. 1.

Таблица 1
Показатели ИР у лиц с явлениями СЕД

Показатель	Группа СЕД (n=37)	Группа без СЕД (n=27)	p
С-пептид, нг/мл	$7,3 \pm 0,61$	$5,5 \pm 0,41$	0,012
Глюкоза, ммоль/л	$5,6 \pm 0,72$	$4,1 \pm 0,21$	0,10
Индекс ИР (С-пептид х глюкоза)	$41 \pm 2,1$	$23 \pm 7,2$	0,048

Примечание: здесь и далее приведены средние арифметические $\pm$ средние ошибки средних, p – вероятность случайности различий в группах.

Уровень С-пептида на 25% и ИР натощак на 44% были достоверно выше в группе СЕД. Это свидетельствует о большей степени ИР в этой группе. Следует отметить, что показатели уровня С-пептида в группе без когнитивных нарушений значительно выходили за рамки нормальных величин (0,5–3,2 нг/мл), установленных в референтной лаборатории.

При изучении показателей, характеризующих наличие МС: центрального ожирения, содержания в крови холестерина, бета- и пре-бета-липопротеидов, ТГ и АГ, мы установили их наличие в обеих исследуемых группах. Эти данные приведены в табл. 2.

Полученные данные, на наш взгляд, свидетельствуют о наличии МС в обеих группах и об имеющихся связях СЕД с явлениями ожирения, гиперлипидемии и ИР.

Проведенный нами анализ между показателем уровня С-пептида и остальными показателями выявил корреляцию средней степени ($r=0,38-0,44$; $p < 0,05$) между всеми показателями, что, по нашему мнению, указывает на равный вклад в развитие ИР и когнитивного снижения всех компонентов МС.

Выполненное совместно с И.П. Кайдашевым и Р.А. Шлыковой генотипирование в группе больных с СЕД позволило нам проанализировать уровень С-пептида раздель-

Показатели, характеризующие наличие МС
в исследуемых группах

Показатель	Группа СЕД (n=37)	Группа без СЕД (n=27)
ИМТ	28,4±0,08	29,3±0,05
Окружность талии	94±2,1	91±2,1
АД систолич., мм рт. ст.	155±14	146±12
АД диастол., мм рт. ст.	89±4,5	86±5,3
Холестерин, ммоль/л	5,9±0,16	6,2±0,18
ТГ, ммоль/л	2,0±0,12	2,2±0,31
β- и преβ-ЛП, ммоль/л	5,7±0,52	8,1±1,3*

* – различие значимо; $p < 0,01$.

но у лиц с генотипом Про12Про и с наличием 12Ала аллеля гена PPARγ (генотипы Про12Ала и Ала12Ала суммарно). Полученные данные представлены в табл. 3.

Из данных, представленных в табл. 3, следует, что наличие 12Ала аллеля сопряжено с более низким уровнем С-пептида и индекса ИР (С-пептид х глюкоза) и более высокими показателями психометрических тестов, что может свидетельствовать о меньшем уровне синтеза инсулина у этих лиц и, следовательно, меньшей степени ИР. Это, по-видимому, положительно отражается на функциональном состоянии ЦНС. Полученные данные подтверждают роль PPARγ как фактора, препятствующего развитию ИР и связанной с ней патологии.

До сих пор роль цереброваскулярных нарушений, в первую очередь, атеросклеротического поражения сосудов мозга, рассматривалась в плане возникновения СЕД только в отношении так называемой сосудистой деменции (ЦВД). Предпринимались большие усилия для выяснения и разработки критериев дифференциальной диагностики ЦВД и БА [2].

В последние годы активно дебатруется концепция о роли инсулина и ИР в развитии и прогрессировании БА [7]. В этом аспекте в значительной степени стираются различия между двумя главными типами СЕД, поскольку ведущая роль ИР в этиологии и патогенезе атеросклероза хорошо известна [4]. Вместе эти две нозологии составляют до 90–95% всех СЕД [2]. Более того, эта концепция

сближает патогенез СЕД с закономерностями патогенеза болезней пожилого и старческого возраста: атеросклероза, артериальной гипертензии и СД2, в основе которых, по современным данным, также лежит ИР [4]. Однако далеко не все клиницисты признают тождество происхождения цереброваскулярной патологии и БА и осознают роль хронического воспаления и ИР, как основы ранних стадий патогенеза СЕД.

Почти два десятилетия основной причиной возникновения БА считается появление амилоидных бляшек и клубков гиперфосфорилированного тау-протеина. Все остальное, включая гибель нейронов, потерю медиаторов и синаптических связей, относят на счет токсичности этих образований. При этом открытым оставался вопрос о причинах протеинопатии [2].

Генетические факторы, характерные для редкой ранней семейной формы БА: полиморфные варианты генов пресенилина 1,2, APP, аналогии с деменцией при болезни Дауна и многое другое, действительно указывают на важную роль аномальных протеинов, особенно при ранней форме БА, но не могут объяснить причин их возникновения, так как только при аутосомно-доминантной форме БА, встречающейся очень редко (0,01%), не требуется дополнительных факторов для развития этой патологии [2]. Генетический предиктор сенильной формы БА – аполипротеин Еε4 скорее указывает на связь болезни с нарушениями липидного обмена и сердечно-сосудистой патологией, чем с протеинопатией [2]. В связи с этим представляет значительный интерес получение новых данных, характеризующих состояние воспаления и ИР у больных с СЕД. Для диагностики ранних стадий ИР необходимо установить повышение секреции инсулина на фоне эугликемии. Концентрация инсулина в крови подвергается быстрым изменениям и определяется с трудом. Известно также, что бета-клетки поджелудочной железы вырабатывают проинсулин. В молекуле проинсулина между альфа- и бета-цепями находится фрагмент, состоящий из 31 аминокислотного остатка, так называемый соединительный (connection) пептид, или С-пептид, отщепляющийся при образовании инсулина. Инсулин и С-пептид секретируются в кровь в эквимольных количествах. Определение повышенной концентрации С-пептида на фоне эугликемии позволяет оценить степень повышения секреции инсулина и диагностировать уровень ИР. ИР является патофизиологической основой МС, который включает еще ряд компонентов: ожирение, артериальную гипертензию и дислипидемию [8].

Содержание С-пептида и индекс ИР (С-пептид х глюкоза) в крови лиц с различными аллелями гена PPARγ

Показатель	Вся группа (n=37)	Про12Про (n=29)	р	12Ала (n=8)	р	р ₁
С-пептид, мкг/л	7,3±0,61	7,8±0,83	0,61	5,5±0,45	0,021	0,013
Индекс ИР (С-пептид х глюкоза)	41±2,1	45±3,5	0,37	23±4,5	0,041	0,022
MMSE+ТРЧ	19,3±1,2	17,4±0,9	0,44	21,1±1,1	0,055	0,010

Примечание: р – значимость различий между показателем в графе «вся группа»; р₁ – с показателем в группе «Про12Про».

Проведенные нами исследования подтверждают наличие как процесса воспаления (по повышению содержания СРБ и фибриногена крови), так и ИР (по повышению уровня С-пептида и индекса, являющегося производным показателя С-пептида на количество глюкозы) по наличию признаков, отвечающих критериям МС, у всех обследованных женщин старшего возраста, но более выраженных при когнитивных отклонениях по типу БА.

В литературе имеются данные о связи СЕД с метаболическими нарушениями. При исследовании ИМТ, общего количества жира в организме, распределения его между абдоминальным и подкожным у 3054 лиц обоего пола выявлено, что ожирение по всем показателям у мужчин, но не у женщин коррелировало с более низкими показателями когнитивных функций. В другой работе был изучен риск возникновения БА или ЦВД в течение 4 лет у 7087 человек в возрасте 65 лет и старше, проживающих в трех городах Франции. Была найдена ассоциация высокого уровня ТГ и МС с ЦВД, но не с БА. Диабет, но не повышение уровня глюкозы натощак, был строго ассоциирован со всеми случаями деменции. Yaffe и другие опубликовали данные международного кооперативного исследования проспективного влияния МС на когнитивные функции у 4895 женщин в возрасте 66,2 года с остеопорозом. 497 (10,2%) женщин отвечали критериям МС и в течение 4 лет 36 (7,2%) из них показали снижение когнитивных функций, тогда как в группе из 4398 женщин без явлений МС только 181 (4,2%) имела такие же результаты: относительный риск – 1,66. По ряду данных артериальная гипертензия и дислипидемия ассоциированы со снижением когнитивных функций, БА и ЦВД (ссылки на эти и другие подобные работы см. [7]). Таким образом, имеется связь между возникновением СЕД и метаболическими нарушениями, характерными для МС, и уровень С-пептида, согласно нашим данным, отражает это явление.

Признание важной роли ИР в патогенезе БА и ЦВД открывает новые пути профилактики и лечения СЕД. Одним из этих путей является применение средств, на молекулярном уровне преодолевающих ИР. К ним относятся агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом-гамма (PPAR γ) [6, 9].

Для изучения роли PPAR в патологии используют данные о влиянии генетического полиморфизма этих рецепторов на фенотипические различия здоровых и больных людей. Известно, например, что полиморфизм PPAR γ Про12Ала снижает на 25% риск заболевания СД2 [5]. СД2 – конечная стадия развития ИР. Ранними стадиями являются гиперинсулинемия и нарушение толерантности к углеводам [4, 8].

Агонисты PPAR γ розиглитазон и пиоглитазон преодолевают ИР и положительно влияют на все компоненты МС. Они являются средством первой линии в терапии СД2 [10]. Поскольку имеются экспериментальные и клинические данные о важной роли PPAR γ в преодолении ИР [6, 9], мы изучили содержание С-пептида и индекс С-пептид $\times$ глюкоза в группах больных с СЕД с различными генотипами этих рецепторов и влияние метаболи-

ческих и генотипических различий на показатели тестирования когнитивных функций.

Найдено более низкое содержание С-пептида и индекса С-пептид $\times$ глюкоза у больных с СЕД с наличием 12Ала аллеля. Мы склонны трактовать эти данные как показатель большего снижения ИР у лиц с 12 Ала аллелем.

Причиной ИР является блокада внутриклеточных сигнальных путей инсулина. Она связана с накоплением провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 и 6, фактора некроза опухолей альфа и других цитокинов, продуцируемых активированными макрофагами (в ЦНС макрофаги – это микроглия и астроциты [1]). Активация провоспалительной активности макрофагов происходит под действием как внешних, так и внутренних факторов через «Toll-like»-рецепторы клеток и ядерные транскрипционные факторы каппа-В (NF κ B). PPAR γ конкурентно ингибирует провоспалительные эффекты NF κ B и таким образом противодействует возникновению и снижает степень ИР [4]. Это положительно отражается на состоянии когнитивных функций [6, 9].

Полученные нами данные подтверждают тесную связь цереброваскулярных нарушений с явлениями хронического воспаления и ИР и дают основание для применения агонистов PPAR γ для профилактики, что будет предупреждать не только когнитивное снижение, но и другие проявления цереброваскулярной патологии. При этом следует учитывать, что лица с генотипом PPAR γ Про12Про более подвержены риску возникновения ИР и СЕД.

Список литературы

1. Абрамов А.Ю., Касымов В.А., Зинченко В.П. А β активирует синтез оксида азота в астроцитах гиппокампа и гибель нейронов // Биологические мембраны. – 2008. – Т. 25, № 1. – С. 11–17.
2. Маньковский Н.Б., Бачинская Н.Ю. Болезнь Альцгеймера (патогенетические и клинические аспекты) // Медичний всесвіт. – 2001–2003. – Т. 3, № 2. – С. 94–100.
3. Підкоритов В.С. Психіатрія в Україні – минуле, теперешнє, майбутнє // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 29–32.
4. Расин А.М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом obstructивном заболевании легких (обзор литературы) // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 2. – С. 100–108.
5. Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M. et al. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes // Nat. Genet. – 2000. – V. 26. – P. 74–89.
6. Combs C.K., Johnson D.E., Karlo J.C. et al. Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease: inhibition of beta-amyloid-stimulated proinflammatory responses and neurotoxicity by PPAR γ agonists // J. Neurosci. 20: 558–567, 2000.
7. Graft S. The Role of Metabolic Disorders in Alzheimer Disease and Vascular Dementia. Two Roads Converged /

- Suzanne Craft // Arch Neurol. – 2009. – V. 66 (3). – P. 300–305.
8. Grundy S.M. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition // Circulation. – 2004. – V. 109. – P. 433–438.
 9. Heneka M.T. PPARs in the brain // Biochim Biophys Acta. – 2007. – V. 1771 (8). – P. 1031–45.
 10. Kaydashev I.P. Frequency of the Pro12Ala gene polymorphism PPAR γ 2 in ukrainian population and its possible role in metabolic syndrome development // Cytology and Genetics. – 2007. – V. 41, № 5. – P. 43–47.

