

Українська асоціація «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення»

№ 3' вересень 2010 (29)

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 № 7 від 24.09.2010 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. Авдєєнко

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. 10,93. Зам. № 239.

Надруковано в

ТОВ «АЯКС ПРІНТ»

04074, м. Київ, вул. Бережанська, 4

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

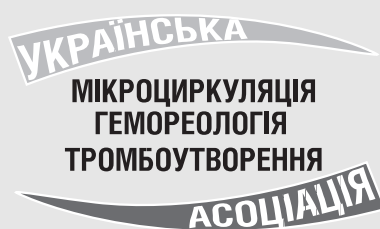
К.М. Амосова, О.Я. Бабак, В.В. Безруков, Г.В. Дзяк, Д.Д. Зербино,
В.М. Коваленко, Є.Л. Мачерет, В.З. Нетяженко, В.Ф. Сагач

Редакційна рада

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

Відповідальний секретар

В.О. Іщук



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

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

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

Матеріали друкуються українською,
російською та англійською мовами.
Рукописи рецензуються

ЗМІСТ

О.Д. Кучеренко, В.В. Брек Клінічні аспекти застосування антиаритмічних препаратів ІС класу	5	Т.В. Анікеєва Ендотеліальна функція судин у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій	48
О.В. Коркушко, Е.О. Асанов, І.А. Діба Вплив позитивного тиску на видиху на церебральну гемодинаміку у людей похилого віку із прискореним старінням	10	В.А. Візир, О.Є. Березін Дисфункція ендокардіального ендотелію як чинник ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією передсердь	53
Л.М. Гуніна Взаємозв'язок агрегаційних властивостей еритроцитів, структурно-функціонального стану їхніх мембран і фізичної працездатності за оксидантного стресу в спортсменів	15	Н.А. Золотарьова, Н.В. Костюшова, Ю.В. Журба Функціональний стан небілкових -SH- і -S-S-груп до і після тромболітичної терапії гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST	58
О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко, О.М. Гриб, О.С. Багрій Вікові особливості мікроциркуляції слизової оболонки шлунка при старінні	19	Я.І. Виговська, І.Є. Дзісь, Л.В. Шевченко Тромботичні ускладнення у хворих із пароксизмальною нічною гемоглобінурією	64
Л.П. Сидорчук Зміни периферійної гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом фармакогенетично детермінованого лікування	25	Є.І. Дзісь, І.Є. Дзісь, О.Я. Томашевська Протромботичні порушення гемостазу в хворих на рак і гематологічні новоутворення	69
В.К. Сєркова, Амер Махмуд Салім Альзубі С-реактивний протеїн як критерій неспецифічної запальної реакції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою	33	В.П. Вознюк Особливості периферичної гемодинаміки та вазорегуляції у пацієнтів із геморагічними захворюваннями	75
Т.С. Ігнатенко Циркадний ритм артеріального тиску у хворих на хронічний гломерулонефрит із серцево-судинними порушеннями	38	С.О. Шейко Взаємозв'язок маркерів запалення і ліпідного спектра крові у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та проявами анемічного синдрому	82
В.К. Сєркова, Г.В. Побережна Інструментальні і біохімічні показники функції судинного ендотелію у пацієнтів з різними клінічними варіантами перебігу ішемічної хвороби серця	42	О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.П. Чижова, З.В. Близнюк, М.І. Сафонова Концентрація лептину в плазмі крові людей літнього віку: зв'язок з ожирінням, інсулінорезистентністю та порушеною толерантністю до глюкози	87

СОДЕРЖАНИЕ

О.Д. Кучеренко, В.В. Брек Клинические аспекты применения антиаритмических препаратов IC класса	5	Т.В. Анисеева Эндотелиальная функция сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий	48
О.В. Коркушко, Э.О. Асанов, И.А. Дыба Влияние положительного давления на выдохе на церебральную гемодинамику у пожилых людей с ускоренным старением	10	В.А. Визир, А.Е. Березин Дисфункция эндокардиального эндотелия как фактор риска возникновения тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий	53
Л.М. Гунина Взаимосвязь агрегационных свойств эритроцитов, структурно-функционального состояния их мембран и физической работоспособности при оксидантном стрессе у спортсменов	15	Н.А. Золотарева, Н.В. Костюшова, Ю.В. Журба Функциональное состояние небелковых -SH- и -S-S-групп до и после тромболитической терапии острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST	58
О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко, О.Н. Гриб, А.С. Багрий Возрастные особенности микроциркуляции слизистой оболочки желудка при старении	19	Я.И. Выговская, И.Е. Дзись, Л.В. Шевченко Тромботические осложнения у больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией	64
Л.П. Сидорчук Изменения периферической гемодинамики у больных с артериальной гипертензией под влиянием фармакогенетически детерминированного лечения	25	Е.И. Дзись, И.Е. Дзись, А.Я. Томашевская Протромботические нарушения гемостаза у больных раком и гематологическими новообразованиями	69
В.К. Серкова, Амер Махмуд Салим Альзуби C-реактивный протеин как критерий неспецифической воспалительной реакции у пациентов с гипертонической болезнью	33	В.П. Вознюк Особенности периферической гемодинамики и вазорегуляции у пациентов с геморрагическими заболеваниями	75
Т.С. Игнатенко Циркадный ритм артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом с сердечно-сосудистыми нарушениями	38	С.А. Шейко Взаимосвязь маркеров воспаления и липидного спектра крови у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и проявлениями анемического синдрома	82
В.К. Серкова, А.В. Побережная Инструментальные и биохимические показатели функции сосудистого эндотелия у пациентов с различными вариантами течения ишемической болезни сердца	42	О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.П. Чинова, З.В. Блызнюк, М.И. Сафонова Концентрация лептина в плазме крови людей пожилого возраста: связь с ожирением, инсулинорезистентностью и нарушенной толерантностью к глюкозе	87

CONTENTS

O.D. Kucherenko, V.V. Breck Clinical aspects of IC antiarrhythmic drugs use	5	T.V. Anikeieva Endothelial function of vessels in patients with ischemic heart disease and atherosclerotic artery lesions	48
O.V. Korkushko, E.O. Asanov, I.A. Dyba Influence of positive end expiratory pressure on cerebral hemodynamics in elderly people with accelerated aging	10	V.A. Visir, A.E. Berezin Endocardial endothelium dysfunction as the risk factor for thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation	53
L.M. Gunina Relationships between aggregate properties of the erythrocytes, structural-functional status of their membranes and physical capacity at oxidative stress in sportsmen	15	N.A. Zolotariova, N.V. Kostyushova, Yu.V. Zhurba Functional state of non-protein -SH and -S-S-groups before and after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction with ST segment elevation	58
O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, Yu.V. Gavalko, O.M. Grib, O.S. Bagriy Gastric mucosa microcirculation in aging	19	Ya.I. Vyhovska, I.E. Dzis', L.V. Shevchenko Thrombotic complications in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	64
L.P. Sydoruk Changes of peripheral hemodynamic in patients with arterial hypertension under influence of pharmacogenetically determined treatment	25	Y.I. Dzis, I.Y. Dzis, O.Y. Tomashevskaya Prothrombotic disorders of hemostasis in patients with cancer and hematologic malignancies	69
V.K. Serkova, Amer Mahmoud Salim Alzuby C-reactive protein as the criterion of non-specific inflammatory reaction in the patients with hypertension	33	V.P. Voznyuk Peripheral hemodynamics and vasoregulation in patients with hemorrhagic diseases	75
T.S. Ignatenko Circadian rhythm of arterial blood pressure in patients with chronic glomerulonephritis and cardiovascular abnormalities	38	S.O. Sheiko Correlations between inflammation markers and blood lipid spectrum in elderly patients with chronic heart failure and preserved left ventricle ejection fraction and anemia syndrome manifestations	82
V.K. Serkova, A.V. Poberezhna Instrumental and biochemical indexes of vascular endothelium functioning in the patients with different clinical variants of ischemic heart disease	42	O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, V.P. Chizhovam, Z.V. Blyzniuk, M.I. Safonova Plasma leptin level in elderly subjects: relationship with obesity, insulin resistance and impaired glucose tolerance	87

УДК 616.12:001.5

О.Д. Кучеренко, В.В. Брек

Харьковский национальный медицинский университет

Клинические аспекты применения антиаритмических препаратов ІС класса

АННОТАЦИЯ

Изложены современные подходы к использованию в кардиологии антиаритмических препаратов ІС класса. Показана важность дифференцированного подхода к их назначению. Изложены оптимальные схемы комбинированной антиаритмической терапии. Описаны преимущества этацизина перед другими антиаритмическими препаратами.

Ключевые слова:

аритмии, антиаритмические препараты ІС класса, этацизин.

Нарушения сердечного ритма представляют собой важнейшую медицинскую, социальную и экономическую проблему [1, 2]. Аритмии могут быть причиной внезапной смерти и, кроме того, они, как правило, утяжеляют течение основного заболевания [3, 4]. Нарушения ритма требуют дифференцированного подхода к лечению в каждом конкретном случае [3]. В настоящее время установлено, что причинами развития различных тахиаритмий являются: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, кардиомиопатии, метаболические и эндокринные нарушения, болезни ионных каналов и некоторые другие [1, 5].

Согласно современным представлениям, нарушения сердечного ритма по типу тахиаритмий обусловлены такими механизмами:

- аномальным автоматизмом;
- обратным входом возбуждения – re-entry;
- триггерной активностью [1, 6].

Обычно независимо от механизма, сердечные тахиаритмии опосредованы местными или генерализованными изменениями сердечного потенциала действия [1, 6, 7].

Антиаритмические препараты влияют на сердечный потенциал действия и оказывают достаточно выраженное влияние на аритмии [1, 6]. Изменение формы сердечного потенциала действия, а значит, и антиаритмический эффект связаны, в первую очередь, с влиянием на каналы, которые контролируют поток ионов через мембраны кардиомиоцитов [6].

Следует учитывать, что большинство антиаритмических препаратов оказывают незначительное влияние на течение автоматических или триггерных аритмий и в то же время они высокоэффективны при re-entry-аритмиях, которые составляют подавляющее большинство нарушений ритма сердца [1, 6]. В настоящее время предложены две основные классификации антиаритмических препа-

ратов: Vaughan–Williams (1971) и Сицилианский гамбит (1990). Согласно классификации Vaughan–Williams, антиаритмические препараты распределяют по группам, классам с учетом их преимущественного влияния на те или иные ионные каналы в мембранах кардиомиоцитов [1, 6].

Препараты І класса оказывают влияние на натриевые каналы, ІІ класса – подавляют действие симпатической стимуляции на электрофизиологические процессы в сердечной мышце, препараты ІІІ класса – блокируют калиевые каналы, ІV – блокируют медленные каналы для ионов кальция, воздействуя преимущественно на синусный узел и AV-соединение. Препараты І класса подразделяют на 3 подгруппы: ІА – хинидин, новокаинамид, дизопирамид; ІВ – лидокаин, мексилетин, фенитоин; ІС – флекаинид, пропафенон, этацизин, этmozин. Препараты последней группы, на которой мы остановимся более подробно, вызывают замедление скорости проведения и крайне незначительно удлиняют рефрактерные периоды. Они минимально удлиняют потенциал действия и вызывают укорочение потенциала действия [1, 8].

В целом, следует отметить, что классификация Vaughan–Williams имеет определенные недостатки, так как известно, что антиаритмики нередко оказывают смешанное воздействие на кардиомиоциты, блокируя в разной степени и натриевые, и калиевые каналы [6]. Тем не менее указанная классификация позволяет сделать важные в клиническом отношении обобщения, касающиеся эффективности препаратов при разных видах аритмий, побочном действии, риске проаритмии.

Сицилианский гамбит – это более современная классификация, в которой описаны все основные свойства современных антиаритмических средств. Классификация достаточно подробно и точно описывает каждый антиаритмический препарат, особенности влияния на те или

иные ионные каналы, рецепторы, насосы, проводящую систему сердца, функцию левого желудочка, ЭКГ. Однако ввиду ее объемности и сложности использование для неспециалистов оказывается затруднительным, поэтому система классификации Vaughan–Williams остается более приемлемой для применения в современной клинической практике [6].

Препараты IC класса, о которых мы говорили выше, являются высокоэффективными средствами для лечения как суправентрикулярных, так и желудочковых нарушений сердечного ритма [1, 6, 7]. При этом они оказывают незначительные побочные эффекты и, в целом, удовлетворительно переносятся больными. Касаясь электрофизиологических механизмов, характерных для препаратов IC класса, можно отметить, что они оказывают выраженное влияние на быстрые натриевые каналы и существенно замедляют скорость проведения даже при нормальной частоте сердечных сокращений (ЧСС), а также незначительно влияют на процессы реполяризации. Согласно современным данным, эта группа антиаритмических средств оказывает сходное влияние как на предсердный, так и на желудочковый миокард [3, 6]. Именно по этой причине препараты IC класса оказались высокоэффективными при лечении как суправентрикулярных, так и желудочковых нарушений сердечного ритма.

Основные препараты IC класса, которые сейчас используются, – это флекаинид, пропафенон, этmozин и этацизин. Флекаинид при приеме внутрь быстро всасывается, и его максимальный уровень в плазме крови наблюдается через 2–4 ч. Он выпускается в таблетках по 50, 100 и 150 мг, начальная доза препарата – 100 мг 2 раза в день с интервалом от 3 до 5 дней. Дозу препарата повышают на 50 мг в течение 3–5 дней. Максимальная доза составляет 200 мг 2 раза в день. Флекаинид существенно замедляет скорость проведения и оказывает зависимое от дозы влияние на ЭКГ. Он вызывает удлинение *P–Q*, уширение *QRS* и в то же время мало влияет на интервал *Q–T*. Он блокирует проведение во всех отделах сердца и обладает выраженным отрицательным инотропным эффектом. Его нельзя назначать при низкой фракции выброса и больным с клиническими признаками хронической сердечной недостаточности. Препарат эффективен для купирования и профилактики фибрилляции предсердий (ФП), его можно использовать при синдроме WPW. Он подавляет желудочковую экстрасистолию и неустойчивую желудочковую тахикардию, но его не следует назначать больным при наличии структурных изменений миокарда [3, 9]. Среди побочных эффектов флекаинида следует отметить его выраженный проаритмический эффект, который чаще всего развивается при наличии миокардиальной ишемии, то есть у пациентов с ИБС. Флекаинид нередко имеет тенденцию трансформировать приступ стенокардии в эпизод аритмической внезапной смерти [6, 9]. Препарат может вызывать желудочно-кишечные расстройства и достаточно часто нарушения зрения [6, 10]. В Украине флекаинид малодоступен. Позиции флекаинида как безопасного препарата существенно снизились после публикации исследования CAST I

(Cardiac Arrhythmic Suppression Trial). В этом исследовании 1727 пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда и бессимптомной или малосимптомной желудочковой аритмией (≥ 6 ЖЭ/ч) получали флекаинид, энкаинид или морицизин, а другая группа принимала плацебо. Исследование было прекращено досрочно, так как аритмическая смерть и нефатальные эпизоды клинической смерти чаще наблюдались в группах больных, которых лечили флекаинидом и энкаинидом в сравнении с плацебо (4,5 и 1,2% соответственно). Метаанализ 138 исследований антиаритмической профилактической терапии у больных после инфаркта миокарда: 660 летальных исходов на 11 712 больных, получавших антиаритмики IC класса, по сравнению с 571 смертью на 11 517 больных контрольной группы. Пропафенон (антиаритмик IC класса) используется для лечения как предсердных, так и желудочковых аритмий [3, 6]. Он по своему действию сходен с флекаинидом. Пропафенон назначают в таблетках по 150–300 мг 3 раза в день. Препарат вызывает выраженную блокаду натриевых каналов и оказывает умеренное β - и Ca^{2+} -блокирующее действие [6, 9]. Он обладает умеренным отрицательным инотропным действием, уменьшает прирост ЧСС в ответ на физическую нагрузку [3, 6, 9]. Препарат оказывает проаритмическое действие у больных с органическими изменениями в миокарде [6, 8].

Этmozин является производным фенотиазина. За рубежом известен как морицизин. Его назначают внутрь по 200 мг 3 раза в день. Влияние препарата на скорость проведения менее выражено, чем у флекаинида. Он уменьшает продолжительность потенциала действия, обладает умеренным проаритмическим действием. Этmozин оказывает слабый отрицательный инотропный эффект. Препарат эффективен для лечения как предсердных, так и желудочковых аритмий. В исследовании CAST I выявлена тенденция к повышению смертности среди больных, принимавших морицизин, в сравнении с группой плацебо. Исследования прекратили до того, как тенденция достигла статистической достоверности [6, 9]. Переносимость препарата – удовлетворительная. Чаще всего наблюдались головокружение, тошнота, головная боль. Проаритмия регистрируется реже, чем при назначении флекаинида и пропафенона [10].

Этацизин по своей структуре – диэтиламинный аналог этmozина. По сравнению с этмозином он эффективнее подавляет как суправентрикулярные, так и желудочковые эктопии [8, 11]. Этацизин, являясь производным фенотиазина, умеренно угнетает кору головного мозга, таламус, гипоталамус, лимбические системы, ствол мозга, ретикулярную формацию [9]. Неудивительно, что у больных с вегетососудистой дистонией прием этацизина значительно уменьшает выраженность кардиалгий, вегетативную лабильность, астеновегетативный синдром [9]. Предполагается, что препарат оказывает непосредственное расслабляющее действие на артериальную стенку [7, 12]. Это связано в первую очередь со способностью этацизина оказывать угнетающее действие на кальциевый ток. Опосредованное расслабляющее действие на мышеч-

ные элементы артериальной стенки препарат оказывает через α -адренорецепторы [6, 13]. Касаясь электрофизиологических механизмов действия, можно отметить, что этацизин обеспечивает длительную блокаду натриевых каналов как с внутренней, так с наружной стороны мембраны клеток миокарда [9]. Таким путем он уменьшает скорость нарастания фронта потенциала действия. Однако следует отметить, что этацизин проявляет значительно меньшее сродство к натриевым каналам, чем другие антиаритмические препараты, относящиеся к IC классу. Его влияние на скорость проведения менее выражена, чем, например, у пропafenона или флекаинида [12, 14]. Способность препарата укорачивать потенциал действия, а значит, и уменьшать (подобно препаратам IB класса) длительность рефрактерных периодов, свидетельствует о том, что этацизин – это нетипичный представитель IC класса [14, 15]. Кроме того, этацизин оказывает угнетающее воздействие на медленные кальциевые каналы и обладает умеренным ваготитическим действием [9, 14]. На этом фоне замедляется проведение возбуждения и активно подавляются эктопические очаги автоматизма как в миокарде предсердий, так и желудочков [12, 13]. Именно эти механизмы позволяют этацизину оказывать выраженное антиаритмическое действие [13]. При приеме препарата внутрь его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2,5–3 ч, период полувыведения – 150 мин. Этацизин связывается с белками крови на 90%. После приема разовой дозы продолжительность действия составляет 6–9 ч [14]. Прием этацизина сопровождается незначительным влиянием на синусовый ритм, замедлением синоатриальной, атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, то есть препарат вызывает на ЭКГ удлинение P – Q , уширение комплекса QRS , умеренно увеличивает Q – T [3, 9].

Было продемонстрировано, что этацизин обладает весьма слабым отрицательным инотропным эффектом [12, 13] и, кроме того, оказывает М-холинолитическое и коронарорасширяющее действие [14]. При отсутствии выраженных структурных изменений в миокарде препарат не приводит к появлению клинически значимых признаков недостаточности кровообращения [3, 12]. Препарат мало влияет на ЧСС и АД [1, 14]. По своей антиаритмической активности на большинстве моделей аритмий он превосходил этмозин в 2 раза по силе действия и в 5 раз по продолжительности [13]. Этацизин, как и другие препараты IC класса, обычно назначают при: суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной и непароксизмальной наджелудочковой тахикардии, ФП, пароксизмальной и непароксизмальной желудочковой тахикардии (с целью профилактики) [3, 7, 9].

Наджелудочковая экстрасистолия, как известно, может носить доброкачественный характер и не требовать лечения. Однако существуют три наиболее важных показания к лечению:

- наджелудочковая экстрасистолия, которая субъективно плохо переносится;

- наджелудочковая экстрасистолия у больных с приобретенными пороками и другими органическими заболеваниями сердца;

- наджелудочковая экстрасистолия при тиреотоксикозе, при воспалительных процессах в миокарде и т.п. [3].

Препараты IC класса противопоказаны больным при недавно перенесенном инфаркте миокарда и при наличии выраженных структурных изменений в миокарде, обусловленных другими причинами [6]. Этацизин (с учетом показаний и противопоказаний) назначают больным с наджелудочковой экстрасистолией в дозе 50 мг 2–3 раза в сутки [3, 9]. При пароксизмальной наджелудочковой тахикардии также возможно применение этацизина. Он особенно подходит для проведения поддерживающей антиаритмической терапии у больных этого профиля. При этом доза составляет 100–150 мг в сутки [1]. Препарат можно использовать для лечения экстрасистолии у беременных и больных пожилого возраста [15, 16].

Для купирования пароксизма ФП этацизин назначают перорально в дозе 50–100 мг (при ширине комплекса QRS менее 120 мс) [3, 9]. При отсутствии эффекта и уширении комплекса QRS не более 25% через каждые 6 ч назначают повторный прием препарата по 50 мг [3]. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что при однократном приеме 50–100 мг этацизина купирование пароксизма ФП происходит через 40 мин – 5,5 ч. Следует отметить, что проаритмия при приеме этацизина не носит жизнеугрожающего характера в отличие от таковой при применении препаратов III класса [7, 12, 13].

Профилактическое использование препарата обеспечивает клинический эффект при ФП в 50–68% случаев [3, 9]. Среди больных, которым ранее назначали (без достаточного эффекта) от 3 до 6 антиаритмических препаратов, эффективность этацизина составила 49% [7, 9]. Если назначение препарата в дозе 150–200 мг в сутки переносится плохо, то обычно рекомендуют вернуться к прежней дозе [3, 9]. Если антиаритмический эффект неполный, можно дополнительно назначить dl-сotalол по 40 мг 1–2 раза в день [3]. В этом случае требуется тщательный контроль за ЧСС, длительностью P – Q , Q – T и шириной комплекса QRS [9]. Отрицательный инотропный эффект препарата чаще всего проявляется у лиц с исходным гипокинетическим типом кровообращения [8, 17]. Существует рекомендация, что для уменьшения кардиодепрессивного действия этацизина можно дополнительно назначить дигоксин 0,25–0,5 мг/сут или глютаминовую кислоту 4–6 г в сутки [9].

При желудочковой экстрасистолии этацизин эффективен в дозе 100–200 мг/сут. Лечение начинают с половинной дозы и оценивают его переносимость. С препаратами III класса этацизин не сочетают в связи со значительным увеличением аритмогенного потенциала такой комбинации. При необходимости этацизин в более низкой дозе комбинируют с β -блокаторами (под контролем ЧСС). Такая комбинация обычно используется при наличии у больного гипертрофии миокарда левого желудочка [3].

Можно использовать этацизин для купирования и профилактики пароксизмальной желудочковой тахикар-

дии за исключением тахикардии типа «пируэт» [3, 9]. Однако в соответствии с нынешними рекомендациями антиаритмические препараты группы IC не являются основными при лечении больных данного профиля [8]. Для купирования тахикардии типа «пируэт» назначение препаратов IA класса (новокаинамид, хинидин, дизопирамид), IC (флекаинид, пропафенон, этmozин, этацизин), также как и препаратов III класса (амиодарон, ибутилид, дофетилид), противопоказано, так как они удлиняют интервал *Q-T*, что играет важную роль в развитии именно данной формы нарушения ритма [6].

Следует учитывать противопоказания к назначению этацизина больным с аритмиями. Основными из них являются: выраженная синусовая брадикардия, АВ-блокады II–III степени, нарушения внутрижелудочковой проводимости, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда. Обычно переносимость препарата удовлетворительная. Как и другие антиаритмики IC класса, этацизин может оказывать проаритмическое действие, особенно при наличии органических заболеваний сердца, острой ишемии миокарда [8, 11]. Внекардиальные побочные эффекты, такие как головная боль, диплопия и др., быстро исчезают при отмене препарата [1, 9]. Вероятность развития побочных эффектов и осложнений при назначении этацизина, как и других антиаритмических препаратов, можно снизить, если соблюдать следующие правила:

- при проведении антиаритмической терапии строго учитывать показания, противопоказания и возможные побочные эффекты, характерные для того или иного препарата;
- начинать терапию необходимо с низких доз, стараясь подобрать минимальную эффективную дозу;
- по возможности избегать длительного непрерывного применения антиаритмического средства [8].

Этацизин обладает рядом эффектов, которые имеют важное значение при лечении нарушений сердечного ритма. Этацизин является эффективным при лечении наджелудочковых тахикардий у больных с синдромом WPW, при парасистолии [3, 9]. Он практически не влияет на показатели углеводного обмена, функцию щитовидной железы, не оказывает бронхообструктивного действия. Поэтому, при наличии соответствующих показаний, его можно эффективно использовать у больных с сахарным диабетом, хроническим бронхитом, при дислипидемиях и заболеваниях щитовидной железы [9, 11]. Этацизин можно назначать в период беременности и кормления грудью с учетом соотношения польза/риск для матери и плода [16]. Препарат следует применять с большой осторожностью у больных с глаукомой, при наличии аденомы предстательной железы [7, 8].

Каковы возможные перспективы использования препаратов IC класса и, в частности, этацизина? Эффективность использования антиаритмических препаратов можно существенно повысить, если назначать их в сочетании [3]. Удачной является комбинация этацизина и β -блокаторов [3]. При этом усиливается антиаритми-

ческое действие при нарушениях ритма сердца, которое провоцируется физической нагрузкой, стрессовыми ситуациями. Риск развития аритмогенного действия этацизина при такой комбинации существенно снижается [3, 9]. Среди других возможных сочетаний можно назвать комбинацию этацизина и верапамила в низких дозах, которая может быть эффективной при профилактике частых пароксизмов ФП [3]. Такую комбинацию используют редко, так как верапамил (и дилтиазем), не обладая антифибрилляторным действием, не снижает частоту проаритмии, вызванную препаратами IC класса [3, 7].

Наибольшим антиаритмическим эффектом обладают комбинации препаратов I и III класса, но при этом требуется большая осторожность и тщательный контроль за лечением [3, 7]. Ряд аритмологов подчеркивают, что назначение комбинаций IC (A) + III класс возможно лишь у небольшого числа больных без тяжелого органического поражения миокарда [3].

Можно использовать комбинацию этацизина 50–75 мг (в 2–3 приема) и амиодарона 200–300 мг (в 2–3 приема). При этом рекомендуется тщательный контроль за данными ЭКГ (продолжительность *P-Q*, *Q-T*, *QRS*) [1, 3]. Сочетанное применение этацизина и других препаратов IC класса нерационально [3, 7]. Комбинированное применение этацизина с антиаритмическими препаратами IA и IB класса возможно, но в настоящее время используется редко [7].

В заключение приведем наиболее важные принципы лечения современными антиаритмическими препаратами: следует избегать назначения антиаритмических средств, если это возможно; предпринимать меры, направленные на снижение риска, связанного с применением антиаритмиков; агрессивность терапии определяется целью лечения [6].

Таким образом, можно отметить, что антиаритмические препараты IC класса и, в частности этацизин, имеют важное значение для лечения нарушений сердечного ритма. Препарат обеспечивает выраженное антиаритмическое действие при суправентрикулярных и желудочковых экстрасистолиях, пароксизмальных тахикардиях, ФП [18–20]. При минимальных структурных изменениях в сердечной мышце этот препарат является одним из наиболее эффективных. Он удовлетворительно переносится больными, а риск побочного действия снижается при правильном подборе пациентов. Перспективным представляется комбинированное назначение этацизина с антиаритмическими препаратами, относящимся к другим классам.

С нашей точки зрения, достоинства этацизина наиболее удачно отражены в следующей цитате [10]: «По интенсивности антиаритмического действия этацизин в 2–3 раза превосходит этmozин, а его эффективность при желудочковых нарушениях ритма, пароксизмальной мерцательной аритмии, хронической наджелудочковой тахикардии значительно выше, чем у этмозина, дизопирамида, новокаинамида, хинидина, пропафенона. То есть он является эффективным средством для лечения аритмий, рефрактерных к предыдущей терапии. Однако он оказывает более жесткий эффект».

Список літератури

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца / М.С. Кушаковский – СПб: Гиппократ, 2004. – 544 с.
2. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – Executive summary // *European Heart J.* – 2006. – V. 27. – P. 2099–2140.
3. Недоступ А.В. Как лечить аритмии. Диагностика и терапия нарушений ритма и проводимости в клинической практике / А.В. Недоступ, О.В. Благова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 288 с.
4. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation // *Europace.* – 2006. – V. 8. – P. 651–745.
5. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств / Ревишвили А.Ш., Антонченко И.В., Ардашев А.В. [и др.]. – М.: Новая редакция, 2009. – 304 с.
6. Фогорос Р.Н. Антиаритмические средства / Р.Н. Фогорос [пер. с англ. Э. Звартау]. – СПб: БИНОМ, 2002. – 190 с.
7. Ритмы сердца / Л.Т. Малая [и др.]. – Х.: Основа, 1993. – 510 с.
8. Дощицин В.Л. Этацизин в лечении аритмий сердца / В.Л. Дощицин // *Современные подходы к терапии внутренних болезней: Сборник статей.* – К., 2009. – С. 221–230.
9. Мерцательная аритмия / А.М. Подлесов [и др.]; под ред. С.А. Бойцова. – СПб: ЭЛБИ СПб, 2001. – 335 с.
10. Клінічна фармакологія Т. 1 / за ред. І.К. Латогуза. – К.: Здоров'я, 2005. – 457 с.
11. Сычев О.С. Эффективность применения антиаритмического препарата этацизина у больных с нарушениями ритма сердца / О.С. Сычев, Ю.В. Зинченко // *Современные подходы к терапии внутренних болезней: Сборник статей.* – К., 2009. – С. 217–220.
12. Первые результаты клинического изучения таблетированной формы этацизина (диэтилового аналога этмозина) при желудочковых нарушениях ритма / Л.В. Розенштраух, Х.Х. Шугушев, А.С. Сметнев [и др.] // *Кардиология.* – 1985. – Т. 25, № 3. – С. 43–49.
13. Шугушев Х.Х. Первый опыт клинического применения нового отечественного препарата – диэтилового аналога этмозина у больных с различными нарушениями ритма сердца / Х.Х. Шугушев, Л.В. Розенштраух, Н.В. Каверина // *Кардиология.* – 1982. – Т. 22, № 5. – С. 71–75.
14. Фармакокинетика и фармакодинамика нового антиаритмического препарата при приеме внутрь / В.Г. Кулес, Х.Х. Шугушев, Е.Т. Гнеушев [и др.] // *Советская медицина.* – 1989. – Т. 29, № 4. – С. 81–82.
15. Коркушко О.В. Антиаритмические препараты в терапии экстрасистолических аритмий у больных пожилого возраста / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.Ю. Лишневская // *Журн. практ. лікаря.* – 2001. – № 1. – С. 12–19.
16. Эффективность и безопасность этацизина в лечении желудочковых аритмий у беременных / О.Н. Крючкова, В.Н. Романец, В.Н. Николаев [и др.] // *Крымский терапевт. журн.* – 2007. – № 1. – С. 88–89.
17. Гуревич Н.А. Лекарственная терапия пароксизмальной формы фибрилляции предсердий / Н.А. Гуревич // *Доктор. Ру.* – 2009. – № 3. – С. 30–34.
18. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / А.Л. Сыркин, В.А. Сулимов, И.Г. Фомина [и др.] // *Национальные клинические рекомендации.* – М., 2008. – С. 475–508.
19. Лозинский Л.Г. Результаты лечения пароксизмальной мерцательной аритмии этацизином / Л.Г. Лозинский, И.П. Замотаев, Р.Э. Керимова // *Кардиология.* – 1989. – Т. 29, № 7. – С. 37–39.
20. Трешкур Т.В. Дифференцированный подход к лечению желудочковых аритмий / Т.В. Трешкур // *Доктор. Ру.* – 2008. – № 3. – С. 14–19.

Клінічні аспекти застосування антиаритмічних препаратів ІС класу

О.Д. Кучеренко, В.В. Брек

РЕЗЮМЕ. Визначено сучасні підходи до використання в кардіології антиаритмічних препаратів ІС класу. Показано важливість диференційного підходу до їхнього призначення. Наведено оптимальні схеми комбінованої антиаритмічної терапії. Описано переваги етацизину перед іншими антиаритмічними препаратами.

Ключові слова: аритмії, антиаритмічні препарати ІС класу, етацизин.

Clinical aspects of IC antiarrhythmic drugs use

O.D. Kucherenko, V.V. Breck

SUMMARY. Modern approaches to the use of IC Class antiarrhythmic drugs in cardiology have been described. The importance of differential mode of their administration is emphasized. Optimal schemes of combined antiarrhythmic therapy are proposed. Advantages of Etatsizina versus other antiarrhythmic drugs have been demonstrated.

Key words: arrhythmia, IC Class antiarrhythmics, etatsizin.

Адрес для переписки:

Валерия Васильевна Брек

61172, Харьков, ул. Роганская, 144, кв. 176

УДК 612.826-053.9-08: 615.816

О.В. Коркушко, Э.О. Асанов, И.А. Дыба

Государственное учреждение «Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

Влияние положительного давления на выдохе на церебральную гемодинамику у пожилых людей с ускоренным старением

АННОТАЦИЯ

Изучены реакции мозгового кровотока при дыхании с положительным давлением на выдохе у пожилых людей с физиологическим (16 чел.) и ускоренным (20 чел.) старением дыхательной системы. Показано, что у пожилых людей с ускоренным старением дыхание с сопротивлением выдоху 10 мм вод. ст. приводит к незначительному уменьшению сердечного выброса и кровоснабжения мозга, а дыхание с сопротивлением выдоху 15 мм вод. ст. вызывает существенное снижение сердечного выброса и мозгового кровотока у данного контингента обследованных.

Ключевые слова:

сопротивление на выдохе, мозговое кровоснабжение, ускоренное старение.

При старении, особенно по ускоренному типу, развивается выраженное ограничение приспособительных механизмов организма [1, 5, 8, 10]. Это ведет к резкому ограничению резервных возможностей функционирования органов и систем организма и может вызвать развитие патологических процессов [5, 8, 10, 13]. Поэтому проблема повышения адаптационных возможностей организма у людей пожилого возраста с ускоренным старением является актуальной. Учитывая снижение функциональных возможностей печени, почек, повышенный риск развития аллергических реакций в пожилом возрасте, предпочтительным является использование немедикаментозных методов повышения функциональных возможностей организма у пожилых людей с ускоренным старением. В этой связи представляют интерес дыхательные тренировки с созданием позитивного давления в конце выдоха.

Дыхательные тренировки с режимом положительного давления в конце выдоха – РЕЕР (Positive End Expiratory Pressure) – широко применяются в клинической медицине с лечебной и профилактической целью [4, 6, 11, 14–18]. Это обусловлено целым рядом положительных эффектов дыхания с положительным сопротивлением в дыхательных путях при выдохе на организм человека [4, 15, 18]. По данным разных исследователей, положительное давление на выдохе препятствует раннему экспираторному закрытию дыхательных путей, вызывает расправление альвеол и вовлечение в газообмен нефункционирующих альвеол, снижает альвеолярное мертвое пространство, улучшает

вентиляционно-перфузионные соотношения [4, 14–18]. Тем самым создаются условия для увеличения эффективной поверхности газообмена, улучшения газообмена в легких и повышения насыщения крови кислородом. Это приводит к улучшению кислородного обеспечения органов и систем организма.

Однако на сегодняшний момент нет однозначного мнения о влиянии РЕЕР на гемодинамику [4, 6, 14–16]. Большинство авторов считают, что РЕЕР оказывает угнетающее влияние на центральную гемодинамику [4, 6]. Однако по данным некоторых исследователей, при правильно подобранном РЕЕР сердечный выброс может не снижаться или даже повышаться [14, 18]. Неясным остается также вопрос о влиянии РЕЕР на церебральную гемодинамику. В немногочисленных исследованиях было показано, что при дыхании с РЕЕР отмечается повышение уровня внутричерепного давления [18]. При этом повышение внутричерепного давления было связано с изменениями венозного и внутригрудного давления [18]. Поэтому становится понятным, что повышение внутричерепного давления при дыхании с РЕЕР может быть опасно в связи с угрозой возникновения внутричерепных кровоизлияний.

Применение дыхания с положительным давлением на выдохе у пожилых людей с ускоренным старением требует тщательной оценки положительных эффектов и развития вероятных осложнений. Учитывая, что при старении развиваются нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения [12], важным является изучение влия-

ния дыхания с позитивным давлением на выдохе на церебральную гемодинамику у людей с ускоренным старением. Цель работы – изучение особенностей мозговой гемодинамики при дыхании с различными уровнями сопротивления на выдохе у пожилых людей с ускоренным старением дыхательной системы.

Материалы и методы исследования

Обследованы 36 практически здоровых людей (60–74 лет) с физиологическим (16 чел.) и ускоренным (20 чел.) старением дыхательной системы. В исследование не включали лиц с патологией сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и других систем организма. Участие в исследовании было добровольным, все пациенты получили подробную информацию об исследовании и подписали информированное согласие.

Функциональный возраст системы дыхания определяли по спирографическим показателям с помощью разработанной нами формулы на спирографе «Spirobank» («Mir», Италия). При этом ускоренно стареющими людьми считали лиц, у которых функциональный возраст системы дыхания превышал паспортный более чем на 10 лет [5].

Мозговое кровоснабжение изучали реографическим методом с помощью аппаратно-программного комплекса «REGINA 2002» (Украина). Состояние мозгового кровотока оценивали по следующим показателям: реосистолический индекс, диастолический индекс, диастолический индекс, максимальная скорость быстрого наполнения.

Показатель центральной гемодинамики (МОК – минутный объем крови) изучали методом тетраполярной реографии на аппаратном комплексе «Медиана-1».

Исследования церебральной гемодинамики и МОК проводили в исходном состоянии (без сопротивления выдоху) и после 15-минутного дыхания с РЕЕР при различных режимах сопротивления на выдохе: 5 мм вод. ст., 10 мм вод. ст., 15 мм вод. ст.

Дыхание с РЕЕР проводили с помощью дыхательного тренажера «Threshold PER» (Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили согласно критерию Стьюдента (t).

Результаты исследования и их обсуждение

В исходном состоянии, при дыхании без сопротивления выдоху, кровоснабжение мозга, исходя из показателей реоэнцефалографической кривой, у обследуемых групп пациентов не различалось. При этом форма реоэнцефалографической кривой свидетельствовала о ригидности, склерозе сосудов мозга как у физиологически, так и у ускоренно стареющих людей.

На рис. 1, 2 видно, что дыхание с РЕЕР 5 мм вод. ст. не вызывало достоверных изменений церебральной гемодинамики по данным реоэнцефалографического исследования как у физиологически, так и у ускоренно стареющих людей.

Известно, что сопротивление дыханию вызывает снижение сердечного выброса [4, 6]. Это может приводить к снижению артериального давления и ухудшению

мозгового кровоснабжения. Для защиты головного мозга от снижения артериального давления и гипоксии существует целый ряд защитных физиологических механизмов, регулирующих как общую, так и церебральную гемодинамику. Ведущая регуляторная роль системной и церебральной гемодинамики принадлежит рефлекторному механизму с участием синокаротидной зоны, депрессора аорты и кардиоваскулярного центра в продолговатом мозге, который находится под влиянием гипоталамо-мезэнцефальных и подкорковых сосудодвигательных центров [3, 7]. Снижение сердечного выброса и понижение артериального давления в дуге аорты, общей сонной артерии вызывает повышение общего артериального давления. Однако указанный механизм регуляции мозгового кровотока начинает включаться при снижении АД ниже 60–80 мм рт. ст. [3, 7].

В процессе старения, как показали клинические и экспериментальные исследования, проведенные ранее в Институте геронтологии АМН Украины, снижается эффективность барорефлекторной регуляции системной и церебральной гемодинамики [2, 9, 13]. Поэтому отсутствие изменений церебральной гемодинамики у обследованных нами групп пациентов можно объяснить возрастным снижением эффективности барорефлекторной регуляции, а также незначительными изменениями со стороны системной гемодинамики во время дыхания с РЕЕР 5 мм вод. ст. Действительно, проведенные нами исследования показали, что при дыхании с сопротивлением 5 мм вод. ст. у пожилых людей как с физиологическим, так и с ускоренным старением сердечный выброс практически не изменился (таблица).

Вместе с тем дыхание с РЕЕР 10 мм вод. ст. у пожилых людей с ускоренным старением, в отличие от физиологически стареющих людей, приводит к изменениям кровоснабжения мозга (см. таблицу). Так, результаты проведенных нами исследований показали, что при дыхании с сопротивлением выдоху 10 мм вод. ст. у ускоренно стареющих людей наблюдалось снижение реосистолического индекса, что свидетельствовало о снижении у них мозгового кровоснабжения (см. табл.). При этом у них зарегистрировано достоверное снижение сердечного выброса, по сравнению с дыханием с РЕЕР 5 мм вод. ст. У этой группы пожилых людей также была отмечена взаимосвязь между степенью изменения мозговой гемодинамики и выраженностью снижения сердечного выброса ($r=0,41$; $p<0,05$).

Наряду с центральными механизмами регуляции мозгового кровотока большую роль в поддержании кровоснабжения мозга играют также и местные приспособительные реакции: наличие двойной иннервации сосудов (сосудорасширяющие и сосудосуживающие нервы), гуморальные влияния (содержание кислорода и углекислого газа) [3, 7]. В ответ на ухудшение мозгового кровотока при снижении сердечного выброса и системного артериального давления происходит расширение мозговых артерий. Указанный механизм направлен на восстановление объема крови, поступающей в головной мозг. В основе этой реакции лежит зависимость миоген-

ного тонуса артерий от давления в артериях. Гладкомышечные клетки сосудистой стенки сокращаются при повышении внутриартериального давления и расслабляются при снижении давления в артериях [3, 7]. Кроме того, при дыхании с достаточно высоким сопротивлением выдоху важное значение в регуляции тонуса мозговых сосудов приобретает содержание углекислого газа в крови [7].

Как показали проведенные исследования, у ускоренно стареющих пожилых людей при дыхании с сопротивлением выдоху 10 мм вод. ст. расширения мозговых сосудов еще не наблюдается. Об этом свидетельствует отсутствие у них достоверных изменений диастолического и дикротического индексов при реоэнцефалографическом исследовании во время дыхания с сопротивлением 10 мм вод. ст. Вероятно, это объясняется тем, что снижение кровоснабжения мозга у ускоренно стареющих людей при дыхании с РЕЕР 10 мм вод. ст. было незначительным и не требовало включения механизмов компенсации.

У физиологически стареющих людей дыхание с сопротивлением выдоху 10 мм вод. ст. не оказывало существенного влияния на кровоснабжение мозга и сердечный выброс (см. таблицу). На рис. 1 и 2 видно, что снижение реосистолического индекса реоэнцефалографической кривой у физиологически стареющих людей происходило лишь при дыхании с сопротивлением выдоху 15 мм вод. ст.

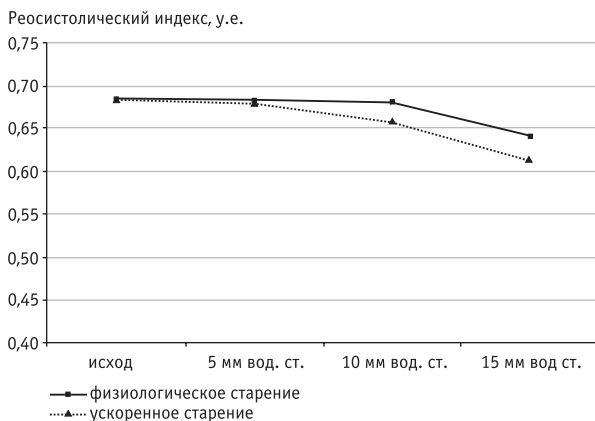


Рис. 1. Динаміка кровоснабження мозгу (ліве полушар'я) при диханні з РЕЕР у людей з фізіологічним і ускореним старінням

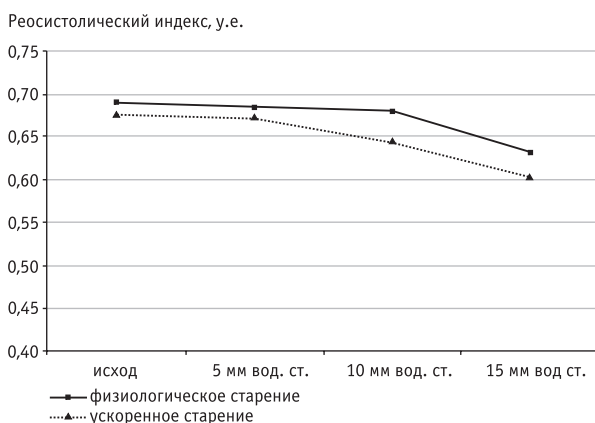


Рис. 2. Динаміка кровоснабження мозгу (праве полушар'я) при диханні з РЕЕР у людей з фізіологічним і ускореним старінням

Это отражает снижение у них мозгового кровотока и обусловлено снижением сердечного выброса при данном сопротивлении выдоху. В этих условиях у них не происходило компенсаторного расширения церебральных сосудов, о чем свидетельствует отсутствие изменений дикротического и диастолического индексов (см. таблицу). Пожилые люди с физиологическим старением достаточно хорошо переносили дыхание с сопротивлением выдоху 15 мм вод. ст. – какой-либо клинической симптоматики со стороны центральной нервной системы у них не наблюдалось.