Цереброваскулярна патологія, інсулінорезистентність, сенільна деменція: роль рецепторів, які активують проліферацію пероксисом-гамма

С.М. Расін

РЕЗЮМЕ. Цереброваскулярна патологія та сенільна деменція (СЕД) мають спільні ланцюги патогенезу. Вміст С-реактивного білка, фібриногену, С-пептиду в крові підвищено у хворих на сенільну деменцію (СЕД). Це відображає стан хронічного запалення та інсулінорезистентності (ІР) у хворих на СЕД. Ці чинники є основою розвитку як СЕД, так і цереброваскулярної патології. У хворих на СЕД з 12Ала аллелем поліморфного гена рецепторів, які активують проліферацію пероксисом-гамма (PPAR γ), спостерігається нижчий рівень С-пептиду, індексу ІР (С-пептид $\times$ глюкоза) і вищі результати психометричного тестування. Отримані дані підтверджують роль PPAR γ – як чинника, що знижує ІР і позитивно впливає на когнітивні функції у хворих на СЕД. Агоністи PPAR γ можуть бути перспективними засобами профілактики і лікування СЕД і цереброваскулярної патології.

Ключові слова: С-пептид, інсулінорезистентність, сенільна деменція, хвороба Альцгеймера, судинна деменція, рецептори, які активують проліферацію пероксисом-гамма.

Cerebrovascular pathology, insulin resistance senile detention: role of the PPAR γ

S.M. Rasin

SUMMARY. Cerebrovascular diseases and senile detention (SD) have the same pathogenetic origin. The C-reactive protein, fibrinogen and C-peptide contents of the blood are increased in the patients with senile detention (SD), thus reflecting chronic inflammation and insulin resistance (IR) of patients. These factors underlie the development of both, SD and cerebrovascular diseases. The SD patients with 12Ala allele of the polymorphic gene of the receptors activating PPAR γ proliferation showed the lower level of C-peptide (IR level along with the higher psychometric testing results).

Our findings confirm the role of PPAR γ – as a factor, reducing IR and positively influencing on cognitive functions for SD patients. Agonists of PPAR can be perspective facilities of prophylaxis and treatment SD and cerebrovascular pathology.

Key words: C-peptides, insulin resistance, senile detention, Alzheimer's disease, vascular detention, PPAR γ .

Адрес для переписки:

С.М. Расін

Научно-исследовательский институт иммунологии и аллергологии
36003, Полтава, ул. Октябрьская, 46, оф. 84

УДК 612.1:612.349.8:612.67

О.В. Коркушко, В.А. Ищук, В.Б. Шатило, В.П. Чижова

Государственное учреждение «Институт геронтологии АМН Украины», Киев

Изменение физической работоспособности у людей пожилого возраста с нарушенной резистентностью к инсулину

РЕЗЮМЕ

У 43 лиц среднего и пожилого возраста без ожирения (индекс массы тела менее 30 кг/м²) изучена связь между инсулинорезистентностью (ИР) и физической работоспособностью. Показано, что у здоровых людей пожилого возраста ИР ассоциируется с умеренным повышением уровня инсулина и незначительным ростом уровня глюкозы в плазме крови. У людей среднего возраста ИР не оказывает влияния на показатели физической работоспособности, в то время как у пожилых ИР сопровождается ее снижением за счет менее экономного гемодинамического обеспечения нагрузки и потребления кислорода. Более низкую толерантность к физической нагрузке у пожилых людей без ожирения можно рассматривать не только как фактор риска развития ИР, но и как ее следствие.

Ключевые слова:

физическая работоспособность, пожилой возраст, инсулинорезистентность.

Согласно данным G. Reaven и соавторов [14], около 25% популяции может иметь инсулинорезистентность (ИР). В многочисленных исследованиях показано, что резистентность к инсулину является предвестником развития метаболического синдрома и сахарного диабета (СД) 2-го типа [13]. Кроме того, в настоящее время с ИР связывают развитие артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), синдрома поликистозного яичника у женщин и эректильной дисфункции у мужчин, болезни Альцгеймера, хронического воспаления, ожирения, хронического стресса, старения [8].

Еще в середине XX столетия ученые обратили внимание на тот факт, что у пациентов с ИБС, АГ, СД 2-го типа и другими заболеваниями нарушена физиологическая реакция тканей на воздействие инсулина (если уровень глюкозы в крови высокий, то здоровый организм вырабатывает дополнительное количество инсулина для утилизации глюкозы тканями). Однако у больных, страдающих перечисленными выше заболеваниями, дополнительное количество инсулина не приводит к утилизации глюкозы, и это состояние рассматривается как ИР. Со временем эндокринный аппарат поджелудочной железы утрачивает способность компенсировать ИР тканей за счет выброса инсулина, что приводит к нарушению толерантности к углеводам и впоследствии к СД 2-го типа.

Взаимосвязь физической активности и смертности от СД 2-го типа отмечена во многих исследованиях [12].

Изучение различных способов коррекции ИР в исследовании DPP показало, что интенсивная модификация образа жизни (снижение избыточной массы тела, умеренная физическая активность) приводила к снижению частоты развития СД у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, и этот положительный эффект намного превосходил эффективность медикаментозной терапии сахароснижающими препаратами [16]. Более того, снижение индекса НОМА при длительных физических тренировках коррелирует с повышением уровня максимального потребления кислорода, что свидетельствует о ключевой роли нормализации углеводного обмена в обеспечении физической работоспособности [4].

Положительное влияние физической нагрузки при нарушении углеводного обмена хорошо известно. Физические упражнения при СД применялись в Индии за 600 лет до н.э. Положительное влияние физических упражнений обусловлено повышением толерантности к углеводам во время мышечной нагрузки, поскольку последняя осуществляется за счет энергии окисления жиров и углеводов. Физические упражнения активируют физиологические механизмы, оказывающие стимулирующее регуляторное влияние коры головного мозга на все системы организма. У здоровых людей без ИР физическая нагрузка повышает максимальное потребление кислорода, снижает содержание триглицеридов в сыворотке крови и секрецию инсулина в ответ на прием

глюкозы. В многочисленных исследованиях установлено, что у больных СД при физической работе повышается связывание инсулина эритроцитами, увеличивается аффинность инсулиновых рецепторов моноцитов, улучшается метаболизм, снижаются гликемия, содержание кетонных тел, сокращается потребность в инсулине, что свидетельствует об уменьшении ИР [18].

При физической нагрузке увеличивается поглощение глюкозы работающей мышцей почти в 20 раз по сравнению с периодом покоя. Большинство исследователей разделяют точку зрения, согласно которой основная роль в поглощении глюкозы работающей мышцей принадлежит инсулину, но эффективность последнего зависит от гликогенолиза и скорости окисления жирных кислот в мышце. Катехоламины регулируют оба процесса, причем небольшое повышение их уровня улучшает процессы поглощения глюкозы мышцами, тогда как выброс катехоламинов в большом количестве угнетает их.

У здоровых людей в период умеренной физической нагрузки наблюдается отрицательная обратная связь между образованием глюкозы печенью и содержанием глюкозы в крови. У больных СД 2-го типа эти взаимоотношения нарушены. Утилизация глюкозы у них в период физической нагрузки снижена (но достоверно не отличалась от здоровых), тогда как образование глюкозы печенью было снижено значительно. Эти изменения объясняются автором нарушением глюкорегуляторного внепанкреатического механизма [15].

Изменения обмена веществ и секреция гормонов, регулирующих поддержание энергетического гомеостаза в организме, неодинаковы при кратковременной и длительной физической нагрузке. В первые 5–10 мин нагрузки источником энергии является гликоген мышц, но его запасы незначительны по сравнению с жировой тканью. При дальнейшей физической нагрузке организм переходит на энергообеспечение за счет окисления жиров, что сопровождается повышением уровня свободных жирных кислот в крови. При этом повышаются активность липопротеиновой липазы в мышцах, концентрация длинноцепочечного ацетил-КоА, ингибирующего активность пируватдегидрогеназы, и снижается окисление глюкозы, а также активность малонил-КоА, который способствует повышению окисления жирных кислот. Наряду со снижением утилизации глюкозы развивается выраженная ИР и повышается активность гликогенсинтазы, что способствует восстановлению запасов гликогена в мышцах, который был почти полностью израсходован в первый период физической нагрузки. За счет этого уровень глюкозы в крови, несмотря на ее повышенную утилизацию на периферии, в начале нагрузки практически не изменяется. Далее содержание глюкозы в крови снижается. У практически здоровых людей через 2–3 ч интенсивной работы и при отсутствии приема пищи развивается гипогликемия. Длительная физическая нагрузка (более 1–2 ч) сопровождается снижением уровня инсулина и тестостерона в сыворотке крови, умеренным повышением концентрации глюкагона, катехоламинов, кортизола, пролактина, тиреотропного гормона и зна-

чительным увеличением уровня соматотропного гормона.

Снижение физической работоспособности при ожирении у лиц с и без ИР отмечено ранее [3]. С другой стороны, снижение физической работоспособности ассоциируется с преждевременным старением и повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии [2]. Следует отметить, что у людей молодого и среднего возраста без ожирения ИР не приводит к существенному снижению толерантности к физической нагрузке [5]. Изменения же параметров физической работоспособности у пожилых людей без ожирения, но с наличием ИР практически не изучены.

Учитывая вышеизложенное, целью исследования была сравнительная оценка влияния состояния ИР на уровень физической работоспособности у здоровых людей среднего и пожилого возраста.

Материалы и методы исследования

Обследованы 65 людей в возрасте 20–80 лет. На основании анамнеза и объективного обследования, в том числе лабораторно-инструментального, у них была исключена патология сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, мочевыделительной и нервной систем. В исследование не включали людей с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² (т. е. страдающих ожирением) и с метаболическим синдромом по АТР-III [6, 9]. Для определения уровня физической работоспособности, а также для исключения патологии со стороны сердечно-сосудистой системы всем испытуемым проводили тест с физической нагрузкой (по протоколу ВОЗ 25) до достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) с анализом газов во вдыхаемом и выдыхаемом воздухе аппарата «Охусон-4» (Нидерланды) для определения потребления кислорода во время нагрузки. По полученным на субмаксимальной нагрузке данным по формуле Добельна определяли максимальное потребление кислорода [19]:

$$\text{МПК} = 1,29 \times \sqrt{\frac{N_k}{(F - 60)}} \times e^{-0,00884 \times A},$$

где МПК – максимальное потребление кислорода в 1 мин, л/мин; N_k – мощность нагрузки на последней выполненной ступени (время выполнения ступени не менее 2 мин), кгм/мин; F – максимальная ЧСС на высоте пробы, в 1 мин; A – возраст, лет; e – экспоненциальная функция числа.

Диагностика резистентности к инсулину основывалась на определении индекса НОМА по общепринятой методике [7]. ИР определяли у пациентов с индексом НОМА более 2,77. Концентрацию глюкозы в цельной крови определяли глюкометром Accu-Chek Go (Швейцария) с пересчетом на уровень глюкозы в плазме крови (коэффициент 1,11) [10]. Уровень инсулина в плазме крови определяли иммунорадиометрическим методом с помощью гамма-счетчика для измерения активности ¹²⁵I, используя набор Insulin(e) IRMA KOT фирмы Immunotech (Чехия). На этапе скрининга у 22 молодых людей не было случаев ИР. В группу среднего возраста

(40 лет – 64 года) включены 22 человека (по 11 чел. с и без ИР), группа людей пожилого возраста (65–79 лет) состояла из 21 человека, из них 8 с ИР и 13 без ИР.

Данные представлены в виде средней $\pm$ ошибка средней. Статистическую обработку материала проводили с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Как следует из табл. 1, группы людей пожилого возраста достоверно не отличались по основным антропометрическим показателями. Несмотря на более высокую массу и рост у людей среднего возраста с ИР по сравнению с таковыми у лиц без ИР, по ИМТ указанные группы достоверно не отличались, хотя при наличии ИР (как в среднем возрасте, так и в пожилом) отмечена тенденция к его повышению. Эту зависимость подтверждают результаты корреляционного анализа между индексом НОМА и ИМТ ($r=0,37$; $p<0,05$). Достоверное повышение уровня глюкозы в плазме крови отмечено у людей среднего возраста с ИР, хотя ее величина не превышала физиологические нормы. Обращает на себя внимание более высокая концентрация инсулина у пожилых людей с ИР, нежели у людей среднего возраста с ИР. Это может свидетельствовать о том, что возрастные изменения приводят к гиперинсулинемии как компенсационной реакции на снижение чувствительности тканей к гормону. Достоверно более низкое расчетное МПК у пожилых людей с ИР подтверждает снижение у них физической работоспособности. В группе людей среднего возраста с ИР абсолютная величина физической работоспособности не отличалась от таковой у людей без ИР такой же возрастной группы, но при расчете показателя с учетом

массы тела определена тенденция к ее снижению, как и более низкое расчетное МПК.