У людей пожилого возраста с ускоренным старением, в отличие от физиологически стареющих людей, дыхание с РЕЕР 15 мм вод. ст. приводило к существенному снижению сердечного выброса и, как следствие, вызывало дальнейшее снижение мозгового кровотока (см. таблицу). Необходимо отметить, что у ускоренно стареющих людей дыхание при этом уровне сопротивления выдоху сопровождалось неприятными ощущениями со стороны ЦНС (легкое головокружение, тяжесть и шум в голове, головная боль, слабость и т.д.). Причем в ответ на снижение церебрального кровоснабжения происходило компенсаторное расширение мозговых сосудов, о чем свидетельствует уменьшение диастолического и дикротического индексов.

Таким образом, анализ проведенных исследований позволяет сделать вывод о том, что дыхание с положительным давлением на выдохе приводит к снижению мозгового кровотока как у физиологически, так и у ускоренно стареющих людей. У пожилых людей с ускоренным старением дыхательной системы, в отличие от физиологически стареющих людей, снижение мозговой гемодинамики наблюдается уже при дыхании с сопротивлением выдоху 10 мм вод. ст. Повышение сопротивления выдоху до 15 мм вод. ст. у таких людей вызывает дальнейшее ухудшение мозгового кровоснабжения, компенсаторное расширение мозговых сосудов и сопровождается клинической симптоматикой со стороны центральной нервной системы (легкое головокружение, тяжесть и шум в голове, головная боль, слабость). Полученные данные необходимо учитывать при проведении дыхательных тренировок с положительным давлением на выдохе у ускоренно стареющих людей. Изучение мозгового кровотока является отправным при выборе режима дыхательных тренировок с РЕЕР у пожилых людей с ускоренным старением.

Список литературы

1. Анисимов В.Н. Средства профилактики ускоренного старения (геропротекторы) [Текст] / В.Н. Анисимов // Успехи геронтологии. – 2000. – Вып. 4. – С. 55–75.
2. Возрастные особенности реакции гемодинамики и вариабельности ритма сердца на ортостатическое воздействие в условиях гипоксии [Текст] / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, Э.О. Асанов, Н.Д. Чеботарев // Проблемы старения и долголетия. – 2009. – № 2. – С. 160–165.

Таблиця

Влияние дыхания с позитивным давлением на выдохе на состояние церебральной и системной гемодинамики у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением (M±m)

Показатель	Исходное значение		5 мм вод. ст., сдвиг		10 мм вод. ст., сдвиг		15 мм вод. ст., сдвиг	
	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие	Левое полушарие	Правое полушарие
Физиологическое старение								
Реосистолический индекс, у.е.	0,685±0,011	0,690±0,009	-0,002±0,002	-0,005±0,003	-0,003±0,002	-0,009±0,005	-0,044±0,007*	-0,059±0,005*
Дикротический индекс, %	56,34±3,15	57,25±2,21	3,55±2,94	4,45±3,77	2,18±2,14	2,49±1,95	-1,13±1,08	-2,54±2,16
Диастолический индекс, %	42,18±3,55	40,84 ±4,43	2,67±2,27	3,64±3,17	1,89±1,55	2,78±2,09	-2,13±1,89	-2,47±2,31
МОК, л/мин	5,92±0,52		-0,38±0,37		-0,52±0,45		-1,27±0,34*	
Ускоренное старение								
Реосистолический индекс, у.е.	0,683±0,007	0,675±0,006	-0,004±0,001	-0,004±0,001	-0,025±0,008*	-0,032±0,009*	-0,071±0,010* [#]	-0,072±0,010* [#]
Дикротический индекс, %	54,43±4,17	49,67±3,23	2,32±2,11	2,04±2,58	-2,11±1,85	-1,59±1,44	-6,24±2,12*	-5,78±2,11*
Диастолический индекс, %	43,27±5,12	48,11±7,24	1,57±1,34	1,45±1,32	-3,44±2,55	-3,29±3,12	-7,33±2,44*	-7,14±3,12*
МОК, л/мин	6,78±0,49		-0,40±0,23		-1,64±0,27* ^α		-2,59±0,21* ^{#α}	

Примечания: * – сдвиги достоверны, $p < 0,05$; # – различия достоверны по сравнению с сопротивлением выдоху 10 мм вод. ст., $p < 0,05$; α – различия достоверны по сравнению с физиологически стареющими людьми.

- Демченко И.Т. Кровоснабжение бодрствующего мозга [Текст] / И.Т. Демченко. – Л.: Наука, 2007. – 174 с.
- Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность [Текст] / А.П. Зильбер. – М.: Медицина, 1989. – 512 с.
- Изменения вентиляции при гипоксии у пожилых людей с физиологическим и ускоренным старением дыхательной системы [Текст] / О.В. Коркушко, Э.О. Асанов, А.В. Писарук, Н.Д. Чеботарев // Украинский пульмонологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 33–35.
- Кассиль В.Л. Респираторная поддержка: Руководство по искусственной и вспомогательной вентиляции легких в анестезиологии и интенсивной терапии [Текст] / В.Л. Кассиль, Г.С. Лескин, М.А. Выжигина. – М.: Медицина, 1997. – 320 с.
- Клоссовский Б.Н. Циркуляция крови в мозге [Текст] / Б.Н. Клоссовский. – М.: Медгиз, 1951. – 356 с.
- Коркушко О.В. Передчасне старіння: фактори ризику, діагностика, засоби попередження, метаболічна терапія [Текст] / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.Т. Ярошенко. – Бібліотека практикуючого лікаря. – К.: Тов. ДСГ Лтд, 2003. – 52 с.
- Коркушко О.В. Ортостатические реакции кровообращения и вегетативной регуляции у здоровых людей разного возраста [Текст] / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило // Украинский физиологический журнал. – 1989. – № 1. – С. 3–8.
- Коркушко О.В. Гипоксия и старение [Текст] / О.В. Коркушко, Л.А. Иванов. – К.: Наук. думка, 1980. – 276 с.
- Путиенко Ж.Е. Эффективность применения положительного давления в конце выдоха в коррекции легочной вентиляции у больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом [Текст] / Ж.Е. Путиенко // Украинский пульмонологический журнал. – 1999. – № 2. – С. 42–44.
- Фролькис В.В. Старение мозга [Текст] / В.В. Фролькис. – Л.: Наука, 1991. – 227 с.
- Фролькис В.В. Регуляция дыхания в старости [Текст] / В.В. Фролькис. В книге: Дыхание, газообмен и гипоксические состояния в пожилом и старческом возрасте. – К.: Здоров'я, 1975. – С. 17–20.
- Best' PEEP during one-lung ventilation [Text] / S. Inomata, T. Nishikawa, S. Saito, S. Kihara // Br. J. Anaesth. – 1997. – V. 78. – P. 754–756.
- Fujiwara M. The effect of positive end-expiratory pressure and continuous positive airway pressure on the oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation with propofol anesthesia [Text] / M. Fujiwara,

- K. Abe, T. Mashimo // J. Clin. Anesth. – 2001. – V.13. – P. 473–477.
16. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver [Text] / J.C. Richard, S. Maggiore, B. Jonson et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – V. 163. – P. 1609–1613.
 17. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis [Text] / P. Pelosi, I. Ravagnan, G. Giurati [et al.] // Anesthesiology. – 1999. – V. 91. – P. 1221–1231.
 18. Survival in patients with severe adult respiratory distress syndrome treated with high-level positive end-expiratory pressure [Text] / S.M. DiRusso, L.D. Nelson, K. Safcsak, R.S. Miller // Crit. Care Med. – 1995. – V.23. – P. 1485–1496.
 17. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during

Вплив позитивного тиску на видиху на церебральну гемодинаміку у людей похилого віку із прискореним старінням

О.В. Коркушко, Е.О. Асанов, І.А. Діба

РЕЗЮМЕ. Вивчено реакцію мозкового кровотоку при диханні з позитивним тиском на видиху у людей похилого віку з фізіологічним (16 осіб) і прискореним (20 осіб) старінням дихальної системи. Показано, що у людей похилого віку із прискореним старінням дихання з опором видиху 10 мм вод. ст. приводить до незначного зменшення серцевого викиду та кровопостачання мозку, а дихання з опором видиху 15 мм вод. ст. спричиняє істотне зниження серцевого викиду та мозкового кровотоку в даного контингенту обстежених.

Ключові слова: опір на видиху, мозкове кровопостачання, прискорене старіння.

Influence of positive end expiratory pressure on cerebral hemodynamics in elderly people with accelerated aging

O.V. Korkushko, E.O. Asanov, I.A. Dyba

SUMMARY. This study has been undertaken to investigate cerebral blood flow reaction at breathing with positive end expiratory pressure in the elderly people with physiological (16 persons) and accelerated (20 persons) respiratory system aging. The elderly subjects having an accelerated respiratory system aging with positive end expiratory pressure 10 mm water column showed a slight decrease of the cardiac output and blood supply to the brain. However, breathing with positive end expiratory pressure of 15 mm water column caused a marked decrease of the cardiac output and cerebral blood flow in this group of subjects.

Key words: positive end expiratory pressure, cerebral blood flow, accelerated aging.

Адрес для переписки:

Олег Васильевич Коркушко
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»
04114 Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 577.152:57.017.3-014

Л.М. Гуніна

НДІ Національного університету фізичного виховання і спорту України, Київ

Взаємозв'язок агрегаційних властивостей еритроцитів, структурно-функціонального стану їхніх мембран і фізичної працездатності за оксидантного стресу в спортсменів

АНОТАЦІЯ

Вивчено вплив фізичних навантажень та притаманного їм оксидантного стресу на збільшення в'язкості крові, яке обумовлене змінами структурно-функціональних показників мембрани еритроцитів та підвищенням їхніх агрегаційних властивостей, що потребує обґрунтованої фармакологічної підтримки на етапах спортивної діяльності.

Ключові слова:

оксидантний стрес, агрегаційні властивості мембран еритроцитів, перекисне окиснення ліпідів, в'язкість крові, інтенсивні фізичні навантаження.

Одним з важливих чинників, що призводять до зниження скорочувальної функції міокарда під час інтенсивного фізичного навантаження в спортсменів, є підвищення в'язкості крові, яке найчастіше обумовлено збільшенням кількості еритроцитів за одночасного зменшення об'єму плазми крові [8]. Як компенсаційний механізм для нормального забезпечення тканин киснем у даному випадку виступає підвищення кисеньтранспортної здатності крові. Проте суттєве збільшення загальної маси еритроцитів призводить до настільки значного збільшення в'язкості крові, що це обмежує серцевий викид і супроводжується зниженням фізичної працездатності [9]. Тому на сьогодні у комплексній оцінці фізичної працездатності та під час побудови обґрунтованих фармакологічних схем підтримки спортивної діяльності все частіше увагу звертають на зміни реологічних властивостей крові, зокрема її в'язкості [7]. Характеристики саме мембранної поверхні еритроцитів, яка є важливим чинником змін агрегаційних властивостей останніх і зумовлює виникнення реологічних порушень [3], у цьому аспекті вивчають рідко.

Проте за інтенсивних фізичних навантажень порушення реології та мікроциркуляції, які обумовлені змінами функціональних властивостей мембран червоних клітин крові, набувають дуже важливого значення, оскільки значною мірою лімітують надходження кисню до працюючих м'язів [13, 15].

При оксидантному стресі, асоційованому з інтенсивними фізичними навантаженнями, підвищення в'язкості крові внаслідок порушення агрегаційних параметрів еритроцитів та їхнього злипання і подальшого складжування може бути пов'язане з тим, що між еритроцитами утворюються «містки» з молекул білків плазми крові, які осідають на плазматичних мембранах [10]. Такі еритроцитарні конгломерати не можуть вільно проходити мікросудинами, що обумовлює розвиток тканинної гіпоксії. Внаслідок цього порушення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові призводить до погіршення тканинного кровообігу та, відповідно, насичення працюючих м'язів спортсменів киснем, що обмежує фізичну працездатність [12].

Мета дослідження – вивчення впливу оксидантного стресу, притаманного інтенсивним фізичним навантаженням, на агрегаційні властивості еритроцитів у взаємозв'язку зі змінами біохімічних характеристик клітинних мембран та фізичної працездатності спортсменів.

Матеріали і методи дослідження

Порівняльні дослідження проведено у 36 чоловіків-спортсменів (середній вік – $20,5 \pm 3,4$ року) високої кваліфікації, які переважно тренуються в умовах активізації аеробного обміну (веслувальники на байдарках і каное). Контрольної групи не було.

Як тренувальне навантаження використовували проходження у човні веслувальниками дистанції 1500 м.

Двоетапні дослідження проводили у підготовчий період у стані спокою до тренувального навантаження (І етап) і через 10 хв після нього (ІІ етап). Субмаксимальну відносну аеробну потужність ($vPWC_{170}$) як показник фізичної працездатності спортсменів визначали із використанням велоергометричної двоступінчастої навантажувальної проби [1]. Частоту серцевих скорочень (ЧСС) вимірювали перед та безпосередньо після навантаження, оскільки через 10 хв після нього у кваліфікованих спортсменів цей показник повертається до вихідного рівня.

На тих самих етапах за змінами вмісту малонового діальдегіду (МДА) [8] та відновленого глутатіону (ВГЛ) [5] оцінювали прооксидантно-антиоксидантну рівновагу (ПАР) в мембранах еритроцитів; їхню сорбційну здатність (СЗЕ) визначали за методом [6], ступінь агрегації еритроцитів (САЕ) оцінювали із використанням бальної системи за методом [2]. На автоматичному гематологічному аналізаторі «Егма-210» (Японія) визначали кількість еритроцитів у крові (RBC), гематокрит (HCT) та середній об'єм еритроцитів (MCV – *mean corpuscular volume*).

Для порівняння функціональні властивості мембран еритроцитів і показники гематологічного гомеостазу, а також параметри фізичної працездатності ($vPWC_{170}$ та ЧСС) визначали у 12 здорових нетренованих осіб відповідного віку та статі.

Статистичну обробку отриманих даних з оцінкою достовірності згідно з критерієм Стюдента і багатофакторний кореляційний аналіз проводили із використанням прикладних пакетів програм Excel 97 та Statistica.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати досліджень показали, що під впливом регулярних занять спортом виникають зміни агрегаційних властивостей еритроцитарних мембран з подальшим зростанням цього показника після одноразового високоінтенсивного навантаження аеробної спрямованості, про що свідчить збільшення САЕ на 72,8% на ІІ етапі дослідження порівняно з даними на І етапі.

Систематичні тренувальні заняття призводять також до стійкого зростання гематокриту за рахунок збільшен-

ня кількості червоних клітин крові, які, до того ж, мають збільшений (відносно даних у нетренованих осіб) середній об'єм. Після одноразового інтенсивного фізичного навантаження переважно аеробної спрямованості організм спортсмена втрачає значну кількість рідини, що супроводжується подальшим збільшенням гематокриту на 25,5% порівняно з показником на І етапі. Водночас за оксидантного стресу із супутньою тканинною гіпоксією, що виникли внаслідок фізичного навантаження [8], на ІІ етапі спостерігають суттєве збільшення й відносної кількості еритроцитів зі значно зменшеним MCV (табл. 1).

Це явище здебільшого обумовлено змінами ліпід-білкової взаємодії з подальшим формуванням шорсткої мембрани, яка має малий ступінь здатності до деформації, що негативно позначається на просуванні еритроцитів мікросудинами [4]. Крім того, як відомо, еритроцити є однією з найважливіших ланок кисеньтранспортивальної здатності крові, й тому зменшення MCV корелює з її зниженням [14].

Регулярні заняття спортом супроводжуються підвищенням активності ПОЛ, зокрема у клітинних мембранах (на що вказує зростання в них вмісту МДА), та компенсаторною активацією ступеня антиоксидантного захисту з накопиченням ВГЛ, тобто порушенням ПАР. Відразу ж після інтенсивного навантаження (ІІ етап) відбувається подальше зрушення показників структурного стану мембран, яке характеризується значною активацією ПОЛ з підвищенням вмісту МДА та погіршенням антиоксидантного захисту зі зниженням рівня ВГЛ, тобто прогресують прояви оксидантного стресу. Таким чином, за оксидантного стресу під час фізичних навантажень у мембранах червоних клітин ПАР змінюється у бік переважання активності процесів ліпопероксидації. Це призводить до перебудови структури мембрани й, відповідно, змін її функціональних властивостей, що підтверджує зростання СЗЕ практично на чверть порівняно з показником на І етапі. Усі зміни структурно-функціонального стану мембран супроводжуються паралельним збільшенням агрегаційних властивостей еритроцитів (див. табл. 1). Це узгоджується з даними літератури щодо змін складу ліпідних компонентів мембрани еритроцитів,

Таблиця 1

Вплив інтенсивного фізичного навантаження на гематологічні показники, агрегаційні властивості та структурно-функціональний стан мембран еритроцитів ($M \pm m$)

Показник	Група обстежених		
	Здорові нетреновані особи (n=12)	Етап дослідження спортсменів (n=36)	
		I (до навантаження)	II (після навантаження)
RBC, $\cdot 10^{12}/л$	4,31 $\pm$ 0,19	4,98 $\pm$ 0,12	5,82 $\pm$ 0,17*
HCT, ум. од.	0,382 $\pm$ 0,018	0,423 $\pm$ 0,032	0,531 $\pm$ 0,021*. [#]
MCV, фл	78,7 $\pm$ 1,1	89,3 $\pm$ 2,9*	64,6 $\pm$ 5,3*. [#]
МДА, нмоль $\cdot 10^6$ ер.	3,67 $\pm$ 0,10	6,56 $\pm$ 0,38*	7,82 $\pm$ 0,513*. [#]
ВГЛ, 10^{-12} ммоль $\cdot$ ер. ⁻¹	1,83 $\pm$ 0,11	3,39 $\pm$ 0,08*	1,66 $\pm$ 0,09 [#]
СЗЕ, %	21,6 $\pm$ 1,4	27,5 $\pm$ 2,0*	34,6 $\pm$ 1,8 [#]
САЕ, бал	9,2 $\pm$ 0,4	12,5 $\pm$ 1,8*	21,6 $\pm$ 1,5 [#]

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з даними у здорових нетренованих осіб; [#] – $p < 0,05$ – порівняно з даними у спортсменів на І етапі.

її функціонального стану та реологічних властивостей як чинників, що впливають на вміст внутрішньоклітинного гемоглобіну та транспорт кисню [11].

Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать: що вищий ступінь порушення ПАБ в еритроцитарних мембранах та їхніх функціональних характеристик, то значніше змінюються агрегаційні властивості червоних клітин: r_1 між МДА та САЕ $=+0,71$, r_2 між ВГЛ та САЕ $=-0,69$, між СЗЕ та САЕ $r_3=+0,75$; в усіх випадках $p<0,05$ (рисунок).

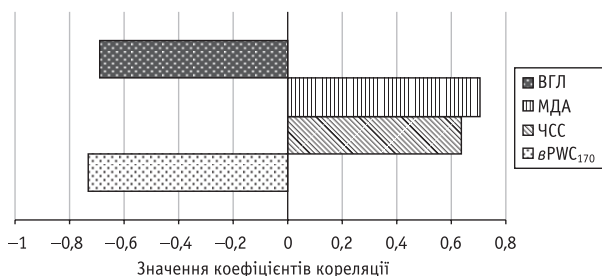


Рисунок. Результати багатфакторного аналізу кореляційних зв'язків між САЕ та показниками ПАБ в мембранах еритроцитів, їхнім функціональним станом і фізичною працездатністю спортсменів

З огляду на те, що двома головними чинниками, які визначають реологічні властивості еритроцитів, є їхні агрегаційні характеристики та здатність до деформації [4, 12, 13], комплексне вивчення ступеня вираженості змін реологічних властивостей крові разом із дослідженням характеристик поверхневої структури еритроцитів є, з нашої точки зору, доцільним для подальшого обґрунтування фармакологічної корекції гемостатичних змін, що відбуваються у спортсменів.

Водночас зі змінами агрегаційних характеристик мембран еритроцитів одноразове інтенсивне фізичне навантаження призводить до тимчасових порушень адаптаційних можливостей у спортсменів, про що опосередковано свідчать зміни ЧСС та одного з адекватних показників загальної фізичної працездатності під час аеробної роботи – $vPWC_{170}$.

Слід зазначити, що в спортсменів на I етапі порівняно з даними у здорових нетренированих осіб ЧСС є достовірно нижчою, а $vPWC_{170}$ – суттєво вищою (табл. 2). Після тренувального навантаження високої інтенсивності (II етап) ЧСС суттєво підвищується, а показник $vPWC_{170}$ у спортсменів знижується практично до рівня у нетренированих осіб.

Результати проведеного кореляційного аналізу свідчать (див. рисунок), що показник САЕ позитивно корелює з ЧСС ($r_4=+0,64$) та негативно – із параметром фі-

зичної працездатності у спортсменів $vPWC_{170}$ ($r_5=-0,73$; $p<0,05$ в обох випадках).

Ці дані узгоджуються з окремими відомостями літератури про негативний вплив підвищення в'язкості крові на параметри фізичної працездатності спортсменів за інтенсивних фізичних навантажень та опосередкований ними оксидантний стрес [1, 9, 13, 15]. Проте наша робота відзначається комплексністю дослідження параметрів, що характеризують структурно-функціональний стан мембран червоних клітин, у співставленні з показниками працездатності під час навантаження переважно аеробного характеру, коли здатність еритроцитів до збільшення переносу кисню є дуже важливою.

Висновки

1. Регулярні фізичні навантаження із притаманним їм оксидантним стресом супроводжуються активацією ПОЛ та компенсаторним зростанням антиоксидантного захисту, зокрема, в мембранах еритроцитів, зі змінами їхніх агрегаційних властивостей порівняно з таким у здорових нетренированих осіб.

2. Через прогресування змін ПАР після інтенсивного фізичного навантаження аеробної спрямованості спостерігається подальше суттєве зростання агрегаційних властивостей мембран еритроцитів. Це асоціюється зі структурною перебудовою їхньої клітинної поверхні, яка є важливим опосередкованим чинником збільшення в'язкості крові, гальмування швидкості кровообігу, зменшення постачання кисню до працюючих м'язів спортсменів та відповідного зниження їхньої фізичної працездатності.

3. Встановлені факти є підґрунтям для корекції схем фармакологічної підтримки спортивної діяльності з обов'язковим включенням до їхнього складу антиоксидантів, мембранопротекторів та антиагрегантів. Останні до цього часу практично не застосовували у складі схем фармакологічної підтримки спортивної діяльності.

Перспективи подальших досліджень. Встановлення конформаційних змін мембран еритроцитів та їхніх функціональних властивостей за оксидантного стресу під час інтенсивних фізичних навантажень, по-перше, відображає стан загального пулу клітинних мембран організму за таких умов, а по-друге, дає можливість для визначення тонких механізмів функціональних порушень, пов'язаних зі змінами еритроцитарних мембран, зокрема, виникнення тимчасової спортивної анемії, яка є одним з найважливіших чинників, що обмежують фізичну працездатність спортсменів. Усе це відкриває нові перспективи для біохімічно обґрунтованої індивідуальної фармакологічної корекції метаболічних порушень під час регулярних фізич-

Таблиця 2

Характеристика параметрів фізичної працездатності на етапах дослідження ($M \pm m$)

Показник	Група обстежених		
	Здорові нетренировані особи (n=12)	Етап дослідження спортсменів (n=36)	
		I (до навантаження)	II (після навантаження)
ЧСС у стані спокою, $хв^{-1}$	73,6 $\pm$ 3,4	58,3 $\pm$ 2,8*	145,7 $\pm$ 9,6*#
$vPWC_{170}$, $Вт \cdot кг^{-1}$	14,44 $\pm$ 0,19	20,35 $\pm$ 0,21*	15,32 $\pm$ 1,12*

Примітки: * – статистично достовірно порівняно з даними у нетренированих осіб ($p<0,05$), # – порівняно з даними на I етапі.

них навантажень з метою покращання спортивних досягнень.

Список літератури

1. Аулик И.В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте / И.В. Аулик. – М.: ФиС, 1990. – 192 с.
2. Ашкинази И.Я. Количественная визуальная оценка агрегации эритроцитов / И.Я. Ашкинази. Клинические и экспериментальные аспекты агрегатного состояния крови / Под ред. С.А. Георгиевой. – Саратов, 1984. – С. 74–79.
3. Банкова В.В. Способ оценки патологических изменений плазматической мембраны у детей при различных заболеваниях / В.В. Банкова, Н.Ф. Прищепова, О.И. Авратинский // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1987. – № 3. – С. 78–81.
4. Гунина Л.М. Вплив Ритмокору на показники витри-валості та структурно-функціонального стану мембран еритроцитів при інтенсивному фізичному навантаженні / Л.М. Гунина, С.А. Олійник, І.М. Башкін // Фізіол. журн. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 69–73.
5. Зайцев В.Г. Уровень гипергликемии у больных сахарным диабетом / В.Г. Зайцев, В.И. Закревский, А.И. Давыдов // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 11. – С. 32–33.
6. Сорбционная активность эритроцитов у больных с острыми отравлениями / Е.А. Лужников, Е.Д. Сыромятников, С.И. Петров, П.П. Голиков // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 11. – С. 37–38.
7. Effect of antioxidant vitamin treatment on the time course of hematological and hemorheological alterations after an exhausting exercise episode in human subjects / U.K. Senturk, O. Yalcin, F. Gunduz [et al.] // J. Appl. Physiol. – 2005. – Vol. 98. – P. 1272–1279.
8. Finaud J. Oxidative Stress: Relationship with Exercise and Training / J. Finaud // Sports Medicine. – 2006. – Vol. 36, Iss. 4. – P. 327–358.
9. Gore C.J. VO₂ max and haemoglobin mass of trained athletes during high intensity training / C.J. Gore // Int. J. Sports Med. – 2007. – Vol. 18. – P. 477–482.
10. Kemppainen B.W. Bioelastic membranes for topical application of a thromboxane synthetase inhibitor for protection of skin from pressure injury: a preliminary study / B.W. Kemppainen, D.W. Urry, S.F. Swaim // Wound Repair Regen. – 2004. – Vol. 12, № 4. – P. 453–460.
11. Knez W.L. Oxidative stress in half and full Ironman triathletes / W.L. Knez, D.G. Jenkins, J.S. Coombes // Med. Sci Sports Exerc. – 2007. – Vol. 39, № 2. – P. 283–288.
12. Red blood cell deformability in patients with claudication after pain-free treadmill training / P. Mika, K. Spodaryk, A. Cencora, A. Mika // Clin. J. Sport Med. – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 335–340.
13. Relationships between hemorheology, erythrocyte metabolism, and von willebrand factor in athletes and patients with peripheral arterial disease / I.A. Osetrov, A.D. Vikulov, A.A. Baranov [et al.] // Human Physiology. – 2006. – Vol. 32, № 6. – P. 701–706.
14. Shiga T. Erythrocyte rheology / T. Shiga, N. Maeda, K. Kon // Circulation. – 2004. – N 7. – P. 456–464.
15. Suhr F. Intensive exercise induces changes of endothelial nitric oxide synthase pattern in human erythrocytes / F. Suhr, A. Smitt, R. Posevenger // Nitric Oxide. – 2009. – Vol. 20, Iss. 2. – P. 95–103.

Взаимосвязь агрегационных свойств эритроцитов, структурно-функционального состояния их мембран и физической работоспособности при оксидантном стрессе у спортсменов

Л.М. Гунина

РЕЗЮМЕ. Изучено влияние физических нагрузок и собственного им оксидантного стресса на увеличение вязкости крови, обусловленное изменениями структурно-функциональных свойств мембраны эритроцитов и повышением их агрегационных характеристик, что требует обоснованной фармакологической поддержки на этапах спортивной деятельности.

Ключевые слова: оксидантный стресс, агрегационные свойства мембран эритроцитов, перекисное окисление липидов, вязкость крови, интенсивные физические нагрузки.

Relationships between aggregate properties of the erythrocytes, structural-functional status of their membranes and physical capacity at oxidative stress in sportsmen

L.M. Gunina

SUMMARY. This work has been done to study influences of intensive trainings and oxidant stress on the blood viscosity rise, being conditioned by changes in the structural-functional status of erythrocyte membrane and by increase of their aggregate properties. The need for pharmacological support at these stages of sport activity under oxidative stress has been stressed.

Key words: oxidative stress, aggregate properties of erythrocyte membrane, lipid peroxidation, blood viscosity, intensive trainings.

Адреса для листування:

Лариса Михайлівна Гунина

e-mail: gunina-sport@yandex.ru

УДК 612.323:612.67

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко, О.Н. Гриб, А.С. Багрий*Государственное учреждение «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева АМН Украины», Киев
Киевская городская клиническая больница № 8*

Возрастные особенности микроциркуляции слизистой оболочки желудка при старении

АННОТАЦИЯ

Большое значение для понимания процессов старения имеет изучение возрастных изменений микроциркуляции. Во многих работах показано, что с возрастом уменьшается уровень капиллярного кровотока и кислородного обеспечения тканей, что ведет к уменьшению функциональных резервов. Как показано нами ранее, при старении уменьшаются функциональные резервы слизистой оболочки желудка (СОЖ), что может быть следствием снижения уровня кровотока в ней. С целью изучения возрастных особенностей микроциркуляции СОЖ и ее связи с кислотопродукцией были обследованы люди молодого, среднего и пожилого возраста с использованием лазерной доплеровской флоуметрии и компьютерной рН-метрии. Показано, что с возрастом происходит снижение микроциркуляции СОЖ, которое отличается в разных отделах желудка. Наиболее заметно снижение кровотока в теле желудка (по большой кривизне, передней и задней стенке, т.е. в зоне наибольшей продукции НСІ), а в антральном отделе возрастные изменения менее выражены. Обнаружена выраженная корреляционная зависимость между желудочным кровотоком и кислотопродукцией.

Ключевые слова:

физиологическое старение, слизистая оболочка желудка, микроциркуляция, кислотопродукция.

Как известно, слизистая оболочка желудка (СОЖ) по своей структуре и, соответственно, функции на протяжении от кардиального отдела до пилоруса неоднородна. Это касается как макроскопической картины слизистой оболочки, так и состава клеточных элементов желудочных желез, строения слизистой и подслизистого слоя, характера расположения и количества сосудов и т.д. [1]. Имеются также и различия кровотока в разных отделах желудка, связанные с особенностями строения сосудистой сети, а также особенностями регуляции и перераспределения кровотока в зависимости от функционального состояния СОЖ [1]. Так, функционально более активные отделы имеют более интенсивное кровообращение [4]. Например, стимуляция желудочной секреции сопряжена с интенсификацией кровотока в секреторной области, и, наоборот, блокирование желудочной кислотопродукции приводит к снижению интенсивности кровотока [20, 22–25]. Это еще раз подчеркивает связь желудочного кровотока с его секреторной активностью, которая является энергозависимым процессом и нуждается в постоянной доставке кислорода.

Состояние микроциркуляции в СОЖ зависит от многих факторов: морфологических (количество капилля-

ров, артериовенозных шунтов, степень склероза магистральных сосудов) и функциональных (общая гемодинамика, количество функционирующих шунтов, эндотелиальная функция), кроме того, важное значение имеют курение, наличие в анамнезе заболеваний пищеварительного тракта или других органов, эмоциональное состояние и многое другое [19, 20]. Поэтому при изучении физиологии желудочного кровотока следует тщательно подходить к подбору изучаемых групп, а также условий проведения исследования.

Большое значение имеет и метод, с помощью которого изучается микроциркуляция. За длительный период изучения желудочного кровотока было предложено множество методик – начиная от визуального описания микроскопии капилляров до все более точных и менее инвазивных методик. Начиная с 80-х годов XX в. для изучения желудочного кровотока стали использовать метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), который дает возможность оценить не только изменения кровотока, но и получить точные цифры уровня кровотока в пересчете на объем ткани. Метод ЛДФ не нуждается во введении в организм пациента химических или радиоактивных веществ, контроль расположения датчика

производится визуально во время ФЭГДС, а не с помощью рентгеноскопии (как при реогастрографии). Еще одним важным преимуществом ЛДФ является то, что лазерный луч проникает в ткани на глубину до 1 мм, а так как толщина СОЖ составляет около 600–700 мкм, то фактически определяется кровоток собственно слизистой оболочки, а не подлежащих тканей, что позволяет изучать изменения микроциркуляции в зависимости от функционального состояния СОЖ.

Большое влияние на микроциркуляцию имеет процесс старения организма. Ранее мы изучали состояние микроциркуляторного русла и состояние кровоснабжения легких, почек, кожи, мышечной ткани и бульбарной конъюнктивы [2, 3, 5–12, 15, 16]. Было показано, что у людей пожилого возраста в бульбарной конъюнктиве наблюдается увеличение соотношения диаметров артериол и венул за счет уменьшения диаметра артериол и выраженной дилатации венул, усиление неравномерности калибра сосудов и их извитости (особенно венул), развитие микроаневризм, сосудистых клубочков, сетчатой структуры сосудистого рисунка, артериоловеноулярных анастомозов, замедляется кровоток и развивается сладж-феномен, что является основой для нарушения доставки кислорода тканям [8, 10]. В коже было обнаружено уменьшение количества функционирующих капилляров, увеличение расстояния между капиллярными петлями [3, 7–10, 16]. Микроскопия капилляров кожи показала, что с возрастом происходит утолщение стенки капилляров, что в свою очередь ухудшает транкапиллярный обмен [16]. Также было обнаружено значительное снижение почечного кровообращения при старении, что связано с уменьшением микроваскуляризации [7, 8, 10]. Исследуя мышечный кровоток методом локального клиренса ^{133}Xe , мы обнаружили его снижение с возрастом, что приводит к циркуляторной гипоксии и в большой степени определяет возрастное снижение функциональных возможностей [6].

Большое значение в нарушении микроциркуляции при старении имеют изменения реологических свойств крови. С возрастом повышается концентрация фибриногена, холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, повышается коэффициент атерогенности, снижается концентрация липопротеидов высокой плотности, повышается частота спонтанной агрегации тромбоцитов, уменьшается время начала и увеличивается скорость и интенсивность адреналин- и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышается адгезивность тромбоцитов, нарушается процесс дезагрегации кровяных пластинок, все эти изменения в конечном счете приводят к повышению вязкости крови [3].

С учетом большой роли симпатoadреналовой системы в регуляции микроциркуляции и возрастзависимое снижение потенциала систем поддержания внутрисосудистого гомеостаза мы изучали влияние малых доз адреналина на состояние микроциркуляции. Выявлено, что при старении происходит повышение чувствительности кожных капилляров к адреналину, сокращение латентного периода реакции и ее пролонгирование. Также обнаруже-

но повышение чувствительности тромбоцитов к катехоламинам [2].

При исследовании морфологических изменений эндотелия микрососудов обнаружены гетерохромность ядра, обеднение рибосомами мембран гранулярного эндоплазматического ретикулума, набухание митохондрий, разрушение отдельных органелл, увеличение числа лизосом [9].

Таким образом, исходя из того, что изменение состояния микроциркуляции при старении носит универсальный характер, можно предположить, что и кровоток в СОЖ с возрастом изменяется. Ранее мы изучали структурные особенности микроциркуляторного русла СОЖ. Установлено, что у практически здоровых людей при старении наблюдается сужение просвета сосудов, формирование малососудистых зон, усиливается внутрисосудистая агрегация эритроцитов, повышается проницаемость капилляров, замедляется скорость кровотока [11]. Однако этот аспект проблемы остается недостаточно изученным. Существует несколько работ, в которых показано, что с возрастом снижается желудочный кровоток [18, 21]. Однако остается непонятным, как изменяется кровоток в разных отделах желудка. Известны работы, посвященные анализу связи желудочной секреции и кровотока при стимуляции желудочной секреции гистамином или пентагастрином [20, 22–25]. Показано, что повышение кислотности на поверхности СОЖ стимулирует кровообращение в ней. Однако отсутствуют работы, которые отражают связь кровотока в СОЖ (в различных его отделах) с кислотопродукцией в базальных условиях, с суточными колебаниями интрагастрального pH, а также не исследован возрастной аспект данной проблемы. Поэтому целью нашей работы было изучить возрастные особенности желудочного кровотока при старении, а также его связь с кислотопродукцией.

Материалы и методы исследования

Обследованы 15 практически здоровых людей различного возраста (5 человек в возрасте 20–39 лет, 5 человек – 40–59 лет и 5 человек – 60–80 лет). Их отбор проводился путем тщательного клинико-инструментального обследования, которое, кроме сбора анамнеза и физикального обследования, включало эндоскопию желудка и двенадцатиперстной кишки, гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка, УЗИ органов пищеварительного тракта, ЭКГ.

Практически здоровыми считали молодых и пожилых людей без явлений атрофического гастрита и при отсутствии любых клинических признаков патологии гастродуоденальной зоны и пищеварительного тракта в целом. Обследованные не имели сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной системы, патологии почек и эндокринных желез, которые могли бы повлиять на состояние пищеварительного тракта, в частности, на интрагастральный pH и микроциркуляцию в СОЖ.

Исследования проводили в клинике Института геронтологии АМН Украины. Программа и протокол исследования одобрены локальным этическим комитетом

Института геронтологии АМН Украины (протокол № 1 от 19.01.2010 г.). Все обследованные предварительно получили детальную информацию о цели, характере и особенностях исследования, после ознакомления с которой они добровольно подписали форму информированного согласия на участие в нем.

Программа исследования включала фиброгастродуоденоскопию с биопсией и определением уровня кровотока в различных отделах желудка, гистологическое исследование биоптатов СОЖ (тела и антрального отдела) и интрагастральный рН-мониторинг.

Все обследованные предварительно прошли адаптацию к режиму питания в клинике на протяжении недели: завтрак в 9.00, обед в 14.00, ужин в 18.00. Состав пищи был стандартизирован и соответствовал диете № 15 по Певзнеру. В день исследования не разрешался дополнительный прием пищи и жидкости. Каждый пациент вел дневник, в котором фиксировал время приема пищи и сна.

Методы. Фиброгастродуоденоскопию проводили при помощи фиброскопа Olympus GIF тип Q40 (Япония). Визуально оценивали состояние СОЖ и двенадцатиперстной кишки, наличие гастроэзофагеальных и дуоденогастральных рефлюксов. Одновременно при помощи зонда проводили забор материала для биопсии в области тела (по большой кривизне) и в антральном отделе желудка (на 2–3 см выше привратника по большой кривизне) в тех же точках, где измеряли уровень кровотока. Уровень кровотока определяли методом ЛДФ аппаратом BLF 21 D производства «Transonic systems» (США) с использованием зонда типа Е (для эндоскопического исследования) того же производства.

Как известно, в желудке выделяют две основные функциональные зоны, которым принадлежит разная роль в процессе желудочного пищеварения. В теле желудка расположено наибольшее количество кислото- и ферментопroduцирующих элементов. Поэтому для изучения кровотока была избрана большая кривизна в теле желудка, а также передняя и задняя стенки ближе к большой кривизне. В антральном отделе желудка нет париетальных клеток, но увеличивается число слизеобразующих клеток, а также множество эндокринных клеток APUD системы (amine precursor uptake and decarboxylation cells – диффузная эндокринная система, объединяющая клетки, имеющие практически во всех органах и обладающие универсальным свойством поглощать предшественники аминов, декарбоксилировать их и синтезировать амины для построения регуляторных пептидов). Кроме того, здесь секретируется один из важных пищеварительных ферментов гастрин – протеолитический энзим, оптимум рН для которого от 3 до 5, соответственно активность пепсина при таком рН резко снижается) [14]. Поэтому мы также изучали уровень кровотока в антральном отделе.

Биоптаты для светоптического исследования фиксировались в 10% водном растворе формальдегида с последующим проведением дегидратации в спиртах повышающейся концентрации. Заливку проводили парафи-

ном. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином.

Интрагастральный рН-мониторинг проводили при помощи компьютерной системы для регистрации внутриполостного рН («Оримет», Винница). Составными частями системы являются: ацидогастрограф «АГ-1Д-01», рН-микрозонд, программа обработки полученных результатов. Использовали микрозонды ПЭ-рН-2 диаметром 2 мм с дистально расположенным металлоксидным датчиком рН из вольфрама. Для сравнения использовали внешний хлорсеребряный электрод. Перед каждым исследованием микрозонд калибровали при температуре 37 °С по стандартным растворам со значениями рН 1,68 и 6,86 (ГОСТ 8.135-74). Датчик рН для проведения суточной регистрации устанавливали в зоне максимальной кислотности, т.е. минимальных значений рН, на уровне переходной зоны между телом и антральным отделом желудка, что соответствует глубине введения зонда (от резцов) 55–57 см. Положение зонда фиксировали пластырем к щеке обследуемого. Запись показателей интрагастрального рН проводили в автоматическом режиме с интервалом 8 с на протяжении 24 ч.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные нами результаты показали различный уровень кровотока в разных отделах желудка, а также то, что с возрастом происходит его снижение. Как видно из таблицы, возрастное снижение желудочного кровотока при физиологическом старении происходит в разных отделах желудка с различной скоростью. Так, возрастное снижение кровотока в секреторной зоне (теле желудка) более значительно, чем в антральном отделе (рис. 1). Если у молодых людей наблюдается самый высокий уровень кровоснабжения в теле желудка с постепенным его снижением в направлении к антральному отделу, то после 60 лет этот показатель одинаков в обоих отделах (см. рис. 1, таблицу). К тому же, кровоток на передней и задней стенке в теле желудка снижается быстрее, чем на большой кривизне (достоверные различия показателя объемного кровотока в возрастной группе 40–59 лет по сравнению с группой 20–39 лет), а кровоток на большой кривизне достоверно снижается только после 60 лет. Это можно

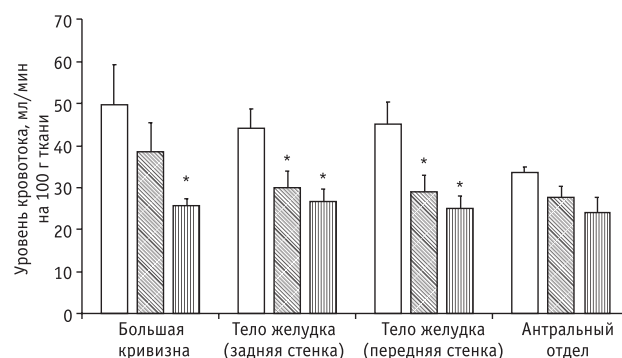


Рис. 1. Уровень кровотока в различных отделах СОЖ у здоровых людей молодого – 20–39 лет (белые столбики), среднего – 40–59 лет (косая штриховка) и пожилого возраста – 60–80 лет (вертикальная штриховка).

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой молодых людей.

объяснить тем, что магистральные сосуды желудка расходятся по большой кривизне и от нее на переднюю и заднюю стенку. Возрастное уменьшение количества мелких сосудов в первую очередь происходит в слизистой оболочке передней и задней стенок. Нами обнаружено, что уровень кровотока в теле желудка и возраст имеют высокую корреляционную зависимость ($r=-0,72$; $p<0,05$), а с антральным отделом такая зависимость отсутствует. Все это свидетельствует о том, что именно кровоснабжение секреторной зоны желудка наиболее возрастзависимо в отличие от остальных зон, в которых при физиологическом старении кровотока снижается меньше.

Показатели кровотока в слизистой оболочке различных отделов гастродуоденальной зоны у практически здоровых людей различного возраста (мл/мин на 100 г ткани)

Точка измерения	Возрастная группа		
	20–39 лет (n=5)	40–59 лет (n=5)	60–80 лет (n=5)
Большая кривизна в теле желудка	49,7±9,4	38,5±6,9	25,6±1,9*
Тело желудка (передняя стенка)	45,1±5,2	28,9±4,1*	25,2±2,8*
Тело желудка (задняя стенка)	44,1±4,5	30,1±3,8*	26,7±3,1*
Антральный отдел	33,5±1,4	27,5±2,9	24,1±3,7*

Примечание: * – $p<0,05$ по сравнению с группой здоровых 20–39 лет.