Снижение физической работоспособности при формировании метаболического синдрома показано в нескольких исследованиях [5, 12]. Нарушение чувствительности мышечной ткани к инсулину приводит к уменьшению потребления глюкозы во время физической нагрузки, ухудшению ее энергетического обеспечения и более быстрому утомлению [1, 3, 11]. Возрастные изменения метаболизма оказывают влияние на энергетическое обеспечение физической нагрузки. В исследованиях О.В. Коркушко и соавторов показано, что кратковременная интенсивная нагрузка вызывает более значительное снижение концентрации глюкозы в крови людей пожилого возраста по сравнению с молодыми. Этим авторы объясняют развитие утомления и отказа от дальнейшего выполнения нагрузки пожилыми людьми. К тому же после интенсивной физической нагрузки у пожилых в восстановительный период замедлена нормализация концентрации глюкозы и свободных жирных кислот в крови [1]. Кроме того, у лиц с ИР при физической нагрузке происходит снижение экономичности функционирования ССС, что связано с активацией симпатической части вегетативной нервной системы [17]. Нами показано, что даже при отсутствии ожирения ИР может оказывать влияние на физическую работоспособность. Однако в среднем возрасте это влияние менее выражено, чем в пожилом (см. табл. 1). Причиной возрастных отличий является менее экономичная работа ССС у пожилых людей с ИР при физической нагрузке. Так, на 2-й минуте дозированной нагрузки 50 Вт у них происходит более значительное повышение ЧСС по сравнению с аналогичной возрастной группой без ИР, а также отмечена

Таблица 1

Характеристика групп обследованных

Показатель	Здоровые люди без ИР		Здоровые люди с ИР	
	Средний возраст (n=11)	Пожилый возраст (n=11)	Средний возраст (n=13)	Пожилый возраст (n=8)
Возраст, лет	55,7 $\pm$ 2,1	72,7 $\pm$ 1,6	57,0 $\pm$ 2,5	70,7 $\pm$ 0,9
Рост, см	167,3 $\pm$ 2,3	168,0 $\pm$ 1,9	172,2 $\pm$ 3,0	163,4 $\pm$ 2,6*
Масса тела, кг	72,4 $\pm$ 4,2	76,2 $\pm$ 2,6	85,1 $\pm$ 5,2^	78,6 $\pm$ 5,8
ИМТ, кг/м ²	25,9 $\pm$ 1,5	27,0 $\pm$ 0,8	28,1 $\pm$ 1,2	28,6 $\pm$ 1,1
Окружность талии, см	84,3 $\pm$ 3,7	93,8 $\pm$ 2,7	95,9 $\pm$ 5,9^	94,5 $\pm$ 5,5
Окружность бедер, см	98,8 $\pm$ 3,8	105,8 $\pm$ 1,8	105,6 $\pm$ 3,9	109,2 $\pm$ 4,5
Инсулин, мкМЕ/мл	6,1 $\pm$ 0,9	6,1 $\pm$ 0,7	16,5 $\pm$ 1,6^	22,5 $\pm$ 4,8#
Глюкоза плазмы крови, ммоль/л	6,1 $\pm$ 0,2	6,0 $\pm$ 0,1	6,8 $\pm$ 0,3^	6,3 $\pm$ 0,1
Индекс НОМА	1,7 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,2	5,0 $\pm$ 0,7^	6,2 $\pm$ 1,3#
Физическая работоспособность, Вт	133,3 $\pm$ 10,2	116,7 $\pm$ 11,2	130,6 $\pm$ 11,6	82,1 $\pm$ 11,9#*
Физическая работоспособность, Вт/кг массы тела	1,9 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1#*
МПК по Добельну, мл/мин/кг	32,3 $\pm$ 2,7	27,3 $\pm$ 1,8	28,0 $\pm$ 3,1	22,9 $\pm$ 2,1*

Примечания. Здесь и в табл. 2: ^ – $p<0,05$ по сравнению с группой среднего возраста без ИР; # – $p<0,05$ по сравнению с группой пожилого возраста без ИР; * – $p<0,05$ по сравнению с группой среднего возраста с ИР.

тенденция к более высокому потреблению кислорода (табл. 2). Сниженную экономичность гемодинамического обеспечения физической нагрузки у пожилых людей с ИР подтверждают показатели, зарегистрированные на субмаксимальной физической нагрузке. Так, при одинаковых показателях гемодинамики у обследованных с ИР более низкие показатели физической работоспособности.

Выводы

1. Состояние ИР у здоровых людей преимущественно определяется при приближении ИМТ к черте ожирения.

2. ИР в пожилом возрасте характеризуется более высокой концентрацией инсулина в плазме крови натошак, чем в среднем возрасте.

3. У людей среднего возраста наличие ИР при отсутствии ожирения и метаболического синдрома не оказывает достоверного влияния на показатели физической работоспособности и ее гемодинамического обеспечения.

4. У пожилых людей без ожирения, но с ИР происходит снижение физической работоспособности и увеличивается реакция ССС на нагрузку.

Список литературы

- Особливості використання енергетичних субстратів при довготривалому фізичному навантаженні у чоловіків похилого віку / О.В. Коркушко, А.В. Пісарук, В.Б. Шатило, Ю.Т. Ярошенко // Фізіол. журн. – 1995. – Т. 41, № 1–2. – С. 92–99.
- Шатило В.Б. Механізми зниження стійкості людей літнього віку до дії стресових чинників та можливі шляхи корекції: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.03 / В.Б. Шатило; Київ. Ін-т геронтології АМН України. – К., 2002. – 42 с.
- Acquired obesity and poor physical fitness impair expression of genes of mitochondrial oxidative phosphorylation in monozygotic twins discordant for obesity / L. Mustelin, K.H. Pietilainen, A. Rissanen, A.R. Sovijarvi et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol Metab. – 2008. – Vol. 295. – P. E148–E154.
- Association of Inflammatory Marker and Highly Sensitive C-Reactive Protein With Aerobic Exercise Capacity, Maximum Oxygen Uptake and Insulin Resistance in Healthy Middle-Aged Volunteers / N. Kondo, M. Nomura, Y. Nakaya // Circ J. – 2005. – Vol. 69. – P. 452–457.
- Chen C.N. Clinical Measures of Physical Fitness Predict Insulin Resistance in People at Risk for Diabetes / C.N. Chen, L.M. Chuang, Y.T. Wu // Phys Ther. – 2008. – Vol. 88. – P. 1355–1364.
- Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary. Expert Panel on the Identification,

Таблиця 2

Показатели гемодинамики при выполнении пробы с физической нагрузкой

Показатель	Здоровые люди без ИР		Здоровые люди с ИР	
	Средний возраст (n=11)	Пожилый возраст (n=11)	Средний возраст (n=13)	Пожилый возраст (n=8)
До проведения пробы в состоянии покоя				
АД сист., мм рт. ст.	128,2±4,9	126,2±3,6	132,6±5,0	126,6±3,1
АД диаст., мм рт. ст.	73,2±2,4	75,8±1,5	83,8±2,9	78,7±2,9
ЧСС, мин ⁻¹	70,0±3,2	73,8±3,4	68,6±2,6	76,4±2,3
Двойное произведение, усл. ед.	89,8±5,3	93,8±6,2	96,9±4,2	90,6±5,5
Потребление кислорода, мл/кг·мин	5,2±0,28	4,9±0,23	5,0±0,25	4,3±0,21*
Нагрузка 50 Вт, 2 мин				
АД сист., мм рт. ст.	150,2±7,6	151,0±5,0	157,8±8,9	157,9±6,3
АД диаст., мм рт. ст.	90,0±4,7	84,0±1,7	92,9±3,8	89,1±3,2
ЧСС, мин ⁻¹	97,8±2,8	97,3±9,6	96,7±4,2	111,9±5,5 ^{#*}
Двойное произведение, усл. ед.	147,0±9,0	148,3±10,5	152,0±10,5	177,8±14,5 [#]
Потребление кислорода, мл/кг·мин	13,9±0,8	14,4±0,7	12,9±0,9	15,5±0,6*
Субмаксимальная нагрузка				
Физическая работоспособность, Вт	133,3±10,2	116,7±11,2	130,6±11,6	82,1±11,9 ^{#*}
АД сист., мм рт. ст.	182,5±7,6	183,2±8,3	187,0±9,0	177,6±3,8
АД диаст., мм рт. ст.	83,0±5,5	81,7±3,0	90,9±3,5	86,7±3,8
ЧСС, мин ⁻¹	149,6±5,4	133,6±5,2 [^]	144,0±5,1	132,4±5,4*
Двойное произведение, усл. ед.	262,4±12,9	236,2±17,6	255,4±16,1	221,5±4,8*
Потребление кислорода, мл/кг·мин	29,3±1,2	24,0±0,8 [^]	23,2±0,8 [^]	20,4±0,7 ^{#*}

- Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults // Am. J. Clin. Nutr. – 1998. – Vol. 68. – P. 899–917.
7. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski et al. // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
 8. Huffman D.M. Role of visceral adipose tissue in aging / D.M. Huffman, N. Barzilai // Biochim Biophys Acta. – 2009. – Vol. 1790 (10). – P. 1117–1123.
 9. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines / S.M. Grundy, Cleeman, C.N.B. Merz et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association // Circulation. – 2004. – Vol. 10. – P. 227–239.
 10. International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Working Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated) / P. D'Orazio, R.W. Burnett, N. Fogh-Andersen [et al.] // Clin. Chem. – 2005. – Vol. 51, N 9. – P. 1573–1576.
 11. Markers of Mitochondrial Biogenesis and Metabolism Are Lower in Overweight and Obese Insulin-Resistant Subjects / L.K. Heilbronn, S.K. Gan, N. Turner et al. // J. Clin. Endocrinol Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 1467–1473.
 12. Physical activity and diabetes: opportunities for prevention through policy / A.D. Deshpande, E.A. Dodson, I. Gorman, R.C. Brownson // Phys Ther. – 2008. – Vol. 88. – P. 1425–1435.
 13. Quinn L. Mechanisms in the development of type 2 diabetes mellitus / L. Quinn // J Cardiovasc Nurs. – 2002. – Vol. 16. – P. 1–16.
 14. Reaven G. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G. Reaven // Diabetes. – 1988. – Vol. 37 (12). – P. 1595–1607.
 15. Regulation of hepatic glucose output during moderate exercise in non-insulin-dependent diabetes / A.B. Jenkins, S.M. Furler, D.G. Bruce, D.J. Chisholm // Metabolism. – 1988. – Vol. 37 (10). – P. 966–972.
 16. Sex differences in diabetes risk and the effect of intensive lifestyle modification in the Diabetes Prevention Program / L. Perreault, Y. Ma, S. Dagogo-Jack et al. // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31 (7). – P. 1416–1421.
 17. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension / R.J. Huggett, J. Burns, A.F. Mackintosh, D.A. Mary // Hypertension. – 2004. – Vol. 44 (6). – P. 847–852.
 18. Verity L.S. Effects of exercise on cardiovascular disease risk in women with NIDDM / L.S. Verity, A.H. Ismail // Diabetes Res Clin Pract. – 1989. – Vol. 6 (1). – P. 27–35.
 19. von Döbeln W. An analysis of age and other factors related to maximal oxygen uptake / W. von Döbeln, I. Astrand, A. Bergström // Journal of Applied Physiology. – 1967. – Vol. 22. – P. 934–938.

Зміна фізичної працездатності у людей похилого віку з порушеною резистентністю до інсуліну

О.В. Коркушко, В.О. Іщук, В.Б. Шатило, В.П. Чижова

РЕЗЮМЕ. У 43 осіб середнього і літнього віку без ожиріння (індекс маси тіла менше 30 кг/м²) вивчено зв'язок між інсулінорезистентністю (ІР) і фізичною працездатністю. Показано, що у здорових людей літнього віку ІР асоціюється з помірним підвищенням рівня інсуліну і незначним зростанням рівня глюкози в плазмі крові. У людей середнього віку ІР не впливає на показники фізичної працездатності, у той час як у літніх ІР супроводжується її зниженням за рахунок менш економічного гемодинамічного забезпечення навантаження і споживання кисню. Нижчу толерантність до фізичного навантаження у літніх людей без ожиріння можна розглядати не тільки як фактор ризику розвитку ІР, але й як її наслідок.

Ключові слова: фізична працездатність, похилий вік, інсулінорезистентність.