Поскольку связь желудочного кровотока и кислотопродукции не вызывает сомнений и показана в работах многих авторов [20, 22–25], а также в наших ранних исследованиях [15], то возникает необходимость сопоставления уровня желудочного кровотока и интрагастрального pH. При регистрации интрагастрального pH на протяжении суток обнаружено, что с возрастом у практически здоровых людей повышается уровень среднесуточного, среднедневного и средненочного интрагастрального pH (что соответствует снижению кислотопродукции), а также увеличивается амплитуда pH (рис. 2), что свидетельствует о снижении функциональных резервов СОЖ [13]. Сопоставив показатели желудочной кислотности с уровнем желудочного кровотока, определена сильная корреляционная связь кислотопродукции и кровоснабжения большой кривизны тела желудка ($r=0,84$; $p<0,05$). Это подтверждает взаимосвязь секреторной деятельности СОЖ и кровотока. Снижение кровоснабжения СОЖ приводит к снижению доставки кислорода и соответственно снижению энергообразования в клетках, что может быть одной из причин снижения продукции HCl. Вместе с тем ионы водорода являются стимуляторами кровотока в СОЖ (посредством активации NO-синтазы и вазодилатации) [24], и при снижении их концентрации (повышении pH) может происходить снижение кровотока вследствие редукции данного стимулирующего фактора.

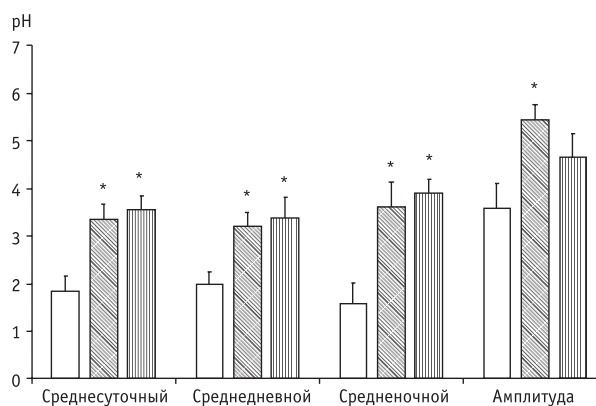


Рис. 2. Показатели интрагастрального pH у здоровых людей молодого – 20–39 лет (белые столбики), среднего – 40–59 лет (косая штриховка) и пожилого возраста – 60–80 лет (вертикальная штриховка). **Примечание:** * – $p<0,05$ по сравнению с группой молодых людей.

Таким образом, старение сопровождается изменением микроциркуляции как универсальным процессом, который затрагивает все органы и ткани. Возрастные изменения микроциркуляторного русла сопровождаются нарушением трофики тканей, развитием дистрофических процессов в них и впоследствии возрастной перестройкой тканей. Не исключение и микроциркуляция СОЖ, которая снижается при старении и является одной из причин снижения ее функциональных резервов.

Выводы

1. С возрастом происходит снижение кровотока слизистой оболочки желудка на микроциркуляторном уровне.
2. Снижение кровотока в различных отделах слизистой оболочки желудка с возрастом происходит неравномерно. Наиболее выражено оно в теле желудка – большой кривизне, передней и задней стенке (в зоне наибольшей продукции HCl). Кровоток в антральном отделе с возрастом изменяется в меньшей степени.
3. У здоровых людей отмечена выраженная корреляционная зависимость между состоянием кровотока и кислотопродукцией желудка.

Список литературы

1. Быков В.Л. Частная гистология человека / В.Л. Быков. – СПб.: СОТИС, 1999. – 301 с.
2. Влияние адреналина на кожную микроциркуляцию и реологические свойства крови у людей разного возраста / К.Г. Саркисов, О.В. Коркушко, Г.В. Дужак, В.Ю. Лишневецкая // Матеріали Української наукової конференції з міжнародною участю «Мікроциркуляція та її вікові зміни», 19–21 травня 1999 р., Київ / Велес. – К., 1999. – С. 110–112.
3. Возрастные изменения микроциркуляции и гемореологии у человека / О.В. Коркушко, Д.Ф. Чеботарев, К.Г. Саркисов и др. // Матеріали Української наукової конференції з міжнародною участю «Мікроциркуляція та її вікові зміни», 19–21 травня 1999 р., Київ / Велес. – К., 1999. – С. 59–61.
4. Ковальчук Л.А. Регионарный кровоток желудка и двенадцатиперстной кишки в хирургии язвенной

- болезни: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.01.03 / Л.А. Ковальчук; Харьков, Харківський медичний інститут. – Х., 1986. – 39 с.
5. Коркушко О.В. Возрастные изменения дыхательной системы при старении и их роль в развитии бронхолегочной патологии / О.В. Коркушко, Д.Ф. Чеботарев, Н.Д. Чеботарев // Український пульмонологічний журнал. – 2005. – № 3 (додаток) – С. 35–41.
 6. Коркушко, О.В. Мышечный кровоток при старении человека / О.В. Коркушко, К.Г. Саркисов, В.Э. Фрайфельд // Матеріали Української наукової конференції з міжнародною участю «Мікроциркуляція та її вікові зміни», 19–21 травня 1999 р., Київ / Велес. – К., 1999. – С. 61.
 7. Коркушко О.В. Роль возрастных изменений микроциркуляции в развитии гипоксии при старении человека / О.В. Коркушко, К.Г. Саркисов // Матеріали Української наукової конференції з міжнародною участю «Мікроциркуляція та її вікові зміни», 19–21 травня 1999 р., Київ / Велес. – К., 1999. – С. 58–59.
 8. Микроциркуляция и возраст / Д.Ф. Чеботарев, О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская и др. // Матеріали II міжнародної наукової конференції «Мікроциркуляція та її вікові зміни», 22–24 травня 2002 р., Київ / ІПЦ «Алкон». – К., 2002. – С. 153–164.
 9. Морфофункциональное состояние эндотелия сосудов у здоровых людей пожилого возраста / О.В. Коркушко, А.С. Ступина, К.Г. Саркисов, В.Ю. Лишневская // Матеріали II міжнародної наукової конференції «Мікроциркуляція та її вікові зміни», 22–24 травня 2002 р., Київ / ІВЦ «Алкон». – К., 2002. – С. 165.
 10. Особливості розвитку гіпоксії у людей літнього віку / О.В. Коркушко, В.Ю. Лішневська, В.П. Чижова та ін. // Фізіологічний журнал. – 2003. – Т.49, № 3. – С. 50–57.
 11. Структурные особенности микроциркуляторных нарушений при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у больных разных возрастных групп / О.В. Коркушко, А.С. Ступина, Т.Ю. Квитницкая-Рыжова, Л.И. Коваленко // Матеріали II міжнародної наукової конференції «Мікроциркуляція та її вікові зміни», 22–24 травня 2002 р., Київ / ІПЦ «Алкон». – К., 2002. – С. 165–167.
 12. Функціональний стан шлункових залоз у здорових людей літнього віку за результатами дослідження базальної та стимульованої пентагастрином шлункової секреції / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, С.С. Наскалова та ін. // Сучасна гастроентерологія. – 2008, – Т. 41, № 3. – С. 14–20.
 13. Пат. 41179 України, МПК (2009) A61B10/00. Спосіб оцінки функціональних резервів кислотоутворюючої функції шлунка у людей літнього віку: В.Б. Шатило, С.С. Наскалова, М.С. Романенко, І.А. Антонюк-Щеглова; Заявл. 04.12.2008; Опубл. 12.05.2009; Бюл. № 9.
 14. Руководство по физиологии: Физиология пищеварения / под редакцией В.Н. Черниговского. – Л. : Наука, 1974. – 762 с.
 15. Саркисов К.Г. Лазерная доплеровская флоуметрия как метод оценки состояния кровотока в микрососудах / К.Г. Саркисов, Г.В. Дужак // Матеріали Української наукової конференції з міжнародною участю «Мікроциркуляція та її вікові зміни», 19–21 травня 1999 р., Київ / Велес. – К., 1999. – С. 109–110.
 16. Саркисов К.Г. Структура кожных капилляров при старении человека / К.Г. Саркисов, А.С. Ступина, О.В. Коркушко // Матеріали Української наукової конференції з міжнародною участю «Мікроциркуляція та її вікові зміни», 19–21 травня 1999 р., Київ / Велес. – К., 1999. – С. 108–109.
 17. Якименко Д.М. Особенности адренергической регуляции деятельности желудка у людей пожилого возраста / Д.М. Якименко, В.Я. Пищель. В кн. IV Всесоюзный съезд геронтологов и гериатров. Тезисы и рефераты докладов, 14–17 сентября 1982 г., Кишинев. – Киев, 1982. – С. 449.
 18. Aging gastropathy-novel mechanisms: hypoxia, up-regulation of multifunctional phosphatase PTEN, and proapoptotic factors / A. Tarnawski, R. Pai, X. Deng et al. // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133, № 6. – P. 1938–1947.
 19. Gastric mucosal blood flow after smoking in healthy human beings assessed by laser Doppler flowmetry / T. Iwao, A. Toyonaga, M. Ikegami et al. // Gastrointest Endosc. – 1993. – Vol. 39, № 3. – P. 400–403.
 20. Gastric mucosal blood flow response to stimulation and inhibition of gastric acid secretion / J.M. Pique, F.W. Leung, H.W. Tan // Gastroenterology. – 1988. – Vol. 95, № 3. – P. 642–650.
 21. Guslandi M. Gastric mucosal defenses in the elderly / M. Guslandi, A. Pellegrini, M. Sorghi // Gerontology. – 1999. – Vol. 45, № 4. – P. 206–208.
 22. Holm-Rutili L. Pentagastrin and gastric mucosal blood flow / L. Holm-Rutili, T. Berglin // Am. J. Physiol. – 1986. – Vol. 250, № 5. – P. 575–580.
 23. Kato S. Pathways mediating pentagastrin-induced mucosal blood flow response in rat stomachs / S. Kato, S. Okabe, K. Takeuchi // Dig Dis Sci. – 1996. – Vol. 41, № 3. – P. 485–491.
 24. Mechanism of gastric hyperemic response during acid secretion in rats: relation to nitric oxide, prostaglandins, and sensory neurons / S. Kato, Y. Abe, M. Konishi et al. // J. Clin. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 25. – P. 48–55.
 25. Varró V. Interrelation between gastric blood flow and HCl secretion in dogs. The basal condition and influence of secretory stimulants and vasoactive substances / V. Varró, Z. Döbrönte, I. Sági // Acta Med Acad Sci Hung. – 1978. – Vol. 35, № 1. – P. 1–20.

Вікові особливості мікроциркуляції слизової оболонки шлунка при старінні

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, Ю.В. Гавалко, О.М. Гриб, О.С. Багрій

РЕЗЮМЕ. Велике значення для розуміння процесів старіння має вивчення вікових змін мікроциркуляції. В багатьох роботах показано, що з віком знижується рівень капілярного кровотоку і кисневого забезпечення тканин, що призводить до зменшення функціональних резервів. Як показано нами раніше, при старінні зменшуються функціональні резерви слизової оболонки шлунка (СОШ), що може бути наслідком зниження рівня кровотоку в ній. З метою вивчення вікових особливостей мікроциркуляції СОШ та її зв'язку з кислотопродукцією було обстежено людей молодого, середнього та похилого віку з використанням лазерної доплерівської флоуметрії та комп'ютерної рН-метрії. Показано, що з віком відбувається зниження мікроциркуляції СОШ, яке відрізняється в різних його відділах. Найпомітнішим є зниження кровотоку в тілі шлунка (по великій кривизні, передній і задній стінці – тобто в зоні найбільшої продукції HCl), а в антральному відділі вікові зміни менш виражені. Встановлено високу корелятивну залежність між шлунковим кровотоком та кислотопродукцією.

Ключові слова: фізіологічне старіння, слизова оболонка шлунка, мікроциркуляція, кислотопродукція.

Gastric mucosa microcirculation in aging

O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, Yu.V. Gavalko, O.M. Grib, O.S. Bagriy

SUMMARY. Study into age-related changes of microcirculation has a great importance for our understanding of aging processes. Many studies have revealed decreases with age in the level of capillary blood flow and tissue oxygen supply resulting in reduced functional reserves. In our earlier works we found that aging was accompanied with reduction of gastric mucosa (GM) functional reserves that may be resultant from lesser blood flow in it. To study age peculiarities of GM microcirculation and its relation to acid output, we examined the people of young, middle and older ages by using laser Doppler flowmetry and computer pH meter. With age there occurs the decrease of gastric mucosa microcirculation, varying in different body areas. The most noticeable blood flow decrease was registered in the stomach corpus on large curvature, both front and rear walls, i.e. in the maximum HCl production area. Less pronounced changes were registered in the antral area. A high correlation between gastric blood flow and acid production has been established.

Key words: aging, gastric mucosa, microcirculation, acid production.

Адрес для переписки:

Олег Васильевич Коркушко

Государственное учреждение «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева АМН Украины»

04114, Киев, ул. Вышгородская, 67

УДК 616.12-008.331.1-092

Л.П. Сидорчук

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Зміни периферійної гемодинаміки у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом фармакогенетично детермінованого лікування

АНОТАЦІЯ

Досліджено зміни офісного артеріального тиску (АТ) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) залежно від поліморфізму I/D в гені ангіотензинперетворювального ферменту (ACE), A1166C в гені ангіотензину II рецептора 1-го типу (AGTR1), T894G в гені ендотеліальної NO-синтази (eNOS), Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора (ADRB1), Pro12Ala в гені нуклеарного рецептора- γ_2 активатора проліфератора пероксисом (PPAR- γ_2). Фармакогенетично детермінована терапія хворих на ЕАГ упродовж 9–12 міс є високоефективною: адекватного зниження офісного АТ і цільового АТ досягнуто у 83,1 і 74,1% осіб відповідно; у носіїв усіх генотипів аналізованих генів у 1,5–4,6 рази частіше ($p < 0,01$) нормалізується АТ, ніж під впливом емпіричного антигіпертензивного лікування.

Ключові слова:

фармакогенетика, артеріальна гіпертензія, поліморфізм генів.

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) – одна з найактуальніших проблем сучасної кардіології. Це пов'язано з великою поширеністю АГ, значною кількістю ускладнень, високою смертністю та низькою прихильністю до лікування [2, 12]. Не менш важливою є соціально-економічна складова наслідків АГ, котра зумовлена тим, що лікування таких хворих, як правило, пожиттєве, часто фінансово обтяжливе, при цьому необхідно взяти до уваги, що хвороба вражає переважно осіб працездатного віку. Проблема ускладнюється ще й тим, що сучасні уявлення стосовно генетичних механізмів формування АГ відстають від запитів практичної медицини [3–6, 13–15, 18], а низька прихильність до препаратів не забезпечує достатньої ефективності терапії [17, 19, 20, 25]. Тому дослідження, в яких би розкривались молекулярні аспекти етіології та патогенезу цього захворювання, пропонувались нові методи діагностики, профілактики та лікування, засновані на індивідуальній фармакогенетиці, є надзвичайно актуальними. Подібних досліджень в Україні проводиться на сьогодні мало і стосуються вони переважно вивчення поліморфізму I/D гена ангіотензинперетворювального ферменту (ACE), A1166C гена ангіотензину II рецептора 1-го типу (AGTR1) та T786C гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [3–7, 13–15]. Вищезначене засвідчує важливе наукове, практичне і соціально-економічне значення вирішення даної проблеми.

Мета роботи – вивчення впливу фармакогенетично детермінованого лікування упродовж 9–12 міс на динаміку клінічної симптоматики і показники офісного артеріального тиску (АТ) у хворих на есенційну АГ (ЕАГ) залежно від ураження органів-мішеней і поліморфізму I/D в гені ACE, A1166C в гені AGTR1, T894G в гені eNOS, Arg389Gly в гені β_1 -адренорецептора (ADRB1), Pro12Ala в гені нуклеарного рецептора- γ_2 активатора проліфератора пероксисом (PPAR- γ_2).

Матеріали і методи дослідження

У проспективному дослідженні взяли участь 370 хворих на ЕАГ I–III стадій (ВООЗ, 1999), у яких через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення офісного АТ, виміряного відповідно до вимог ESH і ESC (2007), перевищувало 140/90 мм рт. ст. [23]. У результаті скринінгу (відповідність критеріям включення та виключення [9]) для подальшого обстеження було відібрано 249 осіб (жінок – 48,4%, чоловіків – 51,6%) віком у середньому $50,5 \pm 10,4$ року. ЕАГ I стадії діагностовано у 66 (26,5%) пацієнтів, II стадії – у 114 (45,8%), III стадії – у 69 (27,7%). Підвищення АТ 1-го ступеня виявлено у 66 (26,5%) хворих, 2-го – у 105 (42,2%), 3-го – у 78 (31,3%). Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб, зіставних за віком та статтю ($p > 0,05$).

Офісний систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС) вимірювали відповідно до вимог ESC, ESH (2007) [23]. 24-годинне моніторування АТ (ДМАТ) виконували на портативних апаратах «ABPE-02» («SOLVAIG», Україна–Франція) та «ABPM» («Meditech», Угорщина) за стандартним протоколом (40–55 вимірювань на добу). Показники аналізували за допомогою програмного забезпечення даного апарата. Також хворим проводили комплекс обстежень: ЕКГ у 12 відведеннях, ехоКГ, доплерографію сонних артерій, ендотеліальну вазодилатацію плечової артерії, загальноклінічні та біохімічні аналізи, імуноферментні та генетичні дослідження, консультації офтальмолога і невропатолога.

Алелі поліморфних ділянок I/D в гені ACE, A1166C в гені AGTR1, T894G в гені eNOS, Pro12Ala в гені PPAR- γ 2, Arg389Gly в гені ADR β 1 вивчали шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферійної крові з подальшою ампліфікацією поліморфної ділянки за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на ампліфікаторі «Amplu» (Москва). Дискримінацію алелей генів AGTR1, eNOS, PPAR- γ 2 та ADR β 1 проводили за допомогою ендонуклеаз рестрикції Ddel, BanII, CseI та FaeI відповідно. Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу, забарвлювали бромистим етидієм, візуалізували за допомогою транслюмінатора у присутності маркера молекулярних мас (100–1000 bp) [10].

Після проведення пробного емпіричного антигіпертензивного лікування препаратами першої лінії впродовж 2–3 тиж виконували поглиблений аналіз результатів терапії. Залежно від генотипу аналізованих генів [11] і досягнення адекватного «рівня відповіді» АТ («responder rate») згідно з рекомендаціями ESC, ESH (2007) [21] чи цільового рівня АТ <140/90 мм рт. ст. [8, 23] здійснювали фармакогенетично детерміновану корекцію лікування залежно від I/D поліморфізму гена ACE (рис. 1) шляхом призначення аналізованих препаратів у фіксованих низькодозових комбінаціях, рекомендованих ESC і ESH (2007) [21]. Першу групу склали пацієнти із ЕАГ – носії ІІ- (n=42) та І/D-генотипу (n=18), котрим призначали комбінацію гідрохлоротіазиду (ГДХТ) і блокатора ангіотензину ІІ (БРА ІІ – телмісартан); 2-гу групу – хворі з І/D-генотипом (n=34), які отримували ГДХТ і бета1-адреноблокатор (β_1 -АБ – метопролол, небіволор, бісопролол чи атенолол) (до складу групи не включали пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу і метаболічним синд-

ромом (МС); 3-тю групу – хворі з І/D-генотипом (n=50), яким призначали ГДХТ та інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ – раміпріл, еналапріл чи периндоприл); 4-ту групу – носії DD-генотипу (n=15), які отримували блокатор кальцієвих каналів (БКК – нормодипін, амлодипін-S чи амлодипін) і БРА ІІ; 5-ту групу – носії DD-генотипу (n=15), котрим призначали БКК і β_1 -АБ; 6-ту групу – носії DD-генотипу (n=27), які отримували БКК і ІАПФ. Пацієнтам рекомендували прийом препаратів один або два рази на добу в індивідуально підібраних дозах. Корекцію доз і кратності прийому за необхідності проводили через 1 тиж застосування комбінацій препаратів. Загальний курс терапії склав 9–12 міс, період спостереження – 24–30 міс. Упродовж періоду лікування здійснювали контроль офісного АТ і ЧСС, скарг, ефективності терапії, аналізували випадки побічних ефектів препаратів. На початку і наприкінці лікування проводили ДМАТ та комплекс інструментально-лабораторних обстежень, перерахованих вище. Закінчив лікування 201 пацієнт, 48 осіб вийшли з дослідження на етапі терапії з різних причин (міграція, відмова від пропонованого лікування, не з'явилися на повторні обстеження тощо).

Оцінку ефективності фармакогенетично детермінованої терапії проводили відповідно до вітчизняних та європейських критеріїв Товариств кардіології та гіпертензії (2007) [8, 23]. Терапію вважали ефективною за досягнення до кінця спостереження цільового офісного АТ <140/90 мм рт. ст. Вторинну ефективність оцінювали за часткою осіб, у яких до кінця лікування було досягнуто цільового офісного АТ <140/90 мм рт. ст. або адекватного рівня зниження офісного САТ ≥ 20 мм рт. ст. і/чи ДАТ ≥ 10 мм рт. ст.; зниження середньодобового АТ (АТ₂₄) <125–130/80 мм рт. ст., середньоденного АТ (АТ_д) <130–135/80 мм рт. ст., середньонічного АТ (АТ_н) <120/70 мм рт. ст. [23].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність отриманих даних на етапі лікування вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента (розподіл за тестом Колмогорова–Смирнова був близьким до нормального); аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 (за частоти нижче 5 – точний тест Фішера). Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними ЕКГ та ехоКГ у всіх хворих на ЕАГ ІІ стадії визначали гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ), у 14 – транзиторну протеїнурію, у 2 – підвищення рівня креатиніну в плазмі крові від 115 до 133 мкмоль/л, у 50 – збільшення товщини інтима-медіа (ТІМ) загальних сонних артерій (ЗСА >0,9 мм) за даними доплерографії, у 15 – коморбідним станом був ЦД 2-го типу; серед 69 хворих на ЕАГ ІІІ стадії у 28 супутньою була стабільна стенокардія напруження І–ІІ функціонального класу (ФК), хронічна серцева недостатність (ХСН) І–ІІ ФК (NYHA) зі збереженою систолічною функцією ЛШ, верифікована тестом із 6-хвилинною ходьбою, у 12 – ХСН ІІ ФК NYHA зі збереженою систолічною функцією ЛШ як ускладнення

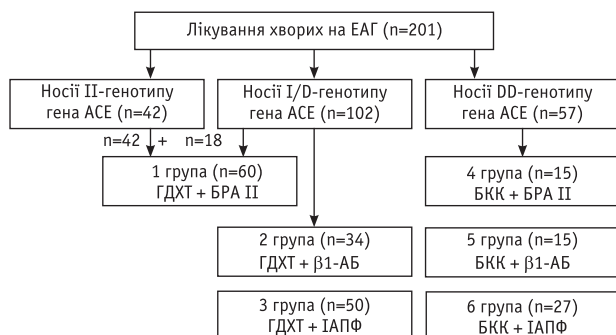


Рис. 1. Схема призначення фіксованого низькодозового комбінованого лікування хворим на ЕАГ залежно від I/D-поліморфізму гена ACE

ЕАГ, у 6 – перенесений Q-інфаркт міокарда, у 14 – транзиторні ішемічні атаки (ТІА) в анамнезі, у 3 – перенесений ішемічний інсульт, у 42 – ГЛШ, у всіх – збільшення ТІМ ЗСА>0,9 мм чи наявність атеросклеротичної бляшки, у 2 – підвищення рівня креатиніну в плазмі крові від 134 до 150 мкмоль/л. У 21 хворого на ЕАГ III стадії був ІЦД 2-го типу.