Physical working ability changes due insulin resistance disorders in aging

O.V. Korkushko, V.A. Ishchuk, V.B. Shatilo, V.P. Chizhova

SUMMARY. In the group of 43 subjects of the middle and elderly age showing no obesity (body mass index <30 kg/m²), we studied the relationship between insulin resistance (IR) and physical working ability. In the healthy elderly the IR value has been found to correlate with a moderate insulin rise and an insignificant glucose rise in the blood plasma. In the middle-aged subjects, the IR had no effect on physical working ability whereas in elderly subjects the latter was decreased at the expense of less economical hemodynamic provision of oxygen supply and consumption. Lower exercise tolerance in elderly non-obese people can be viewed not only as a risk factor for insulin resistance but also as its aftermath.

Key words: physical working ability, elderly, insulin resistance.

Адрес для переписки:

Вадим Александрович Ищук
ГУ «Институт геронтологии АМН Украины»
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.831-005-072.7:616.001.28

К.Н. Логановский, А.Н. Коваленко, Н.В. Денисюк

ГУ «Научный центр радиационной медицины АМН Украины», Киев

Ангионеврологические особенности хронической цереброваскулярной патологии у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленный период после облучения

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты клинко-доплерографического, нейрофизиологического обследования 100 участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, 135 пациентов группы сравнения, не имевших контакта с негативными факторами аварии. Установлены ангионеврологические особенности хронической цереброваскулярной патологии в отдаленный период после общего облучения в диапазоне доз 0,025–4,7 Зв. В качестве модели-мишени принята левая внутренняя сонная артерия (ВСА). Допплерографический маркер радиационного поражения головного мозга в виде снижения систолического кровотока по левой ВСА выявил дозовую зависимость снижения этого показателя у облученных в диапазоне доз 0,3–4,7 Зв. Отмечена этиологическая гетерогенность изменений церебральной гемодинамики в отдаленный период после облучения, при которой среди традиционных факторов риска (возраст, соматическая патология, табакокурение, злоупотребление алкоголем) показана роль радиационного фактора в дозах, превышающих 0,3 Зв.

Ключевые слова:

ионизирующее излучение, авария на Чернобыльской АЭС, ультразвуковая доплерография, цереброваскулярная патология.

Сосудистая патология головного мозга является одной из наиболее распространенных в структуре заболеваемости и смертности в общей популяции. Принципиальным является вопрос об учащении сосудистых поражений головного мозга у участников ликвидации последствий аварии (УЛПА) на ЧАЭС, подвергшихся воздействию ионизирующих излучений. Одним из основных вопросов, решаемых в клинике радиационной медицины, является установление причинной связи выявляемых изменений, синдромов и заболеваний с радиационным воздействием. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что у УЛПА 1986–1987 гг. при значительных темпах роста заболеваемости и распространенности хронической неопухолевой патологии чаще других отмечаются цереброваскулярные болезни, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, смертность от которых также растет [7, 8, 18, 20, 22, 23, 26]. В

основном они согласуются с результатами длительного наблюдения за лицами, перенесшими атомные бомбардировки японских городов Хиросимы и Нагасаки [25].

В последние годы увеличивается число наблюдений и данных исследований, свидетельствующих о том, что доза облучения, превышающая 0,25 Зв, является серьезным фактором риска формирования некоторых форм неопухолевой хронической патологии, в частности цереброваскулярной, реализующейся в более молодом возрасте [4, 17].

Характер течения и прогноз сосудистых заболеваний мозга обусловлены несколькими факторами: состоянием структур ЦНС и гемодинамикой головного мозга. В результате прижизненного исследования головного мозга УЛПА на ЧАЭС получены данные, свидетельствующие о радиационно-индуцированных его изменениях, а именно нейрофизиологических и нейропсихологических параметров [13, 24].

С помощью современных нейрофизиологических, нейропсихологических и нейровизуализационных методов исследования выявлена зависимость «доза эффект» при дозах облучения более 0,3 Зв, которую рассматривают как порог возникновения радиационного поражения мозга [1, 2, 9, 14]. В ближайшие годы после аварии наиболее частой клинически верифицированной патологией у облученных лиц была вегетативная дистония [5, 17, 21, 22]. В динамике нарастали проявления прогрессирующей вегетативной недостаточности. Это выражалось прежде всего в нарушении вегетативной регуляции сердечной деятельности, тонуса сосудов, нейротрофических влияний. Показано, что кратковременное воздействие больших доз и длительное влияние малых доз вызывают идентичные нарушения вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы, что приводит к снижению ее адаптивных возможностей и повышает риск развития патологических состояний с последующей хронизацией. У большинства обследуемых прогрессивность процесса проявилась в очень быстром формировании гипертонической болезни, раннего церебрального атеросклероза. В 69% случаев диагностирована энцефалопатия с выраженным неврологическим и психическим дефицитом. У части пациентов выявились нарушения спинального кровообращения [21].

Вследствие комбинированного радиационного облучения организма в дозах 0,5 Зв в течение 5–7 послеаварийных лет состоялся переход «функциональных» нарушений региональной и церебральной гемодинамики в дисциркуляторную энцефалопатию и энцефаломиелопатию. Клинические проявления дисциркуляторной энцефалопатии отвечают ее атеросклеротическому варианту с ускоренным развитием [5].

Выделено два варианта течения дисциркуляторной энцефалопатии – медленно и быстро прогрессирующий. Как правило, они сочетаются с нарушением гемокоагуляции и сопутствующей соматической патологией. В целом сосудистая патология головного мозга у пострадавших неуклонно прогрессирует и приводит к декомпенсации, выраженным когнитивным расстройствам, снижению умственной и физической работоспособности, социальной дезадаптации [10, 12, 16].

В 1987–1997 гг. у многих УЛПА, особенно у тех, которые на момент аварии находились в молодом и зрелом возрасте, отмечались существенные метаболические сдвиги атерогенной направленности, которые впоследствии приобрели тенденцию к нормализации. Необходимо также отметить, что появилась группа пациентов (~25%) с существенным снижением концентрации общего холестерина, триглицеридов и атерогенных фракций липопротеидов, что является неблагоприятным прогностическим признаком риска развития онкопатологии [3, 19].

У пациентов с ишемической болезнью мозга (УЛПА на ЧАЭС) наблюдаются капилляротрофическая недостаточность в сочетании с проявлениями ДВС-синдрома [6], нарушения реологических свойств крови, что может считаться дополнительным фактором риска тромбогенной опасности [10].

Подчеркивается исключительная роль ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) как объективного прижизненного и неинвазивного метода исследования состояния церебральной гемодинамики. В большинстве случаев доплерографические изменения предшествуют как клиническому проявлению сосудистых заболеваний, так и появлению жалоб у больных, а локализация головной боли всегда соответствует локализации тех или иных сосудистых изменений [11]. Это подтверждает высокую информативность доплерографии в диагностике состояния кровотока и сосудов головного мозга у пациентов с церебральной сосудистой патологией.

В связи с неоспоримым ростом cerebrovasкулярной патологии в структуре заболеваемости пострадавших в результате аварии на ЧАЭС и многочисленностью данного контингента возникает необходимость в установлении четких диагностических критериев состояния церебральной гемодинамики с целью проведения своевременных прогностических оценок и реабилитационных мероприятий для минимизации нейропсихического дефицита.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 235 мужчин, находившихся в клинике ГУ «Научный центр радиационной медицины АМН Украины» в течение 1999–2005 гг. Обследованные разделены на 2 группы: основную и группу сравнения. Основную группу составили 100 УЛПА на ЧАЭС в 1986–1988 гг. с неврологическими проявлениями cerebrovasкулярной патологии в возрасте на момент обследования 35–55 лет, которые подверглись воздействию ионизирующего излучения в эквивалентных поглощенных дозах от 0,025 до 4,7 Зв вследствие аварии на ЧАЭС. В группу сравнения (или нозологического контроля) вошли 135 мужчин с аналогичной cerebrovasкулярной патологией в возрасте от 38 до 52 лет, не имевших контакта с ионизирующей радиацией.

Клиническое неврологическое обследование пациентов осуществляли по классическим схемам. Ведущей жалобой, предъявляемой практически всеми пациентами, была головная боль. Чаще головная боль носила диффузный характер, при локализованной головной боли страдали затылочные и височные области, пациенты указывали на боль и ощущение давления в глазных яблоках. Характер и интенсивность головной боли не всегда зависели от колебаний артериального давления (АД), метеофакторов, эмоциональных и физических нагрузок. Часто головная боль сочеталась с головокружением, шаткостью и неустойчивостью при ходьбе, шумом в ушах и голове, приступами с кратковременным нарушением сознания. Многие пациенты отмечали ухудшение зрения, проявляющееся снижением его остроты, мельканием «мушек» или «пеленой» перед глазами, быстрой утомляемостью при чтении. Нестабильность АД проявлялась в основном его повышением, носящим характер кризов, гипертонических или диэнцефальных. Боль в позвоночнике носила ноющий характер с периодическими обострениями. Кроме того, отмечалась мышечная слабость, боль в костях и суставах, судороги, онемение, парестезии и похо-

лодание кистей и стоп, потливость. Практически все пациенты основной группы жаловались на снижение памяти, внимания, быструю утомляемость, снижение работоспособности, частую смену настроения, раздражительность, подавленность, беспокойный сон или нарушения засыпания и пробуждения, ухудшение самочувствия при перемене погоды. Часто отмечали боль в области сердца колющего и ноющего характера, приступы сердцебиения, ощущения перебоев в работе сердца.

При клиничко-неврологическом обследовании пациентов обеих групп выявлялись признаки поражения стволового уровня (слабость конвергенции, нистагм кохлеовестибулярные нарушения по центральному типу) и недостаточность VII пары черепно-мозговых нервов по центральному типу. Исследование чувствительной сферы показало наличие расстройств поверхностных видов чувствительности (преимущественно болевой) по полиневритическому и мозаичному типу. У пациентов основной группы выявлялись признаки снижения чувствительности по гемитипу, которые сочетались с патологическими знаками в соответствующих конечностях. Среди пациентов основной группы частота чувствительных расстройств увеличивалась при дозах облучения выше 0,3 Зв. В обеих группах наблюдалась высокая частота субкортикальных рефлексов – ладонно-подбородочный симптом Маринеску–Радовичи, оральный симптом Бехтерева. О поражении пирамидных путей свидетельствовало наличие патологических рефлексов: кистевых симптомов флексорной группы (Россолимо, Жуковского), рефлексы нижних конечностей экстензорной группы (Бабинского, Гордона, Оппенгейма), тиббиального феномена Штрюмпеля. Использование функциональных проб и тестов позволило выявить клинические признаки экстрапирамидной недостаточности: начальные проявления ригидности (симптом Нойка–Ганева) и брадикинезии (кистевой пальце-пальцевой симптом Вайнштока); нарушение физиологических содружественных движений.

Наращение клинических признаков органического поражения центральной нервной системы в виде симптомов пирамидной и экстрапирамидной недостаточности, статокординаторных нарушений и когнитивного снижения наблюдается при дозах облучения свыше 0,3 Зв. Отмечена асимметрия проявлений пирамидной недостаточности с преобладанием правосторонних пирамидных знаков, что свидетельствовало о преимущественном поражении левой гемисферы головного мозга.

Состояние церебральной гемодинамики изучали с помощью метода ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), который характеризует кровоток в исследуемых магистральных артериях головы путем качественной и количественной оценки спектрограммы – по непосредственным ее параметрам (амплитудным и временным) и производным (расчетным индексам спектрально-компрессионного анализа). Качественный анализ спектрограмм базируется на визуальной оценке формы доплерограммы, ее деформации, выраженности систолической и диастолической фаз кровотока, размещении волны

относительно изолинии, однородности и ширины контура вокруг систолического пика.

Основными количественными параметрами доплерографического спектра служили максимальная систолическая частота (МСЧ) кровотока, конечная диастолическая частота (КДЧ), средняя частота кровотока за цикл (СЧКЦ), на основе которых рассчитывались индексы, оказывающие помощь в оценке спектрограмм [15]: индекс пульсации (PI), индекс циркуляторного сопротивления (RI или RP – индекс Парселота), индекс спектрального расширения (SB). Для оценки цереброваскулярной реактивности (ЦВР) применяли функциональные нагрузочные стимулы. Нами использовался гиперкапнический функциональный тест. В исследовании применяли следующую классификацию типов реакции на функциональные нагрузочные тесты [11]: однонаправленная положительная реакция, однонаправленная отрицательная реакция, разнонаправленная – с положительной реакцией на нагрузочный тест. Для оценки деятельности головного мозга в состоянии покоя и процессе обработки сенсорной информации проводили нейрофизиологические исследования путем регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) на фоне гипервентиляции.

Результаты исследования и их обсуждение

Качественный анализ спектрограмм показал, что снижение эластичности сосудистой стенки в виде начальных атеросклеротических изменений отмечено среди пациентов основной группы в возрастном диапазоне 30–39 лет, в то время как среди пациентов группы сравнения в этом возрасте не наблюдалось признаков атеросклероза, которые появляются на 10 лет позже (в 40–49 лет), составляя значительный процент сосудистой патологии в данной группе (43%). У облученных пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в возрасте 40–49 лет регистрировались выраженные атеросклеротические изменения, а у интактных – умеренные. К возрасту 50 лет и более происходит определенное «сглаживание» выраженности атеросклеротических изменений в сосудах головного мозга между группами обследованных.

Среди обследованных УЛПА снижение эластичности сосудистой стенки имеет четкую прямую дозовую зависимость после 0,25 Зв, что указывает на усиление склеротических процессов под влиянием ионизирующей радиации.

Исследование состояния цереброваскулярной реактивности с помощью ингаляционных тестов выявило ослабление механизма ауторегуляции в виде отрицательной однонаправленной реакции в группе сравнения в 46% случаев, а в основной группе – в 68%. Снижение церебральной реактивности у таких пациентов приводит к формированию «ригидности» кровотока.

При анализе вышеуказанных параметров кровотока по общей сонной артерии (ОСА) отмечено достоверное их повышение у пациентов основной группы. Увеличение МСЧ и КДЧ кровотока свидетельствует о сужении просвета артерии в месте ее локализации. Четкой зависимости состояния кровотока по ОСА от дозы не получено при

сохранении изменений, характерных для всей основной группы.

Внутренняя сонная артерия (ВСА) является продолжением ОСА, и ее ветви на интракраниальном уровне васкуляризируют большую часть головного мозга. Нами проведена количественная оценка показателей кровотока по правой и левой ВСА у всех обследованных пациентов.

У пациентов основной группы на обеих ВСА выявлено достоверное снижение МСЧ кровотока по отношению к группе сравнения при существенном увеличении пульсового индекса (PI), что может свидетельствовать о вазоспазме. Величины МСЧ у УЛПА с дозами облучения 1 Зв и более достоверно меньше, чем при дозах >0,25 Зв. У пострадавших не обнаружено сочетанного увеличения показателей PI и RI, что подтверждает отсутствие признаков гемодинамически значимого стенозирующего процесса.

Количественные показатели кровотока по надблоковой артерии (НА) у УЛПА указывают на тенденцию к снижению в ней МСЧ кровотока при одновременном повышении амплитуды диастолической составляющей, что характерно для гипорезистивного типа кровотока. Рассмотренные данные о состоянии кровотока по НА у пациентов основной группы с различными дозами облучения свидетельствуют о достоверном его снижении. Показатели RI и PI в НА снижаются по мере увеличения дозы облучения от 0,25 Зв, что позволяет говорить о более значимой недостаточности мозгового кровотока в бассейне ВСА у пациентов с облучением в вышеуказанной дозе. У больных группы сравнения отмечено повышение МСЧ кровотока в обеих НА, что может быть обусловлено гипертонусом мозговых сосудов в связи с высокой частотой среди них лиц с гипертонической болезнью.

Согласно данным, представленным в табл. 1, у УЛПА достоверно преобладали частота деформаций экстракраниальных церебральных артерий и стенозирующих процессов во ВСА, которые несколько чаще наблюдались с левой стороны. Частота стенозов позвоночных артерий у пострадавших встречалась сравнительно реже по сравнению с ВСА, а в группе сравнения, напротив, в 2 раза чаще. Мы не нашли какого-либо приемлемого объяснения этому факту. Следовательно, в целом доплерографические характеристики церебральных сосудов у лиц, под-

вергшихся воздействию неблагоприятных факторов аварии на ЧАЭС, существенно хуже, нежели в группе нозологического контроля.

Представлялось целесообразным сопоставить изменения доплерографических параметров с электроэнцефалографическими. Поэтому пациентам обеих групп были проведены электрофизиологические исследования, в результате которых выявлена достоверная разница между частотой типов ЭЭГ у пациентов основной группы и группы сравнения: у облученных пациентов дезорганизованный тип с пароксизмальной активностью составил 48%, у интактных – 34%, а гиперсинхронный – 7 и 24% соответственно. Особенности ЭЭГ у УЛПА были: невысокий, низкий или очень низкий общий амплитудный уровень ЭЭГ; редукция или исчезновение α -активности; доминирование в спектре ЭЭГ γ - и β -активности; отсутствие в большинстве случаев реакции на внешние раздражители и функциональные пробы; часто наличие пароксизмальной активности – билатеральных разрядов полиритмичных волн, амплитуда которых превышает амплитуду основного ритма. Такие изменения ЭЭГ свидетельствуют об умеренных или значительных нарушениях биоэлектрической активности мозга.

Как показано в табл. 2, в обеих группах преобладает дезорганизованный и плоский полиморфный типы ЭЭГ. Между некоторыми УЗДГ- и ЭЭГ-параметрами проведен корреляционный анализ. У УЛПА с дозами облучения до 0,3 Зв и в диапазоне 0,3–4,7 Зв найдены различные комбинации прямых и обратных корреляционных связей между показателями кровотока (МСЧ, КДЧ, PI, RI) и изменениями α -, β -, θ - и δ -активностями головного мозга. Наиболее выраженные нарушения показателей биоэлектрической активности топически соответствуют зонам плохой васкуляризации ветвей ВСА с акцентом поражения лобных отделов и лимбической системы преимущественно левого полушария. Отмечается снижение доминантной активности левого полушария с одновременным повышением активности правого у облученных в дозах 0,3–4,7 Зв. В этом диапазоне получена зависимость «доза-эффект», касающаяся динамики снижения МСЧ кровотока по левой ВСА (рисунок).

В целом изучение взаимосвязей между параметрами церебральной гемодинамики и наиболее значимыми традиционными факторами риска в развитии и течении

Таблица 1

Структурные изменения артериальных сосудов, обеспечивающих мозговой кровоток, у УЛПА и лиц группы сравнения

Характеристика изменений		Основная группа (n=100)	χ^2	p	Группа сравнения (n=135)
		Абс. количество (%)			Абс. количество (%)
Признаки деформации экстракраниальных церебральных артерий		20 (20)	4,3	<0,05	14 (10,3)
Стеноз ВСА	Справа	22 (22)	13,3	<0,001	8 (5,8)
	Слева	28 (28)	17,97	<0,001	10 (7,4)
Стеноз позвоночной артерии	Справа	12 (12)	0,09	>0,05	18 (13,3)
	Слева	14 (14)	0,03	>0,05	20 (14,8)

Таблиця 2

Сравнительная характеристика типов ЭЭГ у УЛПА и лиц группы сравнения

Тип ЭЭГ	Основная группа (n=100)	χ^2	p	Группа сравнения (n=135)
	Абс. количество (%)			Абс. количество (%)
Организованный	1 (1)	1,06	>0,05	4 (3)
Гиперсинхронный	7 (7)	12,4	<0,001	33 (24)
Дезорганизованный с пароксизмальной активностью	48(48)	4,6	<0,05	46 (34)
Плоский Полиморфный	44 (44)	0,7	>0,05	52 (38)

цереброваскулярной патологии и показало, что в обеих группах пациентов таковые существуют между ухудшением кровотока и возрастом, прогрессированием церебрального атеросклероза, гипертонической болезнью, а также неблагоприятным влиянием табакокурения и алкоголя.

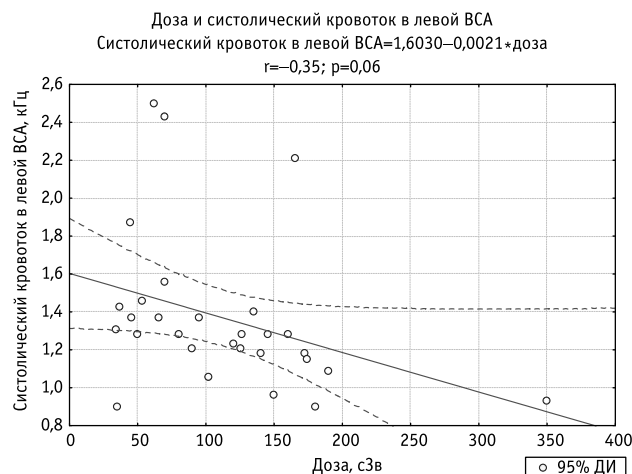


Рисунок. Зависимость снижения систолического кровотока в левой ВСА от дозы облучения у УЛПА на ЧАЭС, облученных в дозах более 300 мЗв (0,3 Зв)

Выводы

Состояние церебральной гемодинамики у УЛПА на ЧАЭС в отдаленный период облучения в дозах 0,3–4,7 Зв, оцененное с помощью УЗДГ, характеризуется качественными изменениями спектрограмм, которые свидетельствуют о снижении эластичности сосудистой стенки. Исследование реактивности гемодинамики свидетельствует о ее снижении и формировании «ригидного» кровотока. Коэффициент асимметрии кровотока по правой и левой ВСА указывает на достоверное снижение кровотока по левой ВСА у облученных в диапазоне доз 0,3–4,7 Зв. Увеличение показателей PI указывает на вазоспазм, имеющий скорее всего компенсаторный характер.

Особенностью структурных изменений исследуемых артерий является частое стенозирование и усиление извитости сонных артерий, а также развитие диффузных окклюзирующих изменений.

Отмечена зависимость между снижением МСЧ кровотока по левой ВСА у ликвидаторов и повышающимися

дозами облучения в диапазоне доз 0,3–3,5 Зв, что является маркером радиационного поражения церебральных артерий. Нейрофизиологические исследования показали преобладание в группе облученных дезорганизованной и низковольтажной полиморфной ЭЭГ с доминированием в спектре δ -диапазона и редукцией α -диапазона. Локализация наиболее выраженных нарушений показателей биоэлектрической активности у облученных пациентов отвечает зонам недостаточной васкуляризации ветвей ВСА с преимущественным поражением лобных отделов и лимбической системы левого доминирующего полушария.

В целом клинко-неврологические особенности проявлений цереброваскулярной патологии у УЛПА, подвергшихся общему облучению в диапазоне доз 0,025–4,7 Зв, в отдаленный период после аварии характеризуются отсутствием грубой очаговой неврологической симптоматики и расцениваются как дисциркуляторная энцефалопатия сосудисто-дисметаболического генеза. Изменения параметров гемодинамики сочетаются с увеличением выраженности клинических проявлений пирамидной и экстрапирамидной симптоматики.

Список литературы

1. Антипчук К.Ю. Клініко-нейропсихологічна характеристика органічних психічних розладів у віддалений період в осіб, опромінених внаслідок Чорнобильської катастрофи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2005 – 22 с.
2. Антипчук К.Ю., Денисюк Н.А. Оцінка стану церебральної гемодинаміки та нейропсихологічних показників у опромінених осіб з органічними психічними розладами // Журн. психіатрії та медичної психології. – 2004. – № 3 (13). – С. 34–39.
3. Бобильова О.О., Симонова Л.І. Стан ліпідного обміну у ліквідаторів у віддалений період після катастрофи на ЧАЕС // Укр. радіол. журн. – 2002. – № 2. – С. 148–151.
4. Бузунов В.А., Пирогова Е.А., Терещенко В.М. и др. Эпидемиология неопухолевых болезней участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС / Проблемы радіаційної медицини та радіобіології: Зб. наук. праць. – К., 2004. – Вип. 10. – С. 187–207.
5. Верифікація органічного ураження головного мозку у віддалений період гострої променевої хвороби /