Показники офісного АТ та ЧСС до лікування наведено у табл. 1. Через 9–12 міс фармакогенетично детермінованої комбінованої терапії ГДХТ і БРА II (n=60) спостерігали вірогідне зниження систолічного САТ і ДАТ у порівнянні зі станом до лікування за геном ACE у носіїв II-генотипу на 8,9 і 14,1% (p<0,04), у носіїв I/D-генотипу – на 12,3 і 12,1% (p<0,03) відповідно. За геном AGTR1 у носіїв AA-генотипу офісний САТ і ДАТ знизився на 12,6 і 14,9% (p<0,01), у носіїв AC-генотипу – на 10,8 і 11,6%

(p<0,04), у носіїв CC-генотипу – на 12,4 і 14,8% (p<0,01) відповідно. Аналогічну картину достовірного зниження САТ і ДАТ виявили в усіх хворих за генами eNOS (p<0,01), PPAR-γ2 (дещо краще у носіїв ProPro-генотипу – на 17,0 і 15,3% відповідно; p<0,01) та ADRβ1 (дещо краще у носіїв ArgArg-генотипу – на 18,2 і 16,9% відповідно; p<0,01). На фоні застосування комбінованої терапії ГДХТ і БРА II спостерігали адекватне зниження АТ («responder rate») у 56 (93,3%) пацієнтів із ЕАГ, а цільового АТ досягнуто у 53 (88,3%) осіб. За прихильністю до терапії, згідно із клінічною симптоматикою, вірогідно знизилася частота скарг на головний біль, запаморочення, шум у вухах, біль у серці, задишку під час звичайного навантаження, слабкість, периферійні набряки, розлади з боку травного тракту тощо (p<0,001). Комбінацію ГДХТ і БРА II краще переносили пацієнти із I-алелем гена ACE.

Таблиця 1

Офісний АТ та ЧСС у хворих на ЕАГ до лікування залежно від поліморфізму генів ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), eNOS (T894G), ADR 1 (Arg389Gly) та PPAR-γ2 (Pro12Ala)

Ген	Генотип (n=249), %	Група	Офісний АТ, мм рт. ст.		ЧСС за 1 хв
			САТ	ДАТ	
Здорові (n=50)			120,90±4,69	77,63±3,08	77,32±3,32
ACE	II, n=50 (20,1)	1	145,40±4,22 p=0,001	93,75±2,79 p<0,001	75,50±4,36
	I/D, n=130 (52,2)	2	154,10±3,01 p<0,001; p ₁ <0,05	95,73±6,11 p<0,001	75,89±6,48
	DD, n=69 (27,7)	3	167,50±5,06 p<0,001; p ₁ <0,03; p ₂ <0,04	98,50±4,92 p<0,001	77,55±2,70
AGTR1	AA, n=123 (49,4)	1	151,20±4,39 p<0,001	92,89±2,07 p<0,001	77,58±2,93
	AC, n=96 (38,5)	2	154,10±3,19 p<0,001	94,17±1,20 p<0,001	76,17±1,76
	CC, n=30 (12,1)	3	161,0±5,06 p<0,001; p ₁ <0,05	100,32±5,16 p<0,001; p ₁ <0,05	74,20±3,39
eNOS	GG, n=94 (37,8)	1	150,0±7,56 p<0,01	95,02±2,44 p<0,001	68,0±5,79
	TG, n=134 (53,8)	2	154,12±2,72 p<0,001	94,52±1,47 p<0,001	76,41±1,55 p ₁ <0,05
	TT, n=21 (8,4)	3	157,10±7,46 p<0,001	94,64±1,99 p<0,001	79,71±3,75 p ₁ <0,05
PPAR-γ2	12Ala, n=15 (6,0)	1	149,31±5,95 p<0,001	93,57±2,06 p<0,001	75,43±3,30
	Pro12Ala n=72 (28,9)	2	154,10±3,07 p<0,001	94,38±1,41 p<0,001; p ₁ <0,05	76,78±2,63
	Pro12, n=162 (65,1)	3	166,0±8,12 p<0,001; p ₁ <0,05	100,0±3,16 p<0,001; p ₁ <0,05	71,80±2,54
ADRβ1	389Gly, n=25 (10,0)	1	146,70±2,99 p<0,01	91,25±3,45 p<0,05	75,12±3,84
	Arg389Gly, n=102 (41,0)	2	157,70±5,16 p<0,001; p ₁ =0,005	94,62±3,55 p<0,03	77,18±4,23
	Arg389, n=122 (49,0)	3	168,90±10,84 p<0,001; p ₁ <0,03	102,30±6,09 p<0,001; p ₁ =0,01	77,42±5,99

Примітка: p – вірогідність різниці показників відносно контролю; p₁ – вірогідність різниці показників за окремим геном відносно гомозигот (II, AA, GG, 12Ala, 389Gly); p₂ – вірогідність різниці показників за окремим геном відносно гетерозигот (I/D, AC, GT, Pro12Ala, Arg389Gly).

Під впливом комбінованої терапії ГДХТ і 1-АБ (n=34) упродовж 9–12 міс у носіїв I/D-генотипу гена ACE САТ і ДАТ знизились на 10,8 і 12,2% (p<0,03) відповідно, що не відрізнялося значно від показників після лікування аналогічних хворих комбінацією препаратів ГДХТ та БРА II. У носіїв AA-генотипу гена AGTR1 офісний САТ і ДАТ знизився на 10,2 і 9,5% (p<0,02), у носіїв AC-генотипу – на 9,1 і 11,4% (p<0,02) відповідно. Аналогічне зниження САТ і ДАТ виявили у хворих за генами eNOS (дещо краще у носіїв T-алеля – на 14,2 і 12,2% (p<0,01) та 12,8 і 14,4% (p<0,02) відповідно), PPAR-γ2 (краще у носіїв ProPro-генотипу – на 14,6 і 15,0% відповідно; p<0,01) та ADRβ1 (краще у носіїв Arg-алеля – на 15,7 і 15,4% (p<0,04) та 13,8 і 12,0% (p<0,01) відповідно), що не відрізнялося вірогідно від результатів терапії хворих на ЕАГ комбінацією препаратів ГДХТ і БРА. Виявлено незначне зниження ЧСС під впливом лікування ГДХТ і β₁-АБ, яке вірогідно було меншим (<60 за 1 хв) тільки у хворих із GG-генотипом гена eNOS, ніж у носіїв TT-генотипу на 13,5% (p<0,05). Через 9–12 міс лікування ГДХТ і β₁-АБ адекватного зниження АТ і цільового АТ було досягнуто у 25 (73,5%) і 22 (64,7%) хворих із I/D-генотипом гена ACE. Дана комбінація препаратів добре переносилася, спостерігали вірогідну позитивну динаміку клінічної симптоматики та зменшення скарг, у 3 пацієнтів розвинулася брадикардія (50–55 за 1 хв), яка не стала причиною відміни препаратів.

Під впливом комбінованої терапії ГДХТ і ІАПФ (n=50) офісний САТ і ДАТ вірогідно знизились, що, однак, вагомо не відрізнялося від показників після терапії комбінаціями препаратів ГДХТ і БРА II та ГДХТ і β₁-АБ за генами ACE (p<0,04), AGTR1 (p<0,04), eNOS (дещо краще у носіїв TT-генотипу – на 12,6 і 13,3% відповідно; p<0,02), PPAR-γ2 (p<0,03) та ADRβ1 (дещо краще у носіїв Arg-алеля – на 13,7 і 14,4% (p<0,01) та 15,4 і 15,9% (p<0,03) відповідно). Через 9–12 міс лікування ГДХТ і ІАПФ адекватного зниження і цільового АТ досягнуто у 38 (76,0%) і 32 (64,0%) хворих із I/D-генотипом гена ACE. Комбінація препаратів ГДХТ і ІАПФ добре переносилася хворими, в одного пацієнта з'явився сухий кашель, який не став причиною відміни препаратів, за рештою клінічних ознак спостерігали вірогідну позитивну динаміку та зменшення скарг обстежуваних.

Комбінована терапія БКК і БРА II (n=15) упродовж 9–12 міс сприяла зниженню САТ і ДАТ у носіїв DD-генотипу гена ACE на 16,4 (p<0,01) і 14,4% (p<0,02) відповідно, що відрізнялося за САТ (p<0,05) від терапії хворих за даним геном комбінаціями препаратів із ГДХТ. Зниження офісного САТ і ДАТ під впливом лікування БКК і БРА II було вірогідним, однак вагомо не відрізнялося від показників у разі застосування комбінацій препаратів із ГДХТ за генотипами генів AGTR1 (p<0,05), eNOS (p<0,04), PPAR-γ2 (p<0,04) та ADRβ1 (дещо краще у носіїв ArgArg-генотипу – на 16,6 і 16,4% відповідно; p<0,01). Лікування БКК і БРА II сприяло адекватному зниженню і досягненню цільового АТ у 11 (73,3%) хворих із DD-генотипом гена ACE. Хворі добре переносили комбінацію препаратів БКК і БРА II. Вірогідно зменшилася

кількість скарг щодо церебральних порушень, кардіалгії, задишки, втомлюваності, периферійних набряків тощо.

Тривала терапія БКК і β₁-АБ зумовила зниження показників офісного САТ і ДАТ у носіїв DD-генотипу гена ACE на 19,4 (p<0,01) і 16,2% (p<0,02) відповідно, що було вагомішим (за зниженням САТ; p<0,03), ніж при терапії хворих за даним геном поєднанням препаратів із ГДХТ, однак не відрізнялося від комбінації БКК і БРА II. Зниження САТ і ДАТ під впливом терапії БКК і β₁-АБ було вираженішим, ніж при лікуванні комбінаціями з ГДХТ, однак вірогідно не відрізнялося за генотипами генів AGTR1 (краще у носіїв C-алеля – на 12,2 і 12,6% (p<0,01) та 14,6 і 18,9% (p<0,002) відповідно) і eNOS (краще у носіїв TT-генотипу – на 13,1 і 16,5% (p<0,01) відповідно). У носія AlaAla-генотипу гена PPAR-γ2 під впливом лікування БКК і β₁-АБ САТ і ДАТ знизилися на 16,7 і 21,0% відповідно, що було вагомішим, ніж під час лікування комбінаціями з ГДХТ (p<0,05); у носіїв ProAla-генотипу САТ і ДАТ знизилися на 15,3 і 15,2% (p<0,001), у носіїв ProPro-генотипу – на 18,0 і 16,4% (p<0,001) відповідно. За геном ADRβ1 у носіїв GlyGly-генотипу САТ і ДАТ знизилися на 11,8 і 9,7% (p<0,01), у хворих із ArgGly-генотипом – на 15,9 і 12,2% (p<0,03), у носіїв ArgArg-генотипу – на 18,1 і 19,6% (p<0,005) відповідно, що було вагомішим, ніж у разі застосування комбінацій з ГДХТ (p<0,05). Терапія БКК і β₁-АБ упродовж 9–12 міс зумовила адекватне зниження і досягнення цільового АТ у 13 (86,7%) і 11 (73,3%) хворих із DD-генотипом гена ACE. Пацієнти добре переносили комбінацію БКК і β₁-АБ.

Під впливом комбінованої терапії БКК і ІАПФ (n=27) офісний САТ і ДАТ знизились у носіїв DD-генотипу гена ACE на 19,3 і 15,9% (p<0,01) відповідно, що переважало, ніж у разі терапії хворих за даним геном комбінаціями препаратів із ГДХТ (p<0,05), однак не відрізнялося суттєво від показників після застосування комбінації препаратів із БКК. Зниження офісного САТ і ДАТ під впливом лікування БКК і ІАПФ було вагомих за генотипами генів AGTR1 (краще AC- і CC-генотипів – на 13,8 і 12,2% (p<0,02) та 13,8 і 15,9% (p<0,03) відповідно), eNOS (краще TT-генотипу – на 14,2 і 12,4% (p<0,01) відповідно), PPAR-γ2 (краще AlaAla-генотипу; p<0,001) та ADRβ1 (p<0,04), однак невірогідно відрізнялося від такого при застосуванні комбінацій препаратів із ГДХТ. Через 9–12 міс терапії БКК і ІАПФ адекватного зниження і цільового АТ досягнуто 24 (88,9%) і у 20 (74,1%) хворих на ЕАГ із DD-генотипом гена ACE. Пацієнти добре переносили комбінацію препаратів БКК і ІАПФ – вірогідно зменшилася кількість скарг на головний біль, запаморочення, шум у вухах, кардіалгію, задишку, загальну слабкість, периферійні набряки, порушення сну тощо.

Динаміку офісного АТ під впливом комбінованої низькодозової фармакогенетично детермінованої терапії препаратами першої лінії впродовж 9–12 міс залежно від тяжкості ЕАГ наведено у табл. 2 та на рис. 2. Вірогідної різниці в частоті досягнення цільового АТ та адекватного зниження АТ між групами за видом лікування не спостерігали, що вказує на ефективність підбраної терапії залежно від генотипу. За тяжкістю АГ встановлено, що у

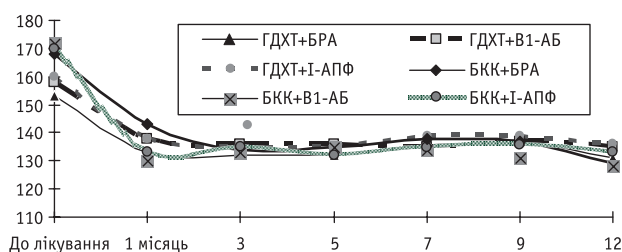


Рис. 2. Динаміка офісного САТ (мм рт. ст.) під впливом фармакогенетично детермінованого лікування хворих на ЕАГ упродовж 12 міс

хворих на ЕАГ І стадії адекватного зниження АТ досягали рідше, ніж у пацієнтів із тяжкою ЕАГ ІІ і ІІІ стадії, у 1,3 і 1,4 разу відповідно ($\chi^2=6,12$; $p=0,013$). Однак у пацієнтів із ЕАГ І стадії частіше досягали цільового АТ, ніж у хворих з ЕАГ ІІ і ІІІ стадії, в 1,4 і 1,9 разу ($\chi^2=18,70$; $p<0,001$). У порівнянні з емпіричною терапією [11] після фармакогенетично детермінованої комбінації препаратів спостерігали підвищення частоти адекватного зниження і досягнення цільового АТ у хворих на ЕАГ І стадії – на 36,4% ($\chi^2=4,26$; $p=0,039$) і 19,7%; у пацієнтів із ЕАГ ІІ стадії – на 41,8% ($\chi^2=5,48$; $p=0,019$) і 54,9% ($\chi^2=22,72$; $p<0,001$), у хворих на ЕАГ ІІІ стадії – на 50,2% ($\chi^2=17,82$; $p<0,001$) і 51,1% ($\chi^2=26,28$; $p<0,001$) відповідно. Загалом адекватного зниження і цільового АТ досягнуло після фармакогенетично детермінованої комбінації препаратів у 167 (83,1%) і у 149 (74,1%) пацієнтів проти 102 (41,0%) і 72 (28,9%) осіб після емпіричної монотерапії, що на 42,1 і 45,2% більше ($\chi^2=75,12$ і $\chi^2=79,56$ відповідно; $p<0,001$). Порівняльну характеристику змін офісного АТ у хворих на ЕАГ під впливом монотерапії та комбінованого фармакогенетично детермінованого лікування залежно від поліморфізму генів наведено в табл. 3. Результати перекон-

ливо свідчать про вірогідне зростання частоти адекватного зниження і досягнення цільового АТ після лікування від 1,5 до 4,6 разу ($p<0,01$) за всіма генотипами генів.

Отримані нами дані емпіричного лікування пацієнтів з АГ співпадають із загальносвітовими тенденціями, згідно з якими ефективність такої терапії не перевищує 25–50% [19, 20]. При цьому результати ефективності фармакогенетичного підходу до лікування таких хворих суперечливі. Stephen B. Harrap et al. [30] у PROGRESS Trial вивчали вплив периндоприлу залежно від І/Д-поліморфізму гена ACE на макросудинні події, деменцію та когнітивні відхилення у 6105 хворих на ЕАГ та/без анамнезу цереброваскулярних захворювань. Встановлено, що DD-генотип в азіатській популяції (Китай і Японія) зустрічається вірогідно рідше (14,7%), ніж у неазіатській (32,0%; $p<0,001$), і не знайдено взаємозв'язку змін гемодинамічних параметрів, серцево-судинних ускладнень і серцево-судинної патології, смертності, деменції чи когнітивних відхилень під впливом периндоприлу залежно від І/Д-поліморфізму гена ACE. Одні американські вчені теж не виявили залежності впливу ІАПФ еналаприлу від І/Д поліморфізму гену ACE на зниження активності реніну в плазмі крові, альдостерону, ангіотензину ІІ і власне АПФ у сироватці крові у хворих на ХСН [24]. Однак інші американські дослідники у 479 осіб із застійною ХСН і систолічною дисфункцією ЛШ (фракція викиду $24\pm 8,0\%$) спостерігали вагоме зниження ризику ускладнень в осіб із DD-генотипом гена ACE після прийому β_1 -АБ чи ІАПФ у високих дозах ($p=0,0001$) у порівнянні із показниками у решти осіб ($p=0,38$) [27, 28], що узгоджувалось із отриманими нами результатами. R.J. Ye et al. [16] через 8 тиж лікування хворих на ЕАГ цилазаприлом ($n=97$) чи беназиприлгідрохлоридом

Таблиця 2

Загальна динаміка офісного АТ у хворих на ЕАГ під впливом комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії впродовж 9–12 міс залежно від тяжкості АГ та виду лікування ($n=201$)

Група	Динаміка АТ	ЕАГ І, $n=60$ (%)	ЕАГ ІІ, $n=82$ (%)	ЕАГ ІІІ, $n=59$ (%)	Всього, n (%)
ГДХТ+БРА ІІ, $n=60$ (%)	Адек. ↓АТ	26 (43,3)	20 (33,3)	10 (16,7)	56 (93,3)
	Ціль АТ	29 (48,3)	19 (31,7)	5 (8,3)	53 (88,3)
ГДХТ+ β_1 -АБ, $n=34$ (%)	Адек. ↓АТ	6 (17,65)	11 (32,35)	8 (23,5)	25 (73,5)
	Ціль АТ	10 (29,4)	8 (23,5)	4 (11,8)	22 (64,7)
ГДХТ+ІАПФ, $n=50$ (%)	Адек. ↓АТ	5 (10,0)	16 (32,0)	17 (34,0)	38 (76,0)
	Ціль АТ	10 (20,0)	14 (28,0)	8 (16,0)	32 (64,0)
БКК+БРА ІІ, $n=15$ (%)	Адек. ↓АТ	0	5 (33,3)	6 (40,0)	11 (73,3)
	Ціль АТ	4 (26,7)	4 (26,7)	3 (20,0)	11 (73,3)
БКК+ β_1 -АБ, $n=15$ (%)	Адек. ↓АТ	1 (6,7)	6 (40,0)	6 (40,0)	13 (86,7)
	Ціль АТ	3 (20,0)	4 (26,7)	4 (26,7)	11 (73,3)
БКК+ІАПФ, $n=27$ (%)	Адек. ↓АТ	2 (7,4)	12 (44,4)	10 (37,0)	24 (88,9)
	Ціль АТ	4 (14,8)	9 (33,3)	7 (25,9)	20 (74,1)
Всього, n (%)	Адек. ↓АТ	40 (66,7)	70 (85,4)	57 (96,6)	167 (83,1)
	Ціль АТ	60 (100,0)	58 (70,7)	31 (52,5)	149 (74,1)

Примітки: 1. Адек. АТ – зниження САТ і ДАТ 20 і 10 мм рт. ст. відповідно; ціль АТ – зниження САТ і ДАТ <140 і 90 мм рт. ст. відповідно [21]. 2. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика змін офісного АТ у хворих на ЕАГ під впливом комбінованого фармакогенетично детермінованого лікування впродовж 9–12 міс та емпіричної терапії залежно від поліморфізму генів ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), ADRβ1 (Arg389Gly), eNOS (T894G) та PPAR-γ2 (Pro12Ala)

Ген	Генотип, n=201 (%)	Група	Досягнуто адекватного рівня відповіді АТ, n (%)		Досягнуто цільового рівня АТ, n (%)	
			Емпірична терапія	Комбінація препаратів	Емпірична терапія	Комбінація препаратів
ACE	II, n=42 (20,9)	1	15 (30,0)	41 (97,6)	30 (60,0)	40 (95,2)
	I/D, n=102 (50,7)	2	53 (40,8)	78 (76,5)	32 (24,6)	67 (65,7)
	DD, n=57 (28,4)	3	34 (49,3)	48 (84,2)	10 (14,5)	42 (73,7)
AGTR1	AA, n=94 (46,8)	1	45 (36,6)	81 (86,2)	40 (32,5)	83 (88,3)
	AC, n=79 (39,3)	2	44 (45,8)	63 (79,7)	28 (29,2)	49 (62,0)
	CC, n=28 (13,9)	3	13 (43,3)	23 (82,1)	4 (13,3)	17 (60,7)
eNOS	GG, n=74 (36,8)	1	24 (25,5)	59 (79,7)	31 (33,0)	57 (77,0)
	TG, n=110 (54,7)	2	65 (48,5)	92 (83,6)	37 (27,6)	81 (73,6)
	TT, n=17 (8,5)	3	13 (61,9)	16 (94,1)	4 (19,0)	11 (64,7)
PPAR-γ2	12Ala, n=15 (7,5)	1	4 (26,7)	9 (60,0)	8 (53,3)	12 (80,0)
	Pro12Ala, n=62 (30,8)	2	28 (38,9)	47 (75,8)	34 (47,2)	52 (83,9)
	Pro12, n=124 (61,7)	3	70 (43,2)	111 (89,5)	30 (18,5)	85 (68,5)
ADRβ1	389Gly, n=22 (10,9)	1	5 (20,0)	14 (63,6)	17 (68,0)	21 (95,4)
	Arg389Gly, n=83 (41,3)	2	48 (47,1)	68 (81,9)	30 (29,4)	61 (73,5)
	Arg389, n=96 (47,8)	3	49 (40,2)	85 (88,5)	25 (20,5)	67 (69,8)
Всього, n (%)			102 (41,0)	167 (83,1)	72 (28,9)	149 (74,1)

Примітки: 1. ¹ Адекватний рівень відповіді АТ (responder rate) – зниження САТ і ДАТ ≥ 20 і 10 мм рт. ст. відповідно; цільовий АТ – САТ і ДАТ < 140 і 90 мм рт. ст. відповідно [21]. 2. n (%) – кількість (відсоток) спостережень.

(n=30) виявили, що у 48 осіб з'явився сухий кашель у відповідь на ІАПФ, серед них II-генотип гена ACE виявлено у 56,3%, а у хворих без кашлю – у 23,3%, що співпадало із нашими даними: у 50% обстежуваних нами пацієнтів-носіїв II-генотипу під впливом ІАПФ виникав сухий кашель. Саме тому носіям II-генотипу гена ACE не призначали ІАПФ у складі комплексної терапії, натомість використовували комбінацію з ГДХТ і БРА II [11].

J.A. Miller et al. [26] виявили, що серед 66 здорових волонтерів-європейців одноразовий прийом лосартану зумовлював вагомніше зниження АТ у носіїв С-алеля гена AGTR1, ніж у таких із АА-генотипом. Дослідження, проведені в Узбекистані за участю 110 хворих на ЕАГ, засвідчують більшу чутливість носіїв АА-генотипу гена AGTR1 до терапії БРА II епросартаном упродовж 3 міс за зменшенням ТІМ сонних артерій на 11,9% ($p < 0,05$) та зростанням ендотеліальної вазодилатації плечової артерії ($p > 0,05$), ніж у носіїв С-алеля [22], що узгоджувалось із отриманими нами результатами. Також ці дослідники спостерігали вірогідне зниження САТ у всіх хворих на ЕАГ (n=48), які приймали епросартан, незалежно від генотипу гена AGTR1 (у носіїв АА-генотипу – на 17,8 мм рт. ст., у хворих із С-алелем – на 17,7 мм рт. ст.) із вагомо більшим зниженням ДАТ у носіїв АА-генотипу (на 19,2 мм рт. ст.), ніж у таких із С-алелем (на 17,7 мм рт. ст.; $p < 0,05$) [29], що не зовсім співпадало з нашими даними [11]. Simon de Denus et

al. [21] спостерігали більш виражену гемодинамічну відповідь у разі прийому БРА II кандесартану у пацієнтів із ХСН носіїв А-алеля гена AGTR1, які приймали і продовжували прийом ІАПФ, ніж у хворих із СС-генотипом: САТ знижувався на $9,1 \pm 4,7$ проти $1,1 \pm 3,3$ мм рт. ст. ($p = 0,04$); ДАТ – на $5,1 \pm 1,5$ проти $1,9 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p = 0,005$) відповідно. Однак через 6 міс лікування у носіїв С1166-алеля вагомніше, ніж у носіїв А1166А-генотипу, знизився плазматичний рівень рго-В-типу натрійуретичного пептиду ($p = 0,03$) і високочутливого С-реактивного протеїну.

Отже, фармакогенетика серцево-судинних захворювань дає можливість використовувати альтернативні підходи до лікування хворих на АГ, вірогідно підвищує її ефективність та зменшує кількість побічних ефектів препаратів [1, 17, 18, 25].

Висновки

1. Фармакогенетично детермінована терапія хворих на ЕАГ упродовж 9–12 міс має високу ефективність: адекватного зниження офісного АТ і цільового рівня АТ досягнуто у 83,1 і 74,1% осіб відповідно: під впливом ГДХТ і БРА II – у 93,3 і 88,3% осіб без вірогідної різниці між генотипами; ГДХТ і β_1 -АБ – у 73,5 і 64,7% осіб (краще у носіїв АА-генотипу гена AGTR1; $p = 0,018$, Т-алеля гена eNOS ($p = 0,016$) за адекватним зниженням АТ – у носіїв ProPro-генотипу гена PPAR-γ2 ($p = 0,005$) і ArgArg-генотипу гена ADRβ1 ($p = 0,035$); ГДХТ і ІАПФ – у 76,0 і

64,0% осіб відповідно (за адекватним зниженням АТ краще у носіїв ТТ-генотипу гена eNOS; $p=0,015$, ProPro-генотипу гена PPAR- $\gamma 2$; $p=0,017$, GlyGly-генотипу гена ADR $\beta 1$; $p<0,001$); БКК і БРА II – у 73,3% осіб без вірогідної різниці між генотипами; БКК і β_1 -АБ – у 86,7 і 73,3% осіб відповідно (з частішим досягненням цільового АТ у носіїв AA-генотипу гена AGTR1; $p\leq 0,022$); БКК і ІАПФ – у 88,9 і 74,1% осіб (з рідшим досягненням цільового АТ у хворих із ProPro-генотипом; $p=0,004$ та частішим адекватним зниженням АТ; $p=0,032$).

2. У пацієнтів із тяжкою ЕАГ II і III стадій під впливом фармакогенетично детермінованої комбінованої терапії частіше адекватно знижується АТ, ніж у пацієнтів із ЕАГ I стадії (в 1,3 і 1,4 рази ($p=0,013$) відповідно), але рідше досягається цільовий АТ, ніж у хворих із ЕАГ I стадії (в 1,4 і 1,9 рази ($p<0,001$) відповідно).

3. Під впливом комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії частота адекватного зниження і досягнення цільового АТ у носіїв усіх генотипів аналізованих генів зростає від 1,5 до 4,6 рази ($p<0,01$), ніж під впливом емпіричної антигіпертензивної терапії.

Перспектива даного дослідження полягає в аналізі впливу фармакогенетично детермінованого лікування хворих на ЕАГ на показники добового моніторингу АТ та дані ехоКГ.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии / О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 2. – С. 92–99.
2. Горбась І.М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень / І.М. Горбась // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 2. – С. 21–25.
3. Дзяк Г.В. Роль поліморфізму гена ангиотензинпре-вращающего фермента в реализации влияния суточного профиля артериального давления на формирование гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией / Г.В. Дзяк, Н.Г. Горовенко, Т.В. Колесник [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 6. – С. 31–39.
4. Дзяк Г.В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы у больных с гипертонической болезнью / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 2. – С. 37–43.
5. Клінічна ефективність кандесартану у хворих з ренопаренхіматозною гіпертензією залежно від генотипу ангиотензину II 1-го типу / І.П. Кайдашев, М.С. Расін, І.А. Нерух [та ін.] // Лікарська справа. – 2006. – № 7 (1088). – С. 62–66.
6. Поліморфізм гена рецептора ангиотензину II першого типу визначає тяжкість перебігу ренопаренхіматозної гіпертензії / І.П. Кайдашев, М.С. Расін, І.А. Нерух [та ін.] // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 2. – С. 54–57.
7. Поліморфізм T-786C промотора гена ендотеліальної NO-синтази: зв'язь з ефективністю тромболітичної терапії у пацієнтів з острым инфарктом миокарда / А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов, Я.М. Лу-тай [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 4 (66). – С. 20–23.
8. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посіб. до національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – [3-тє вид., випр. і доп.] – К. : Ін-т кардіології АМН України, 2004. – 85 с.
9. Сидорчук Л.П. Клініко-демографічна характеристика хворих на артеріальну гіпертензію залежно від поліморфізму генів / Л.П. Сидорчук // Серце і судини. – 2008. – № 4 (24). – С. 54–66.
10. Сидорчук Л.П. Інсулінорезистентність і поліморфізм генів ACE, AGTR1, ADR 1, eNOS та PPAR- $\gamma 2$ у хворих на артеріальну гіпертензію / Л.П. Сидорчук // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 27–33.
11. Сидорчук Л.П. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості / Л.П. Сидорчук, К.М. Амосова // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 5. – С. 35–51.
12. Сіренко Ю.М. Динаміка статистико-епідеміологічних показників реалізації Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / Ю.М. Сіренко, І.М. Горбась, І.П. Смирнова // Укр. кардіол. журн. – 2006. – № 1. – С. 9–13.
13. Тихонова С.А. Поліморфізм генів рецептора ангиотензину II 1-го типу і синтази альдостерона у молодих чоловіків з різними рівнями артеріального тиску і наслідковим анамнезом по гіпертонічній хворобі / С.А. Тихонова // Укр. терапевт. журн. – 2008. – № 3. – С. 61–65.
14. Целуйко В.Й. Влияние типа I/D полиморфизма гена ангиотензинпре-вращающего фермента на клиническое течение гипертонической болезни / В.Й. Целуйко, О.В. Пелецкая // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 1. – С. 33–36.
15. Целуйко В.Й. Влияние типа I/D полиморфизма гена АПФ на антигипертензивную эффективность ингибиторов АПФ и сартанов у больных с артериальной гипертензией / В.Й. Целуйко, О.В. Пелецкая // Серце і судини. – 2008. – № 4. – С. 47–52.
16. A prospective study on the cough mechanism induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors with hypertension / R.J. Ye, Q.Y. He, J. Gai, Y. Shang // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2004. – Vol. 27, № 9. – P. 582–584.
17. Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines / J.P. Ioannidis, P. Boffetta, J. Little [et al.] // Int. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 37. – P. 120–132.
18. Cadman P.E. Pharmacogenomics of hypertension / P.E. Cadman, D.T. O'Connor // Current Opin. Nephrol. Hypertension. – 2003. – Vol. 12. – P. 61–70.
19. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era / V. Moser, D.M. Waterworth, T. Isenhour, L. Middleton //

- J. Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 1, Is. 7. – P. 1398–1402.
20. Donna K. Arnett. Glasser. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment / K. Donna Arnett, A. Steven Claasb, P. Stephen // Vasc. Pharmac. – 2006. – Vol. 44, Iss. 2. – P. 107–118.
21. Effects of AGTR1 A1166C Gene Polymorphism in Patients with Heart Failure Treated with Candesartan / de Denus Simon, Marcin Zakrzewski-Jakubiak, Marie-Pierre Dub? [et al.] // The Annals of Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 42, № 7. – P. 925–932.
22. Eliseyeva M. Essesment of Angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphism with vasoprotective efficiency of eprosartan in hypertensive patients / M. Eliseyeva, N. Srojedinova, D. Kurbanova // J. Hypertension. – 2006. – Vol. 24 (Suppl. 4). – S. 335.
23. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / ESC and ESH Committee // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
24. Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on neurohormonal responses to high-versus low-dose enalapril in advanced heart failure / W.H. Tang, R.H. Vagelos, Y.G. Yee, M.B. Fowler // Am. Heart J. – 2004. – Vol. 148, № 5. – P. 889–894.
25. Ioannidis J.P.A. Personalized Genetic Prediction: Too Limited, Too Expensive, or Too Soon? / J.P.A. Ioannidis // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 139–141.
26. Miller J.A. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism predict response to losartan and angiotensin II / J.A. Miller, K. Thai, J.W. Scholey // Kidney Int. – 1999. – Vol. 56. – P. 2173–2180.
27. Pharmacogenetic Interactions Between b-Blocker Therapy and the Angiotensin-Converting Enzyme Deletion Polymorphism in Patients With Congestive Heart Failure / D. McNamara, R. Holubkov, Karen Janosko [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1644–1648.
28. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure / D. McNamara, R. Holubkov, L. Postava [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, № 10. – P. 2019–2026.
29. Srojedinova N. Gene polymorphism and blood pressure response to anti-hypertensive treatment / N. Srojedinova // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25 (suppl. 2). – S. 399.
30. The ACE Gene I/D Polymorphism Is Not Associated With the Blood Pressure and Cardiovascular Benefits of ACE Inhibition / B. Stephen Harrap, Christophe Tzourio, Francois Cambien [et al.] for the PROGRESS Collaborative Group // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 297–303.

Изменения периферической гемодинамики у больных с артериальной гипертензией под влиянием фармакогенетически детерминированного лечения

Л.П. Сидорчук

РЕЗЮМЕ. Исследовано изменение офисного артериального давления (АД) у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) в зависимости от полиморфизма I/D в гене ангиотензин-превращающего фермента (ACE), A1166C в гене ангиотензина II рецептора 1-го типа (AGTR1), Arg389Gly в гене β_1 -адренорецептора (ADRB1), T894G в гене эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), Pro12Ala в гене ядерного рецептора γ_2 активатора пролифератора пероксисом (PPAR- γ_2). Фармакогенетически детерминированная терапия больных с ЭАГ в течение 9–12 мес является высокоэффективной: адекватное снижение офисного АД и целевого АД достигнуто у 83,1 и 74,1% пациентов соответственно; у носителей всех генотипов анализируемых генов в 1,5–4,6 раза чаще ($p < 0,01$) нормализуется АД, чем под влиянием эмпирического антигипертензивного лечения.

Ключевые слова: фармакогенетика, артериальная гипертензия, полиморфизм генов.

Changes of peripheral hemodynamic in patients with arterial hypertension under influence of pharmacogenetically determined treatment

L.P. Sydorчук

SUMMARY. Office blood pressure (BP) changes in patients with essential arterial hypertension (EAH) relative I/D polymorphisms in the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene, A1166C in the 1st type receptor angiotensin II (AGTR1) gene, T894G in the endothelial NO-synthase (eNOS) gene, Arg389Gly in the β_1 -adrenergic receptor (ADRB1) gene, Pro12Ala in the Peroxisome proliferators-activated receptor- γ_2 (PPAR- γ_2) gene. Pharmacogenetically determined treatment of EAH patients during 9–12 months was highly effective. As a result, adequate decreases of office BP and target BP were respectively achieved in 83.1 and 74.1% of patients; target BP was achieved in 1.5–4.6 times more often ($p < 0.01$) under pharmacogenetically determined versus empiric antihypertensive treatment.

Key words: pharmacogenetic, arterial hypertension, genetic polymorphisms.

Адреса для листування:

Лариса Петрівна Сидорчук
Буковинський державний медичний університет
58029, Чернівці, пр-т Незалежності, 123/74

УДК 616.1:577.169:616.45-001.1/3

В.К. Серкова, Амер Махмуд Салим Альзуби

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

С-реактивный протеин как критерий неспецифической воспалительной реакции у пациентов с гипертонической болезнью

АННОТАЦИЯ

Изучена взаимосвязь маркера неспецифического воспаления – С-реактивного протеина (СРП) с поражением органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ). У больных с повышенным содержанием СРП в сыворотке крови отмечены более высокие цифры ночного АД, уменьшение степени снижения ночного АД, увеличение утреннего подъема как САД, так и ДАД, большая степень и частота повышения индекса массы миокарда левого желудочка, диаметра левого предсердия и уменьшение фракции выброса. Выявлена обратная зависимость между снижением скорости клубочковой фильтрации и степенью увеличения уровня СРП. Оценка исходного уровня СРП, помимо оценки традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, позволяет улучшить прогнозирование развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ГБ.

Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, С-реактивный протеин, неспецифическое воспаление, органы-мишени, прогнозирование осложнений.

В патогенезе артериальной гипертензии (АГ) принимают участие различные патофизиологические факторы: гиперактивность симпатoadреналовой системы и системы ренин – ангиотензин – альдостерон; гиперсекреция гуморальных медиаторов, которые задерживают экскрецию ионов Na^+ ; дефект синтеза вазодилататоров (простациклины, азота оксид); изменение экспрессии системы калликреин – кинины, нарушение функции резистивных артерий мышечного типа и фильтрационной функции почек, усиление инотропной функции сердца и нарушение переноса в цитозоль одновалентных катионов. В последнее время особое внимание уделяют роли неспецифического воспаления (НВ) в прогрессировании гипертонической васкулопатии.

Сочетание АГ с воспалением было обнаружено в ряде исследований, посвященных патогенезу гипертонической болезни (ГБ). Так, показано, что уровень цитокинов в крови достоверно коррелирует с уровнем АД, а у мышей с отсутствием провоспалительного цитокина – интерлейкина-6 (ИЛ-6) при психоэмоциональном стрессе гипертензивная реакция развивается реже и выражена в меньшей степени [11]. Различают локальное воспаление, протекающее непосредственно в тканях, и системное, которое проявляется определенными нарушениями био-

химического и клеточного состава крови: накоплением в крови хемокинов и цитокинов – медиаторов воспаления, растворимых форм их рецепторов, молекул адгезии, белков острой фазы, в том числе С-реактивного протеина (СРП), активацией клеточных элементов – моноцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов [1].

Данные проведенных в США и Европе проспективных исследований позволяют считать уровень СРП плазмы достоверным и независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости как у пожилых, так и у лиц среднего возраста, у мужчин и женщин. В отдельных исследованиях выявлена прогностическая значимость СРП в отношении развития АГ у лиц с нормальным АД [7]. Тем не менее количество клинических работ по изучению роли СРП в течении АГ и в поражении органов-мишеней незначительно, а их результаты неоднозначны. Хотя в ряде из них получены данные, подтверждающие существование НВ (subclinical inflammation) при АГ [2, 10, 12], однако единое мнение о его роли при этой патологии в настоящее время отсутствует. Некоторые авторы рассматривают НВ как многокомпонентную биологическую реакцию, которая формируется *in vivo* в ответ на нарушение «чистоты внутренней среды» многоклеточного организма и появления в ней эндогенных патогенов [5]. Дискутируется вопрос

о том, является ли НВ одной из причин развития сосудистой патологии при АГ или следствием патологических процессов, происходящих в сосудистой стенке и органах-мишенях, поражение которых – закономерный этап течения неконтролируемой АГ. На экспериментальных моделях убедительно показано, что НВ связано с ренин-ангиотензиновой (РАС) и симпатoadреналовой системой (САС) и эндотелиальной дисфункцией [6].

Первоначально перспективы использования СРП плазмы в качестве маркера сосудистого воспаления ограничивались недостаточной чувствительностью лабораторных методов определения низких концентраций этого белка. Однако по мере внедрения в практику высокочувствительных методов был проведен ряд клинико-эпидемиологических исследований, результаты которых позволяют в значительной степени переосмыслить роль воспаления и его маркеров в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Получены данные о наличии корреляционной зависимости между уровнем СРП плазмы и традиционными факторами риска – возрастом, курением, индексом массы тела, систолическим и диастолическим АД, уровнями общего холестерина, триглицеридов, гомоцистеина, фибриногена, D-димера. Выявлена достоверная обратная корреляция уровня СРП плазмы с интенсивностью повседневной физической активности и уровнем холестерина ЛПВП плазмы. Однако в ходе многофакторного анализа, учитывающего вышеперечисленные показатели, исходный уровень СРП плазмы оставался существенным и независимым фактором сердечно-сосудистого риска и поражения органов-мишеней [10].

Существует несколько механизмов, объясняющих возможную взаимосвязь между НВ и поражением органов-мишеней. Чрезмерная активация РАС, в частности ангиотензина II (АТ II), вызывает ряд неблагоприятных эффектов: вазоконстрикцию, активацию синтеза альдостерона, гипертрофию миокарда, пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), активацию процессов перекисного окисления липидов и др., а также синтез провоспалительных цитокинов в сосудистой стенке. В литературе отмечена взаимосвязь маркеров НВ и ремоделирования миокарда ЛЖ, что, возможно, объясняется влиянием СРП на активацию рецепторов АТ II [14].

Целью данного исследования явилось изучение взаимосвязи маркера НВ – С-РП с поражением органов-мишеней у больных с АГ.

Материалы и методы исследования

Обследованы 52 мужчины с ГБ II (27 пациентов) и III (25 человек) стадии в возрасте от 36 до 65 лет (средний возраст – $51,1 \pm 1,3$ года). Длительность АГ была от 2 до 12 лет, в среднем $7,64 \pm 2,27$ года. Диагноз ГБ установлен после детального клинико-инструментального обследования и верифицирован в условиях стационара с применением дополнительных методов исследования, которые позволяли исключить симптоматические гипертензии [4, 9].

В исследование не включали больных с нарушениями ритма сердца по типу частой (более 30 за 1 ч) желудоч-

ковой экстрасистолии, с сердечной недостаточностью более II ФК по NYHA; с вторичной АГ, с уровнем креатинина более 150 мкмоль/л; некомпенсированным сахарным диабетом, бронхиальной астмой; некоронарогенными заболеваниями миокарда (кардиомиопатии, миокардиты), пороками сердца; нарушением функции щитовидной железы; с острыми воспалительными заболеваниями или с обострением хронических воспалительных заболеваний в течение 2 нед до включения в исследование. Из исследования исключали больных, которые перенесли инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее 6 мес тому назад.

Контрольную группу составили 22 здоровых мужчины аналогичного возраста (средний возраст – $50,2 \pm 2,9$ года).

Программа обследования предусматривала общеклинические и дополнительные методы (гемограмма, липидограмма, электрокардиография, суточное мониторирование АД, доплер-эхокардиография (эхоКГ), количественное определение СРП).

Уровень СРП в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (набор реактивов «hsCRP ELISA» – «DRG», США). Нормальным содержанием СРП считали величину менее 2 мг/л [13].