- К.М. Логановський, О.М. Коваленко, К.Л. Юр'єв та ін. // Укр. мед. часопис. – 2003. – № 6 (38). – С. 70–78.
6. Волошин П.В., Весельський О.І. Капіляротрофічна мікрогемоциркуляція і ДВЗ-синдром при церебральній дисциркуляції у осіб, що зазнали радіаційного впливу // Укр. вісн. психоневрології. – 1999. – Т. 7, вип. 1. – С. 86–93.
7. Вплив віку і дози опромінення на поширеність ішемічної хвороби серця в учасників аварійних робіт на Чорнобильській АЕС / Бузунов В.О., Федірко П.А., Антонов М.Ю. та ін. // Укр. кардіол. журн. – 2003. – № 5. – С. 33–35.
8. Гостра променева хвороба (медичні наслідки Чорнобильської катастрофи) / За ред. О.М. Коваленка. – К.: Іван Федоров, 1998. – 244 с.
9. Діагностика і лікування пацієнтів з органічними психічними розладами внаслідок радіаційного впливу після аварії на Чорнобильській АЕС / Логановський К.М., Чупровська Н.Ю., Антипчук К.Ю. та ін. // Укр. мед. часопис. – 2005. – № 3 (47). – С. 69–75.
10. Ишемическая болезнь мозга в условиях низкого уровня радиационного воздействия: некоторые гематологические аспекты. Сообщение 2. Особенности состояния эритронов и реологических свойств крови / Теплякова Д.В., Тепляков А.И., Кручинский Н.Г. и др. // Эфферентная терапия. – 2002. – Т. 6, № 1. – С. 32–35.
11. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий. Этюды современной ультразвуковой диагностики. – К.: Укрмед, 2001. – Вып. 2. – 180 с.
12. Литвиненко Н.В. Клінічні прояви та патогенетичне лікування хронічних порушень мозкового кровообігу у осіб, які зазнали впливу іонізуючого випромінювання: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2002. – 39 с.
13. Логановський К.М. Нейропсихіатричні наслідки Чорнобильської катастрофи: сучасний стан доказів // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 6 (68). – С. 44–51.
14. Логановський К.Н. Влияет ли ионизирующая радиация на головной мозг человека? // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 3 (71). – С. 56–69.
15. Луцки У.Б. «Слепой» Допплер для клинических интеллектуалов (качественная оценка церебральных дизгемий). – К.: Истина, 2004. – 264 с.
16. Луцки У.Б., Алексеева Т.С. Вплив розладів артеріального та венозного кровоплину в генезі дисциркуляторної енцефалопатії // Матеріали II міжнар. наук.-практ. мед. конф. (Київ, 9–13 квітня 2001 р.). – С. 31–33.
17. Некоторые вопросы действия малых доз ионизирующего излучения / Ставицкий Р.В., Лебедев Л.А., Мехеечев А.В. и др. // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2003. – Т. 48, № 1. – С. 30–39.
18. Потенциальные нейропсихиатрические эффекты «малых доз» ионизирующего облучения / Логановский К.Н., Антипчук Е.Ю., Бомко М.А. и др. // Тез. Междунар. конф. «Двадцать лет Чернобыльской катастрофы: взгляд в будущее» (Киев, 24–26 апреля 2006 г.). – С. 120.
19. Скрышников Н.С., Грицай Н.Н., Литвиненко Н.В. Динамика клинико-лабораторных параметров при прогрессировании цереброваскулярной патологии у пациентов в отдаленный период после облучения // Междунар. журн. радиационной медицины. – 2001. – Вып. 3, № 1–2. – С. 289.
20. Торубаров Ф.С., Бушманов А.Ю., Зверева З.Ф. Оценка риска сосудистых заболеваний головного мозга у лиц, подвергающихся воздействию малых доз ионизирующего излучения // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2003. – Т. 48, № 4. – С. 45–51.
21. Ураження нервової системи в потерпілих внаслідок катастрофи на Чорнобильській АЕС / Міщенко Т.С., Здесенко І.В., Романова Л.Я., Крищенко Т.В. // Укр. радіол. журн. – 2002. – Т. 10. – С. 84–85.
22. Цыб А.Ф., Иванов В.К. Отдаленные медицинские эффекты Чернобыльской аварии: прогноз и фактические данные // Тез. докл. 3-й Междунар. конф. «Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы: итоги 15-летних исследований»: Int. J. Rad. Med., Special Issue. – 2001. – Vol. 3, № 1–2. – P. 310–311.
23. Ivanov V.K., Maksimov M.A., Chekin S.Y. et al. The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers // Health Phys. – 2006. – Vol. 90, № 3. – P. 199–207.
24. Loganovsky K.N., Yuryev K.L. EEG Patterns in Persons Exposed to Ionizing Radiation as a Result of the Chernobyl Accident. Part 2: Quantitative EEG Analysis in Patients Who Had Acute Radiation Sickness // J. neuropsychiatry Clin. Neurosci. – 2004. – Vol. 16. – P. 70–82.
25. Preston D.I., Shimizu Y., Pierce D.A. et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and non-cancer disease mortality: 1950–1997 // Radiat. Res. – 2003. – Т. 160. – P. 381–407.
26. Rahu M. Health effects of the Chernobyl accident: fears, tumours and the truth // Eur. J. Cancer. – 2003. – Vol. 39, № 3. – P. 295–299.

Ангіоневрологічні особливості хронічної цереброваскулярної патології в учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС у віддалений період після опромінення
К.М. Логановський, О.М. Коваленко, Н.В. Денисюк

РЕЗЮМЕ. Наведено результати клініко-доплерографічного, нейрофізіологічного обстеження 100 учасників ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, 135 пацієнтів групи порівняння, які не зазнали контакту з негативними чинниками аварії. Встановлено ангіоневрологічні особливості хронічної цереброваскулярної патології у віддалений період після загального опромінення в діапазоні доз 0,025–4,7 Зв. В якості моделі-мішені прийнято ліву внутрішню сонну артерію (ВСА). Допплерографічний маркер радіаційного ураження головного мозку у вигляді зниження систолічного кровотоку в лівій ВСА виявив дозову залежність зниження цього показника у опромінених у діапазоні доз 0,3–4,7 Зв. Відзначено етіологічну гетерогенність змін церебральної гемодинаміки у віддалений період після опромінення, за якої серед традиційних чинників ризику (вік, соматична патологія, табакокуріння, зловживання алкоголем) показано роль радіаційного чинника в дозах, що перевищують 0,3 Зв.

Ключові слова: іонізуюче випромінювання, аварія на Чорнобильській АЕС, ультразвукова доплерографія, цереброваскулярна патологія.

Angio-neurological peculiarities of chronic cerebrovascular pathology in clean-up workers of the Chernobyl accident in the remote period after radiation exposure

K.N. Loganovsky, A.N. Kovalenko, N.V. Denisyuk

SUMMARY. The results of clinical, dopplerographic and neurophysiological examinations of 100 clean-up workers of the Chernobyl accident and 135 non-exposed patients are presented. The angio-neurological peculiarities of chronic cerebrovascular pathology in the remote period of radiation exposure to 0.025–4.7 Sv have been established. The left internal carotid artery was assumed to be the target model. The dopplerographic marker of radiation brain damage, namely the slowing of systolic blood flow in the left internal carotid artery, helped reveal the dose-dependent drop of this parameter within the range of 0.3–4.7 Sv doses.

The authors have emphasized the etiological heterogeneity of cerebral hemodynamic changes noticed in the remote period after irradiation when among traditional risk factors like age, physical illnesses, smoking and alcohol abuse, the ionizing radiation factor in doses over 0.3 Sv plays certain role.

Key words: ionizing radiation, Chernobyl accident, ultrasound dopplerography, cerebrovascular pathology.

Адрес для переписки:

Константин Николаевич Логановский

ГУ «Научный центр радиационной медицины

АМН Украины», Институт клинической радиологии

04050, Киев, ул. Мельникова, 53

УДК 615.356:612.014.3

С.В. Краснокутский¹, С.В. Шапоренко²¹ Медицинская академия последипломного образования, Харьков² МКБ № 17, Харьков

Витамин Е в профилактике и лечении состояний, связанных с активацией перекисного окисления липидов

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор литературы по истории изучения, механизмам действия, клиническим испытаниям, особенностям и результатам применения витамина Е при различной патологии. Приведены также результаты собственных наблюдений: лечение витамином Е пациентов с паркинсонизмом, астеническим синдромом, сердечной недостаточностью III ФК (после перенесенного инфаркта миокарда), климактерическим неврозом, остеоартрозом коленных суставов. Пациенты принимали натуральный витамин Е (Енат 400 мг, производитель «Мега Лайфсайдс Пти. Лтд.») от 3 до 6 мес дополнительно к базовому лечению.

Ключевые слова:

витамин Е, Енат 400, перекисное окисление липидов.

История открытия и внедрения. Витамин Е был открыт и описан профессором анатомии Калифорнийского университета Herbert McLean Evans и его сотрудницей Katharine Scott Bishop в 1922 г. Исследователи выбрали для него название «токоферол» (от греч. toko – потомство и лат. ferre – приносить, ol – химическое обозначение для спирта), чтобы отразить его роль в восстановлении репродуктивных функций у лабораторных крыс. Витамин получил пятый номер по порядку в алфавитной классификации, поэтому он обозначен как витамин Е. При его дефиците в рационе самок лабораторных крыс во время беременности погибал плод, а у самцов наступала тестикулярная атрофия [17]. С таких скромных и малоизвестных фактов и начался поток информации об этом витамине.

В 1936 г. получены первые препараты витамина Е путем экстракции из масел ростков зерновых культур. Синтез витамина Е осуществлен в 1938 г. Каррером. В клинической практике токоферол применяют около 70 лет, но до сих пор остается множество нерешенных вопросов относительно его клинического применения и доз [1, 23].

Строение Витамина Е. Натуральный витамин Е (то есть поступающий в организм с пищей) – это смесь восьми соединений: четыре токоферола (α , β , γ и δ) и четыре аналогичных токотриенола. Токотриенолы, помимо антиоксидантного действия, способствуют снижению уровня холестерина и уменьшают проявления атеросклероза [26, 27, 31, 32]. Наиболее активная форма витамина

Е – α -токоферол – служит стандартом, с которым сравнивают активность других форм. Бета-токоферол в два раза менее активен и гамма-токоферол менее активен в 10 раз. Натуральный α -токоферол обозначается как **d-RRR- α -tocopherol** и содержит только один наиболее эффективный стереоизомер (RRR), его синтетический аналог **dl-all-rac- α -tocopherol** содержит изомольярную смесь 8 стереоизомеров, активность 7 из них существенно ниже [9].

Биологическая активность изомеров α -токоферолов		
Изомер	МЕ/мг	Биоактивность по сравнению с D- α -токоферолом, %
RRR	1,49	100
RRS	1,34	90
RSS	1,09	73
SSS	1,10	60
RSR	0,85	57
SRS	0,55	37
SRR	0,46	31
SSR	0,31	21

Витамин Е: натуральный и синтетический. По мнению директора центра интегральной медицины (Калифорния) диетолога профессора Michael Hirt, многие пациенты принимают «неправильный» витамин Е, который

может быть даже вреден. Почему? Основная масса имеющегося в продаже витамина Е – это синтетический витамин, который содержит только альфа-токоферол. Он не вреден, если принимать его в невысоких дозах (до 20 МЕ в сутки). В больших количествах синтетический альфа-токоферол блокирует рецепторы витамина Е, лишая возможности действовать природный витамин Е, поступающий с пищей [9]. Преимущества натурального витамина Е перед синтетическим показаны и другими исследователями [15, 17, 28].

Откуда можно получить натуральный витамин Е? Он содержится в миндале, арахисе и семечковых маслах, цельных зерновых и обогащенных злаках. Однако для того чтобы получить 400 МЕ в день нужно съесть около 900 г орехов или выпивать около 500 мл оливкового масла [5,14].

Но выход есть – в Украине зарегистрирован препарат «Енат 400» (производитель «Мега Лайфсайенсис Пти., Лтд.»), который содержит натуральный **d-альфа-токоферол** в дозе 400 МЕ.

Свободные радикалы и витамин Е. В течение последних 20 лет был раскрыт важный механизм повреждения клеточных структур. Основным фактором повреждения оказался кислород. Выяснилось, что так называемые активные формы кислорода (АФК), имеющие неспаренный электрон, обладают биологическим эффектом, который в зависимости от концентрации АФК может быть регуляторным или токсическим. Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе старения и широкого спектра заболеваний. Главным источником АФК в клетках являются митохондрии (особенно – митохондрии нейтрофилов). Примерно 98% всего кислорода, поступающего в клетки, используется для окисления субстратов с образованием АТФ и выделением тепла и лишь 2% используется в реакциях образования АФК [11].

Выделяют три вида АФК: первичные, вторичные и третичные. Первичные АФК образуются при окислении некоторых молекул и обладают регуляторным или умеренным антимикробным действием. К ним относятся азота оксид (NO), обладающий сосудорасширяющим действием, и супероксид OO^- , который при помощи супероксиддисмутазы превращается в перекись водорода H_2O_2 и в дальнейшем – в гипохлорит ClO^- . Оба эти соединения используются макрофагами для борьбы с бактериями. При недостаточной нейтрализации супероксида его избыток, взаимодействуя с NO, образует пероксинитрит или переводит трехвалентное железо Fe^{3+} в двухвалентное Fe^{2+} , которое при взаимодействии с H_2O_2 , HClO и липоперекисями образует гидроксильный радикал OH^- или липоксильный радикал LO^- . Эти радикалы, как и пероксинитрит, представляют категорию вторичных радикалов, именно эта категория обладает сильным токсическим действием вследствие своей способности необратимо повреждать липиды мембран, а также молекулы ДНК, углеводов и белков. При соединении вторичных радикалов с молекулами антиоксидантов и других, легко окисляющихся соединений, образуются третичные радикалы [13].

Повреждающее действие АФК на клетки прослеживается в условиях, способствующих их избыточному образованию. Примером может служить реперфузия миокарда после периода ишемии, сопровождающаяся развитием повреждений, сопоставимых по степени с возникшими в результате самой ишемии [13, 16, 17, 30, 33, 34, 36]. Во время ишемии парциальное давление кислорода в кардиомиоцитах резко снижается, и это сопровождается переходом окисленных атомов железа Fe^{3+} в восстановленные Fe^{2+} , а также повышением активности ксантиноксидазы. Оба эти компонента при появлении в цитоплазме больших количеств кислорода в начале реперфузии резко активируют образование OH^- . Возникающее под действием этого радикала повреждение клеточных структур может приобретать необратимый характер, что вызывает развитие апоптоза. Хорошо известно, что повреждающее миокард действие токсических доз изопротеренола или адриамицина также реализуется посредством усиленного образования АФК [21, 22, 27].

Под влиянием свободных радикалов кислорода в результате перекисного окисления липидов (ПОЛ) происходит нарушение структуры полиненасыщенных жирных кислот, что влечет за собой повышение проницаемости мембран и, следовательно, усиление поступления в клетки ионов Ca^{2+} . Увеличение содержания ионов Ca^{2+} в цитоплазме клетки сопровождается активизацией различных протеолитических и липолитических ферментов, нарушением ее функциональной активности и/или гибелью. Повышенное образование АФК, влекущее за собой активацию ПОЛ, наблюдается при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, системном повреждении тканей мозга и сердца, почек и других органов, а также многих других патологических состояниях [1821].

Возникшая в процессе эволюции «побочная» ветвь использования кислорода в силу своей потенциальной опасности для клеточных структур, естественно, нуждалась в достаточном развитии защитных механизмов. Действительно, сейчас известен целый ряд соединений, обладающих антиоксидантными свойствами. Одно из них – витамин Е, являющийся наиболее активным антиоксидантом в клеточных мембранах благодаря своей способности присоединять и отдавать электроны. Концентрация витамина Е в плазме прямо коррелирует с уровнем липопротеинов [27].

Таким образом, витамин Е выполняет в организме важную защитную функцию, предотвращая разрушающее действие свободных радикалов, главной мишенью которых являются ненасыщенные углеродные связи жирных кислот, входящих в состав липидов. Примерно то же происходит с подсолнечным или сливочным маслом: если оставить его при комнатной температуре не защищая от доступа воздуха и света, оно становится прогорклым. Это означает, что содержащиеся в нем жирные кислоты были окислены (другими словами – разрушены) под действием свободных радикалов.

Попав в организм, витамин Е транспортируется липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) к тканям и

клеткам-мишеням. В каждой частице ЛПНП в среднем содержится 6 молекул α -токоферола. Другие жирорастворимые антиоксиданты (γ -токоферол, β - и α -каротин) тоже присутствуют в ЛПНП, однако по количеству они значительно уступают α -токоферолу. Действие витамина Е заключается в отдаче водорода жирным перекисным радикалам и прекращении реакции перекисления липидов [4, 27].

Потребность в витамине Е, безопасные дозы. Принято считать, что норма токоферола для здоровых взрослых составляет 10 МЕ в день для мужчин и 8 МЕ для женщин (беременность увеличивает дозу по РНП на 2 МЕ в день), а для новорожденных и детей – от 3 до 7 МЕ. При различных патологических состояниях нужны более высокие дозы. Какие же именно? Мнения исследователей по этому вопросу противоречивы [2, 10, 17, 20, 24, 25].

В ряде работ [4, 7, 10] показано, что повышение дозы витамина до 1200 МЕ не вызывает побочных эффектов, а терапевтической дозой можно считать дозу витамина Е в пределах 200–800 МЕ. Возникновение побочных эффектов – незначительных нарушений в работе пищеварительного тракта – следует ожидать при ежедневном приеме от 1500 МЕ витамина и выше, но снижение дозы или прекращение приема препарата приводит к их исчезновению.

Дефицит витамина Е приводит к дисфункции матки и бесплодию у женщин, к сокращению образования спермы и повышению риска заболевания раком предстательной железы у мужчин. С низким уровнем витамина Е связана повышенная опасность образования катаракты и повышение риска дегенерации желтого пятна – одной из главных причин слепоты. Типичным признаком гиповитаминоза Е являются старческие пятна на руках. К проявлениям недостаточности витамина Е относятся также мышечные дистрофии, жировая инфильтрация печени, дегенерация спинного мозга [11]. Дистрофия скелетных мышц считается наиболее универсальным проявлением авитаминоза Е. Наиболее тяжелые поражения отмечаются в диафрагме. Мышечные волокна подвергаются распаду, а в некротизированных волокнах откладываются соли кальция. Повышается вероятность развития мозговых кровоизлияний, гемолиза эритроцитов, артритов, дерматитов.

У витамина Е есть еще одно свойство, которое было обнаружено совсем недавно: он предотвращает воспалительные процессы в организме, подавляя продукцию вызывающих воспаление лейкотриенов и простагландинов из арахидоновой кислоты, содержащейся в мясе. У тех, кто потребляет мясо в большом количестве и испытывает нехватку витамина Е, возникает угроза развития воспалительных процессов [12].

Витамин Е играет важную роль в обмене селена, который, будучи антиоксидантом, также обеспечивает защиту клеточных мембран от разрушающего действия свободных радикалов. Дефицит витамина Е отмечается при недостаточном употреблении нерафинированных растительных масел (источник витамина Е) [32].

Показания к применению витамина Е: гиповитаминоз, большая физическая нагрузка, нарушения мен-

струального цикла, угроза прерывания беременности, климактерический невроз, нарушение функции половых желез у мужчин, невращения при переутомлении, астенический синдром, боковой амиотрофический склероз, первичная мышечная дистрофия, посттравматическая вторичная миопатия, заболевания связочного аппарата и мышц, дегенеративные и пролиферативные изменения суставов и связочного аппарата позвоночника и крупных суставов, дерматомиозиты, псориаз, в период реконвалесценции при заболеваниях, протекающих с лихорадкой, эпилепсия (для повышения эффективности противосудорожных средств) [35].

Витамин Е и сердечно-сосудистые заболевания. Способность α -токоферола ингибировать перекисное окисление ЛПНП пробудила надежды на его эффективность *in vivo* по отношению к ИБС. В большом обзоре Pryor [20] рассмотрел результаты 4 клинических исследований, посвященных возможному профилактическому действию витамина Е на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В трех исследованиях был получен положительный результат, в четвертом изменения были статистически незначимы.

Восьмилетнее исследование с участием 87 000 женщин показало, что прием витамина Е снижает риск возникновения коронарной болезни сердца (с поправкой на возраст и курение) [8]. В эксперименте, направленном на определение зависимости между дозой и эффектом, 48 здоровых некурящих человек в течение 8 нед ежедневно принимали плацебо, 60, 200, 400, 800 или 1200 МЕ витамина Е. Чувствительность ЛПНП к окислению значительно снизилась только у мужчин, получавших 400 или более МЕ. Таким образом, минимальная доза витамина Е, подавляющая окисление ЛПНП, – 400 МЕ [6].

Исследование с участием 2300 человек [19] доказало связь между приемом витамина Е и снижением летальности от ИБС и ИМ на 70 и 50% соответственно. В эксперименте, в котором на протяжении 12 мес изучали влияние 750 МЕ (по 250 МЕ 3 раза в день) витамина Е на пациентов с сахарным диабетом, обнаружилось удвоение концентрации витамина в сыворотке за первые 3 мес исследования и быстрое ее возвращение к норме после прекращения приема. Поскольку благоприятное воздействие витамина Е сохраняется только при его постоянном приеме, пациентам с сахарным диабетом 1-го типа было рекомендовано пожизненное лечение.

Умеренные эффекты витаминов С и Е найдены при дисфункции эндотелия. Эксперименты с животными [31], получавшими витамин Е, продемонстрировали его положительное воздействие на эндотелий и общее состояние сосудов. Некоторые клинические опыты с участием человека тоже зафиксировали ослабление симптомов атеросклероза и улучшение состояния сосудов при приеме витамина Е. Исследования клеточных культур, подтвержденные опытами с животными и экспериментами с участием добровольцев, доказывают, что прием витамина Е совместно с другими антиоксидантами позволяет поддерживать сосуды пациентов, не страдающих ССЗ, в удовлетворительном состоянии. Некоторые

исследователи полагают, что из-за учащения случаев атеросклероза у молодых пациентов повсеместный прием витамина Е с раннего возраста поможет эффективно предотвращать ССЗ [24, 27, 29].

Витамин Е уменьшает агрегацию тромбоцитов. Индуцированное ингибирование протеинкиназы С ведет к уменьшению формированию тромбоцитами псевдоподий, что в свою очередь снижает адгезию тромбоцитов. Причем этот механизм не зависит от антиоксидантной активности токоферола [7].

По данным обзора литературы, проведенного Division of Hematology/Oncology, East Carolina School of Medicine (США) и опубликованного в 1999 г. в «Nutr. Rev.», витамин Е является главным фактором в предотвращении сердечно-сосудистой патологии.

Увеличение кровоточивости, особенно при совместном применении витамина Е с мощной схемой ингибирования агрегации, может рассматриваться, как побочный эффект, но не должно умалять потенциальные выгоды для большинства пациентов с ССЗ.

Витамин Е и продолжительность жизни. Способность витамина Е улучшать иммунный статус у пожилых людей и снижать риск атеросклероза [3] позволяла предполагать, что он может быть полезен для продления жизни. Однако применение у взрослых мышей витамина Е, глутатиона, мелатонина, клубничного экстракта не повлияло на продолжительность жизни, хотя витамин Е и клубничный экстракт достоверно снижали уровень одного из ПОЛ в печени.

Дополнительные свойства витамина Е. Витамин Е улучшает состояние кожи. Поэтому дополнительный прием токоферола поможет избежать возрастных изменений кожи – истончения, снижения содержания коллагена, потери влажности и эластичности.

Витамин Е способствует усвоению организмом белков (росту мышечной массы), жиров и витамина D, препятствует окислению витамина А и благотворно влияет на накопление его в печени. Участвуя в углеводном обмене, витамин Е стимулирует деятельность мышц, способствуя накоплению в них гликогена. Витамин Е влияет на функцию мужских половых и эндокринных желез, он необходим для образования спермы [3].

Витамин Е улучшает состояние сосудов: они становятся эластичнее, укрепляются стенки капилляров, уменьшается свертываемость крови, предотвращая тем самым тромбообразование, повышается устойчивость эритроцитов к гемолизу. При участии витамина Е в среде клеточных мембран осуществляется передача нервных импульсов. При дополнительном приеме витамина Е уменьшаются частота и выраженность парестезий [3].

Мышечная система и показатели мышечной силы человека – это одни из самых ярких маркеров старения человека. Прием витаминов Е и С в пожилом возрасте благотворно сказывается на состоянии мышечной системы человека [19].

Выводы

Подводя итог, можно заключить, что в настоящее время антиоксиданты следует рассматривать, как возмож-

ное, хотя и не полностью доказанное средство профилактики сердечно-сосудистой патологии. В связи с тем что защитное действие на организм оказывают не отдельные антиоксиданты, а весь комплекс веществ, содержащихся в овощах, фруктах и злаках, более оправданно рекомендовать потребление этих естественных продуктов или принимать препараты натурального витамина Е.

С профилактической целью здоровым людям не следует принимать витамин Е в дозе выше 400 МЕ в сутки. Естественно, нужно стремиться к тому, чтобы обеспеченность витаминами была хорошей с самого рождения.

Собственные наблюдения. Нами проведено исследование эффективности добавления витамина Е в дозе 400 мг в сутки в комплекс лечения пациентов с различными заболеваниями (при этом лечебный комплекс оставался без изменений). Под наблюдением находились пациенты в возрасте от 38 до 82 лет с паркинсонизмом (8 чел.), астеническим синдромом (12 чел.), сердечной недостаточностью III ФК (9 чел. – после перенесенного инфаркта миокарда), климактерическим неврозом (6 чел.), остеоартрозом коленных суставов (7 чел.). Каждый пациент принимал натуральный витамин Е (**Енат 400**, производитель «Мега Лайфсайенсис Пти., Лтд.») от 3 до 6 дополнительно к проводимому лечению. Эффект **Енат 400** оценивали при помощи опросников (опросники для оценки качества жизни EQ-5D, HAQ и SF-36) до и после лечения – и на основании некоторых объективных критериев.

Пациенты с паркинсонизмом (ригидно-брадикинетическая форма – 5 чел., дрожательно-ригидная – 3 чел.). Четыре человека уже через 1–2 нед отметили улучшение состояния: стало легче ходить, уменьшилась утомляемость. У остальных больных состояние на протяжении 3 мес было нестабильно – периодически ухудшения сменялись улучшением.

При лечении астенического синдрома 5 человек (все – мужчины) из 12 отметили улучшение состояния через 2–3 нед после начала приема **Енат 400**. Интересно отметить, что 4 из этих 5 пациентов страдали эректильной дисфункцией.

У пациентов с остеоартрозом коленных суставов состояние настолько зависело от изменений погоды, от нагрузки на суставы, от переохлаждения и др., что выявить какое-либо влияние **Енат 400** удалось.

Все пациентки (6 чел.) с климактерическим неврозом отметили разной степени улучшение: повышение настроения, уменьшение «приливов», улучшился сон.

Четверо из девяти пациентов с сердечной недостаточностью принимали витамин Е и раньше, всегда отмечая улучшение. Через 3–6 мес лечения с добавлением препарата **Енат 400** существенное улучшение наблюдали у 7 человек: у них повысилась толерантность к физической нагрузке, уменьшились отеки, снизилась масса тела, улучшился сон.

Список литературы

1. Bendich A., Machlin L.J. The safety of oral intake of vitamin E: data from clinical studies from 1986 to 1991.

- In: Vitamin E in Health and Disease. Ed. Packer L., Fuchs J., Marcel. – New York: Dekker Inc, 1993. – P. 411–416.
2. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L. et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-57.
 3. Block K.I., Koch A.C., Mead M.N. et al. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2007;33:407-18.
 4. Blumberg J.B., Frei B. Why clinical trials of vitamin E and cardiovascular diseases may be fatally flawed. Commentary on «The relationship between dose of vitamin E and suppression of oxidative stress in humans». *Free Radic Biol Med* 2007;43:1374-6.
 5. Brion L.P., Bell E.F., Raghuveer T.S. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*;4:CD003665.
 6. Brookes L. WHS: Women's Health Study – Aspirin and Vitamin E for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Presenters: Ridker P.M., and Buring J.E. www.medscape.com.
 7. Brown B.G., Crowley J. Is there any hope for vitamin E? *JAMA* 2005;293:1387-90.
 8. Buring J.E., Lee I.-M., for the Women's Health Study Research Group. A randomized trial of vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease in 39,876. Program and abstracts of the American College of Cardiology Annual Scientific Session 2005; March 6–9, 2005; Orlando, Florida. Late Breaking Clinical Trials 1.
 9. Chopra R.K., Bhagavan H.N. Relative bioavailabilities of natural and synthetic vitamin E formulations containing mixed tocopherols in human subjects. *Int. J. Vitam. Nutr. Res* 1999; 69(2):92-95.
 10. Comments and responses: high dosage vitamin E supplementation and all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;143:150-7.
 11. Dietrich M., Traber M.G., Jacques P.F. et al. Does α -tocopherol play a role in the primary prevention of heart disease and cancer? A review. *Am. J. Coll. Nutr.* 2006;25:292-9.
 12. Eidelman R.S., Hollar D., Hebert P.R. et al. Randomized trials of vitamin E in the treatment and prevention of cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1552-1556.
 13. Friedrich M.J. To «E» or not to «E», Vitamin E's Role in Health and Disease is the Question. *JAMA* 2004; 292(6):671-673.
 14. Gao X., Wilde P.E., Lichtenstein A.H. et al. The maximal amount of dietary α -tocopherol intake in U.S. adults (NHANES 2001-2002). *J Nutr* 2006;136:1021-6.
 15. Handelman G.J., Machlin L.G., Fitch K. et al. Oral α -tocopherol supplements decrease plasma γ -tocopherol levels in humans. *J. Nutr.* 1985; 115(6):807-813.
 16. Heart Protection Study Collaborative Group (2002). MRC/BHF Heart protection study of antioxidant vitamin supplementation in 20, 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360, 23-32.
 17. Hensley K. New perspectives on vitamin E: γ -tocopherol and carboxyethylhydroxy chroman metabolites on biology and medicine. *Free Rad Biol Med* 2004; 36(1):1-15.
 18. Hercberg S., Galan P., Preziosi P. et al. The SU.VI. MAX Study. A randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004; 164:2335-2342.
 19. Houston M.C. The role of antioxidants in the prevention and treatment of coronary heart disease. *JANA* 2003; 6(2):15-21.
 20. Jialal I., Devaraj S. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N. Engl. J. Med* 2000;342:154-60.
 21. Kris-Etherton P., Lichtenstein A.H., Howard B.V. et al. Antioxidant vitamin supplements and cardiovascular disease. *Circulation* 2004; 110:637-641.
 22. Lawenda B.D., Kelly K.M., Ladas E.J. et al. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? *J. Natl. Cancer Inst.* 2008;100:773-83.
 23. Lee I.-M., Cook N.R., Gaziano J.M. et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:56-65.
 24. Lonn E., Bosch J., Yusuf S. et al. HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1338-47.
 25. Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D. et al. Metaanalysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
 26. Morris M.C., Evand D.A., Bienias J.L. et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002;59:1125-32.
 27. Niki E. Antioxidants and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans* 2004; 22(1):156-159.
 28. Ohrvall M. et al. γ -tocopherol, but not α -tocopherol levels in serum are reduced in coronary heart disease patients. *J. Intern Med.* 1996; 239(2):111-117.
 29. Primary Prevention Project (2001). Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 357,89-95.
 30. Rimm E.B., Stampfer M.J., Ascherio A. et al. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328:1444-1449.
 31. Roberts H.J. Perspective on vitamin E as therapy. *JAMA* 1981; 246:129-131.
 32. Sen C.K., Khanna S., Roy S. Tocotrienols: vitamin E beyond tocopherols. *Life Sci* 2006;78:2088-98.
 33. Stephens N.G., Parsons A., Schofield P.M. et al. (1996) Randomised controlled trial of vitamin E in patients

- with coronary disease: Cambridge Heart Oxidation Study (CHAOS). *Lancet* 347, 781-786.
34. The HOPE and HOPE-TOO investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293: 1338-1347.
35. Traber M.G. Vitamin E regulatory mechanisms. *Annu Rev Nutr* 2007;27:347-62.
36. Vivekananthan D.P., Penn M.S., Sapp S.K. et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2003; 361-423.

Вітамін Е у профілактиці та лікуванні захворювань, пов'язаних з активацією перекисного окиснення ліпідів

С.В. Краснокутський, С.В. Шапоренко

РЕЗЮМЕ. Представлено огляд літератури з історії вивчення, механізмів дії, клінічних випробувань, особливостей і результатів застосування вітаміну Е за різною патологією. Наведено також результати власних спостережень: лікування вітаміном Е пацієнтів з паркінсонізмом, астеничним синдромом, серцевою недостатністю III ФК (після перенесеного інфаркту міокарда), клімактеричним неврозом, остеоартрозом колінних суглобів). Пацієнти приймали натуральний вітамін Е (Енат 400 мг, виробник «Мега Лайфсайенс Пті. Лтд.») від 3 до 6 міс додатково до базисного лікування.
Ключові слова: вітамін Е, Енат 400, перекисне окиснення ліпідів.

Vitamin E in the prevention and treatment of diseases associated with lipid peroxidation reactivation

S.V. Krasnokutskiy, S.V. Shaporenko

SUMMARY. This is a review of literature data on the study of the mechanisms of action, clinical trials and results of vitamin E use at various diseases. The authors' own findings are also given: vitamin E treatment of patients with such pathological conditions as parkinsonism, aesthetic syndrome, 3rd functional class heart failure after myocardial infarction, climacteric neurosis and knee joints osteoarthritis. The patients were given the natural vitamin E (Enat 400 mg (Mega Lifesciences PTY LTD) during 3 to 6 months, additionally to the basic treatment.

Key words: Vitamin E, Enat 400, lipid peroxidation.

Адрес для переписки:

Краснокутський Сергей Владимирович
Харьков, 61001, пер. Аптекарьский 9, корпус 1, кв. 73.
skrtashk@gmail.com

Вимоги до авторів

(Складені з урахуванням «Єдиних вимог до рукописів, що представляються до біомедичних журналів», розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів)

Журнал «Кровообіг та гемостаз» є виданням Української асоціації «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення».

Видання присвячене актуальним питанням порушення кровообігу та дестабілізації внутрішньосудинного гомеостазу як загальної медичної проблеми, що поєднує інтереси кардіологів, терапевтів, судинних хірургів та лікарів інших спеціальностей, чия діяльність пов'язана з патологією серця та судин, розладами кровопостачання органів та тканин. Вивчення механізмів та визначення оптимальних шляхів лікування цих розладів, яке дозволить оптимізувати терапію хворих, покращити якість та збільшити тривалість їхнього життя, – є провідною темою журналу.

У виданні публікуються наукові досягнення з тематики видання як медичних, так і інших спеціальностей, діяльність яких спрямована на оптимізацію медичної допомоги (біології, біохімії, фармакології тощо).

Журнал публікує передові та оригінальні статті, стислі повідомлення, нотатки з практики, лекції, огляди, листи до редакції, рекламу нових лікувальних препаратів і медичного обладнання провідних світових фірм, матеріали конгресів та конференцій. Усі матеріали рецензуються і обговорюються редакційною колегією.

Усі статті повинні бути оригінальними, а рукописи узгоджені з усіма авторами. Не приймаються до друку вже опубліковані чи надіслані в інші видання статті. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Редакція не несе відповідальності за допущені авторами помилки і залишає за собою право на скорочення тексту і кількості ілюстрацій.

Вимоги до оформлення рукописів

Рукописи повинні бути представлені українською, російською або англійською мовою та супроводжуватися резюме на трьох мовах – українській, російській, англійській (для іноземних авторів на двох мовах – англійській та російській) і ключовими словами (4–6 слів чи словосполучень). Резюме повинно мати обсяг до 800 друкованих літер та складатися за наступною схемою: УДК, ініціали та прізвище авторів, назва статті, текст резюме.

Матеріал статті повинен бути викладений за наступною схемою:

а) індекс УДК; б) назва роботи; в) ініціали та прізвища авторів; г) назва установи, де виконано роботу; д) вступ, у якому наданий аналіз останніх досліджень та публікацій з даної проблеми, висвітлені 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 3½ 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 запис. Бібліографічний опис» (ГОСТ 7.1:2006). Ознайомитися з новими правилами бібліографічного опису можна на сайті Державної наукової установи «Книжкова палата України імені Івана Федорова»: www.ukrbook.net. 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 ДСТУ 3582-97 «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»:

ДУ «Інститут геронтології АМН України»

Київ, 04114, вул. Вишгородська, 67

Тел.: (044) 431-05-29, 432-86-77,

e-mail: vadishchuk@ukr.net

vshatilo@ukr.net

факс: (044) 432-86-77

Требования к авторам

(Составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Журнал «Кровообращение и гемостаз» является изданием Украинской ассоциации «Микроциркуляция, гемореология, тромбообразование».

Издание посвящено актуальным вопросам патологии кровообращения и дестабилизации внутрисосудистого гомеостаза как общей медицинской проблеме, которая объединяет интересы кардиологов, терапевтов, сосудистых хирургов и врачей других специальностей, чья деятельность связана с патологией сердца и сосудов, нарушением кровоснабжения органов и тканей. Изучение механизмов и определение оптимальных путей коррекции этих изменений, что позволит оптимизировать терапию больных, улучшить качество и увеличить продолжительность их жизни, – являются ведущими темами журнала.

В издании публикуются научные достижения 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 3½ 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 «Библиографическая запись. Библиографическое описание» (ГОСТ 7.1-2003). Ознакомиться с новыми правилами библиографического описания можно на сайте ГНУ «Книжная палата Украины им. Ивана Федорова»: www.ukrbook.net. Сокращения слов и словосочетаний приводят в соответствии с ДСтУ «Сокращения слов и словосочетаний на иностранных европейских языках в библиографическом описании печатных работ» (ГОСТ 7.11-78 та 7.12-93), а также согласно РСТ УССР 1743-82 «Сокращения украинских слов и словосочетаний». Все источники литературы, на которые есть ссылки в тексте, должны быть даны в списке литературы. Работы необходимо перечислять в алфавитном порядке согласно фамилии первого автора, сначала работы, напечатанные кириллицей, а затем – латинским шрифтом. Если цитируется несколько работ одного автора, их располагают в хронологическом порядке. Для каждого источника следует указать авторов (фамилию, инициалы), год издания, полное название книги, статьи или раздела, название журнала или книги, издательство (если это книга), номер тома, место публикации (если это книга), первую и последнюю страницы статей. Сокращения в названиях журналов должны быть приведены в соответствии с Index Medicus. Ссылки на литературу должны быть оформлены соответственно списку использованной литературы в квадратных скобках. За правильность приведенных в списках литературы данных ответственность несут авторы.

Редакция оставляет за собой право рецензирования, редакционной правки статей, а также отклонения работ, которые не соответствуют требованиям редакции к публикациям.

Адрес редакции журнала «Кровообращение и гемостаз»:

Институт геронтологии АМН Украины

Киев, 04114, ул. Вышгородская, 67

Тел.: (044) 431-05-29, 432-86-77,

e-mail: vadishchuk@ukr.net

vshatilo@ukr.net

факс: (044) 432-86-77