Оценку структурно-функционального состояния сердца проводили по данным эхоКГ в одномерном и двухмерном режимах с цветной, импульсной и постоянно-волновой доплерографией в М- и В-режимах по короткой и длинной оси с помощью эхокардиографа «My Lab 25» (Италия) по стандартному протоколу. Рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по рекомендациям ASE, относительную толщину стенок (ОТС) по формуле W.H. Gaasch, индексированные показатели: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), сердечный индекс (СИ). Типы геометрии левого желудочка (ЛЖ) определяли по классификации A. Ganaui и соавторов. Нарушение диастолической функции диагностировали в соответствии с рекомендациями рабочей группы Европейского общества кардиологов. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с применением АВРМ-04 («Meditech», Венгрия).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Cockcroft–Gault; СКФ > 120 мл/мин расценивали как гиперфильтрацию, уровень < 80 мл/мин – как снижение СКФ.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2002, Statistika 6,0 [3]. В выборках с нормальным распределением данных статистическую обработку проводили методами параметрической статистики: данные представляли как среднее с указанием стандартной ошибки средней, достоверность отличий определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Проводилась проверка гипотезы о равенстве средних значений параметров в исследуемых группах при заданной достоверности 0,95, и на основании этого делался вывод о значимости соответствующего показателя. В выборках, где распределение показателей не было нормальным, результаты представлены в виде Med (quart.1–quart.3), где Med – медиана и quart.1–quart.3 – 1 и

3 квартили відповідно, сравнение результатов проведено непараметрическим медианным методом. Оценка нормальности распределения проведена по методу Шапиро–Вилкокса и Лиллиефорса. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона, а также непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех 52 обследованных было не менее двух факторов риска, по клиническим и электрокардиографическим данным у 43 (82,7%) была гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), то есть все обследованные пациенты относились к группе умеренного (53,8%) и высокого (46,2%) риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Среднее исходное офисное систолическое АД (САД) составило $156,7 \pm 4,2$ мм рт. ст., среднее диастолическое АД (ДАД) – $95,9 \pm 3,2$ мм рт. ст.

Повышение концентрации СРП более 2 мг/л (при референтных величинах в контрольной группе здоровых лиц $0,68–1,35$ мг/л) обнаружено у 33 (63,5%) из 52 больных, причем умеренное повышение концентрации СРП (2,1–3 мг/л) наблюдалось у 13 (25%) пациентов, более выраженное ($3,1–9,9$ мг/л) – у 15 (28,8%) и значительное ($10–18$ мг/л) – у 5 (9,6%) больных. Среднее содержание СРП в сыворотке крови у пациентов с ГБ равнялось $5,71 \pm 1,5$ мг/л, в контрольной группе здоровых без признаков системного воспаления – $0,78 \pm 0,54$ мг/л. Уровень СРП от 2,1 до 3 мг/л считали умеренно повышенным, поскольку, по данным ряда авторов [8], он ассоциируется со средним риском развития сосудистых катастроф, концентрация более 3 мг/л расценивалась как зона повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений.

Проведенное сопоставление результатов СМАД с уровнем СРП (табл. 1) выявило определенные различия в группах с его повышенным и нормальным содержанием. У больных с увеличенным содержанием СРП в сыворотке крови, при отсутствии достоверной разницы в показателях среднего суточного и дневного АД, отмечались более высокие цифры ночного АД (АД_н), уменьшение степени ночного снижения (СНС) АД, увеличение утреннего подъема (УП) как САД, так и ДАД, увеличение пульсового АД (ПАД).

У обследованных пациентов при повышенном содержании СРП выявлена корреляционная зависимость между концентрацией СРП и показателями суточного профиля АД – степенью снижения ночного САД и ДАД, величиной ночного ПАД и утреннего подъема САД ($r=0,49; 0,43; 0,52; 0,39$ соответственно; $p<0,05$), что подтверждает существование НВ (low-grade inflammation) при ГБ [2, 7].

Изменение геометрии миокарда ЛЖ по данным эхоКГ было отмечено у 47 (90,4%) из 52 больных, в том числе концентрическое ремоделирование – у 8 (15,4%) и ГЛЖ – у 39 (75%), причем концентрическая ГЛЖ была отмечена у 27 (51,9%) и эксцентрическая – у 12 (23,1%) пациентов. Нормальная геометрия сохранялась лишь у 5 (9,6%) пациентов с ГБ II стадии. Общей закономерностью ремоделирования миокарда у обследованных больных ГБ было увеличение массы миокарда ЛЖ, что обусловлено как увеличением миокардиальных структур, толщины стенок, так и увеличением размеров и объемов полости ЛЖ. При сопоставлении структурно-функциональных показателей миокарда у больных с различным содержанием СРП отмечена большая степень и частота их изменений в группе пациентов с повышенным его уровнем (табл. 2).

Таблица 1

Показатели СМАД у пациентов с ГБ с различным уровнем СРП ($M \pm m$)

Показатель СМАД	Здоровые (n=22)	Пациенты с ГБ с СРП менее 2,1 мг/л (n=19)	Пациенты с ГБ с СРП $\geq 2,1$ мг/л (n=33)
САД _{24ч}	$120,6 \pm 1,4$	$155,8 \pm 2,4^*$	$159,8 \pm 2,0^*$
ДАД _{24ч}	$74,0 \pm 1,5$	$95,4 \pm 1,8^*$	$98,3 \pm 1,5^*$
САД _д	$124,7 \pm 1,5$	$159,6 \pm 2,4^*$	$163,1 \pm 1,9^*$
ДАД _д	$76,4 \pm 1,4$	$94,7 \pm 1,9^*$	$96,5 \pm 1,8^*$
САД _н	$105,8 \pm 1,4$	$145,4 \pm 1,9^*$	$152,6 \pm 1,7^{*\wedge}$
ДАД _н	$65,6 \pm 0,9$	$95,1 \pm 1,1^*$	$99,1 \pm 1,0^{*\wedge}$
ПАД ₂₄	$46,6 \pm 0,9$	$60,4,4 \pm 1,8^*$	$61,5 \pm 2,1^*$
ПАД _д	$48,3 \pm 0,7$	$62,9 \pm 1,4^*$	$64,6 \pm 1,7^*$
ПАД _н	$40,2 \pm 0,5$	$49,7 \pm 0,9^*$	$53,8 \pm 1,1^{*\wedge}$
СНС САД, %	$19,8 \pm 1,7$	$14,6 \pm 0,7^*$	$10,3 \pm 0,8^{*\wedge}$
СНС ДАД, %	$16,1 \pm 1,4$	$13,4 \pm 0,8^*$	$10,0 \pm 0,6^{*\wedge}$
УПСАД, мм рт. ст.	$22,5 \pm 2,3$	$43,3 \pm 1,7^*$	$48,2 \pm 1,4^{*\wedge}$
УПДАД, мм рт.ст.	$17,3 \pm 2,2$	$32,3 \pm 1,4^*$	$37,6 \pm 1,3^{*\wedge}$

Примечания. Здесь и в табл. 2: * – достоверность различий показателей у пациентов с ГБ по сравнению с показателями у здоровых лиц контрольной группы при $p<0,05$; ^ – достоверность различий показателей в сравниваемых группах обследованных при $p<0,05$.

Таблиця 2

Структурно-функциональные показатели миокарда у пациентов с ГБ с различным содержанием СРП в сыворотке крови (медиана)

Показатель	Здоровые (n=22)	Пациенты с ГБ с СРП менее 2,1 мг/л (n=19)	Пациенты с ГБ с СРП ≥ 2,1 мг/л (n=33)
ИММЛЖ, г/м ²	78,6 (65,4; 93,2)	122,0* (100,2; 137,5)	128,9* [^] (102,3; 143,6)
ТМЖП, мм	9,3 (8,9; 10,4)	11,9* (11,0; 13,0)	12,4* (11,0; 13,5)
ТЗСЛЖ, мм	8,9 (8,2; 9,6)	12,2* (11,0; 13,0)	12,5* (11,0; 13,5)
ОТС, ед	0,37 (0,35; 0,39)	0,47* (0,44; 0,50)	0,49* (0,44; 0,53)
ФВ, %	60,7 (57,3; 63,4)	55,7 (51,5; 60,0)	51,2* [^] (45,2; 56,5)
КСО, мл	45,3 (37,8; 51,5)	71,0* (62,4; 85,0)	82,4 * [^] (65,5; 98,5)
КДО, мл	115,2 (108,5; 121,4)	160,2* (140,7; 193,2)	168,9* (140,7; 200,6)
Диаметр ЛП, мм	33,5 (25,6; 39,5)	37,6* (34,1; 40,0)	40,1* [^] (37,0; 43,0)
Ve/Va, ед	1,52 (1,47; 1,58)	1,51* (0,93; 1,79)	1,47* (0,91; 1,66)
САД ЛА, мм рт. ст.	19,64 (17,98; 21,12)	23,6* (18,9; 31,1)	27,1* [^] (19,4; 32,0)

Достоверно большей была степень увеличения ИММЛЖ, диаметра ЛП, меньшей была фракция выброса.

Установлена умеренно выраженная, но достоверная корреляция между содержанием СРП в сыворотке крови, с одной стороны, и ИММЛЖ, КДО, диаметром левого предсердия и давлением в легочной артерии, с другой (коэффициент корреляции равен 0,38; 0,33; 0,42 и 0,39 соответственно; $p < 0,05$).

Анализ функционального состояния почек, которое определялось по СКФ, в зависимости от уровня СРП выявил обратную зависимость между СКФ и степенью увеличения СРП с $r = -0,42$, $p = 0,0082$.

Выводы

Наличие положительных корреляционных связей между уровнем СРП и общепризнанными маркерами риска возникновения кардиоваскулярных осложнений (результатами СМАД, ГЛЖ, снижением СКФ) свидетельствует об участии воспалительного процесса в патогенезе АГ и поражении органов-мишеней.

Взаимосвязь повышения концентрации СРП в сыворотке крови и степени нарушений структурно-функционального состояния миокарда и функционального состояния почек у пациентов с ГБ отражает негативное влияние даже незначительного повышения уровня СРП на течение и прогрессирование ГБ и появление ее осложнений.

Учет исходного уровня СРП, помимо традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, позволит улучшить прогнозирование характера течения гипертонической болезни и развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Список литературы

1. Братусь В.В. Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза / В.В. Братусь, Т.В. Талаева // Укр. кардиол. журн. – 2007. – № 1. – С. 90–96.
2. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью / Е.В. Ощепкова,

В.А. Дмитриев, В.Н. Титов [и др.] // Терапевт. арх. – 2007. – № 12. – С. 37–42.

3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTIKA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
4. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-е видання, виправлене і доповнене. – К.: ППВМБ, 2008. – 80 с.
5. Титов В.Н. Значение межклеточной среды организма в патогенезе клинических форм артериальной гипертонии / В. Н. Титов // Рос. кардиол. журн. – 2007. – № 4. – С. 71–82.
6. Angiotensin II induces gene transcription through cell-type dependent effects on the nuclear factor- κ B (NF- κ B) transcription factor / A.R. Braiser, M. Jamaluddin, Y. Han [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 2001. – N 212. – P. 155–169.
7. C-reactive protein and the risk of developing hypertension / H.D. Sesso, J.E. Buring, G.J. Blake [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 2945–2951.
8. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications / E.T. Yeh, H.V. Anderson, V. Pasceri [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 974–975.
9. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1101–1187.
10. High Sensitivity C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension / Kim Chul Sung, Jung Yul Suh, Bum Soo Kim [et al.] // Am J Hypertension. – 2003. – N 16. – P. 429–433.
11. Koffler S. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation / S. Koffler, T. Nickel, M. Wets // Clin. Sci. (Lond.). – 2005. – N 108 (3). – P. 205–213.

12. Li H. Essential hypertension is associated with subclinical inflammation / H. Li, Y.C. Gong, D.L. Zhu // Am. J. Hypertens. – 2004. – N 22 (2). – P. 323.
13. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centres for disease control and prevention and American Heart Association / T.A. Pearson, G.A. Mensah, A.R. Wayne [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 499–511.
14. Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension / C. Tsioufis, P. Stougiannos, A. Kakkavas [et al.] // Am. J. Cardiology. – 2005. – Vol. 96 (2). – P. 252–256.

С-реактивний протеїн як критерій неспецифічної запальної реакції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою

В.К. Серкова, Амер Махмуд Салім Альзубі

РЕЗЮМЕ. Вивчено взаємозв'язок маркера неспецифічного запалення – С-реактивного протеїну (СРП) з ураженням органів-мішеней у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ). У хворих з підвищеним вмістом СРП відзначені більш високі цифри нічного АТ, зменшення ступеня зниження нічного АТ, збільшення ранкового підйому як САТ, так і ДАТ, більша ступінь і частота збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка, діаметра лівого передсердя і зменшення фракції викиду. Виявлено зворотну залежність між зниженням швидкості клубочкової фільтрації і ступенем збільшення СРП. Оцінка вихідного рівня СРП, крім традиційних чинників серцево-судинного ризику, дозволяє поліпшити прогнозування розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з ГХ.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, С-реактивний протеїн, неспецифічне запалення, органи-мішені, прогнозування ускладнень.

C-reactive protein as the criterion of non-specific inflammatory reaction in the patients with hypertension

V.K. Serkova, Amer Mahmoud Salim Alzubay

SUMMARY. This work aimed to study interrelations between non-specific inflammation marker, C-reactive protein (CRP), and target organs lesions in patients with essential hypertension (EH). In study patients with an increased CRP content we registered higher nocturnal blood pressure values, less reduced nocturnal blood pressure, greater morning rise of both, systolic and diastolic BP, greater frequency and increased left ventricular mass index and left atrial diameter, and reduced ejection fraction. There was an inverse relationship found between glomerular filtration rate decline and an increased CRP degree. Assessment of baseline CRP, apart from traditional factors of cardiovascular risk, allows improve prediction of cardiovascular complications in hypertensive patients.

Key words: hypertension, C-reactive protein, non-specific inflammation, target organs, prediction of complications.

Адрес для переписки:

Валентина Константиновна Серкова
21021, Вінниця, ул. Космонавтов, 11, кв. 23

УДК 616.12-009.72+616.611.611-002-039.24]

Т.С. Игнатенко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Циркадный ритм артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом с сердечно-сосудистыми нарушениями

АННОТАЦИЯ

У пациентов с первичным хроническим гломерулонефритом и сердечно-сосудистыми нарушениями установлен прогностически неблагоприятный вариант variability артериального давления, который отражает процессы дальнейшего прогрессирования почечного заболевания и свидетельствует о высокой вероятности возникновения сосудистых катастроф.

Ключевые слова:

суточная variability, артериальная гипертензия, хронический гломерулонефрит с сердечно-сосудистыми нарушениями.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН). Частота ее зависит от морфологической формы заболевания и состояния функции почек [4, 14]. Так, при мезангиокапиллярном гломерулонефрите частота ее достигает 85%, при фокально-сегментарном гломерулосклерозе-гиалинозе – до 65%, при мембранозном – до 51%, при мезангиальном пролиферативном – до 49%. Наименьшая частота развития АГ наблюдается при гломерулонефрите с минимальными изменениями – до 24–30% [1, 3, 9]. Частота АГ при ХГН с сохранной функцией почек колеблется в пределах 30–75%, достигая максимума при развитии почечной недостаточности [3, 6].

Сердечно-сосудистые нарушения (ССН) у пациентов с заболеваниями почек во многом определяют прогноз. В связи с этим кардиальная патология у таких больных рассматривается с позиции кардиоренального синдрома [1, 10–13].

Суточное мониторирование артериального давления (АД) у больных с ХГН и ССН может оказаться весьма полезным исследованием для оценки тяжести гипертензии и ее циркадных колебаний, подбора адекватного антигипертензивного лечения, оценки его эффективности и прогноза [1].

Цель исследования – изучить циркадную variability АД у больных с ХГН и ССН.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 147 больных с ХГН и АГ без нефротического синдрома (98 мужчин и 49 жен-

щин) с сохранной функцией почек и скоростью гломерулярной фильтрации (СГФ) >90 мл/мин·1,73 м². Критериями включения в исследование считали: АГ 1–3 стадии, мезангиальный пролиферативный, мезангиокапиллярный, фокально-сегментарный варианты заболевания, наличие ССН. Критериями невключения в исследование служили: морфологические признаки нефросклероза, нефротический синдром, СГФ <90 мл/мин·1,73 м², пороки сердца ревматической этиологии, перенесенный в анамнезе миокардит или эндокардит.

Больные рандомизированы в две группы наблюдения (табл. 1). В 1-ю включены 67 (45,6%) пациентов без ССН, а во 2-ю – 80 (54,4%) с ССН.

Для отбора больных с ССН выполняли комплексное обследование, которое включало ЭКГ в покое (8/12-канальный электрокардиограф «Bioset» 8000, Германия), холтеровское мониторирование ЭКГ и АД (кардиомонитор «Cardiotens», Венгрия), трансторакальную эхокардиографию (эхокардиограф «Vivid 3», США), нефробиопсию под сонографическим контролем. Препараты почечной ткани окрашивали гематоксилин-эозином и Конго-рот, ставили PAS-реакцию. Гистологические препараты изучали в условиях световой микроскопии. СГФ рассчитывали по формуле Cockcroft–Gault. Все пациенты получали базисную терапию бета-адреноблокаторами, статинами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или сартанами, антагонистами кальция, ацетилсалициловой кислотой, дипиридамолом, диуретиками, при недостаточном антигипертензивном эффекте – альфа-адреноблокаторами или препаратами центрально-

Таблиця 1

Характеристика больных

Показатель	1-я группа (n=67)	2-я группа (n=80)
Средний возраст больных, лет	34,1±3,1	33,8±2,7
Пол, м/ж	24/13	48/19
Критерий достоверности и уровень достоверности различий больных по полу	$\chi^2=0,22$; $p=0,62$	
Средняя продолжительность заболевания, лет	7,0±1,7	7,2±1,3
Морфологические варианты ХГН: – мезангиопролиферативный – мезангиокапиллярный – фокально-сегментарный гломерулосклероз-гиалиноз	14 (20,9%) 14 (20,9%) 7 (10,4%)	29 (36,5%) 10 (12,5%) 6 (7,5%)
Критерий достоверности и уровень достоверности различий морфологических вариантов ХГН между группами больных	$\chi^2=4,68$; $p=0,09$	

ного действия. По показаниям применяли антиаритмические средства. При проведении лечения использовали рекомендации ренопротекторной стратегии NKF и ERA-EDTA [9]. Группы больных не различались по частоте назначения и дозам базисной терапии ($\chi^2=0,19$; $p=0,86$ и $\chi^2=0,49$; $p=0,17$ соответственно). В контрольную группу вошли 30 практически здоровых людей аналогичного возраста (20 мужчин и 10 женщин).

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программ «Statistica 5.1» и «Biostatistica 4.03» с подсчетом критерия Стьюдента и χ^2 . Статистически значимые различия показателей определяли при уровне $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 2 представлены ССН у представителей 2-й группы. Среди вариантов гипертрофии левого желудочка преобладал концентрический ее вариант. Имели место хронические формы ИБС, систолическая и диастолическая дисфункция, а также нарушения ритма сердца, среди которых преобладала синусовая тахикардия и диагностически значимая наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия. Кроме того, у 11,9% больных отмечалась дилатация левого предсердия, у 10,4% – легочная гипертензия, у 36,3% – минимальная недостаточность митрального клапана, у 7,5% – умеренная и у 4,5% – значимая. Склероз/кальциноз аортального клапана был у 10,4% больных.

Из табл. 3 следует, что показатели среднесуточного (систолического и диастолического), среднедневного и средненочного АД различались у пациентов с ССН и без таковых, а также по сравнению со здоровыми. При этом как среднесуточное систолическое, так и среднесуточное диастолическое АД были статистически выше в группе с ССН.

На прогрессирование ХГН, прогрессирование нефросклеротических процессов и ухудшение функции почек оказывает влияние не только величина АД в абсолютном исчислении, но и продолжительность его повышения в течение суток (индекс времени для систолического и диастолического АД). Данный показатель отражает процент измерений АД, во время которого зарегистрированы цифры АД, превышающие нормальные величины. За

ССН у больных с ХГН

Таблиця 2

ССН	Частота
ГЛЖ: – концентрическая – эксцентрическая	40 (59,7%) 8 (11,9%)
Хронические формы ИБС: – постинфарктный кардиосклероз – стенокардия напряжения – безболевая ишемия миокарда	3 (4,5%) 5 (7,5%) 6 (8,9%)
Систолическая функция ЛЖ: – ФВ <45% – ФВ 45–70% – ФВ >70%	3 (4,5%) 35 (52,2%) 29 (43,3%)
Диастолическая дисфункция ЛЖ: – с нарушением податливости (расслабления) – псевдонормальная – рестриктивная	33 (49,3%) 15 (22,4%) 14 (20,9%)
Нарушения ритма: – синусовая аритмия – синусовая тахикардия – наджелудочковая экстрасистолия >100/сут – желудочковая экстрасистолия >100/сут – политопная экстрасистолия – эпизоды наджелудочковой тахикардии – парная желудочковая экстрасистолия – пароксизмы фибрилляции предсердий – постоянная форма фибрилляции предсердий	12 (17,9%) 30 (44,7%) 18 (26,8%) 7 (10,4%) 2 (3,0%) 1 (1,5%) 3 (4,5%) 1 (1,5%) 1 (1,5%)
Поражение клапанного аппарата: – дилатация левого предсердия – дилатация правого предсердия – легочная гипертензия – недостаточность митрального клапана минимальная умеренная значительная – недостаточность аортального клапана минимальная умеренная значительная – склероз/кальцификация аортального клапана	8 (11,9%) 2 (2,9%) 7 (10,4%) 29 (36,3%) 5 (7,5%) 3 (4,5%) 2 (2,9%) 1 (1,5%) – 7 (10,4%)

предельно нормальную величину в исследованиях принимают 25% как для систолического, так и для диастолического АД [7]. У пациентов с эссенциальной АГ данный показатель обычно превышает 50%. В нашем исследо-

Таблиця 3

Показатели циркадной variability АД у больных с ХГН и ССН, без ССН и у здоровых

Показатель	1-я группа (n=67)	2-я группа (n=80)	Здоровые
Среднесуточное систолическое/диастолическое АД, мм рт. ст.	170,0±7,5*/107,8±6,1*	180,5±9,5*/120,5±10,0**	128,1±5,6/80,7±4,2
Среднедневное систолическое/диастолическое АД, мм рт. ст.	157,0±7,5*/125,8±12,8*	182,6±10,5*/123,3±7,0**	125,1±4,9/75,2±3,7
Средноночное систолическое/диастолическое АД, мм рт. ст.	160,3±13,4*/10,2±18,2*	190,5±11,2*/129,6±10,7**	110,5±9,0/70,0±5,2
Среднесуточное пульсовое АД, мм рт. ст.	59,1±10,4*	60,5±9,6**	45,5±4,1
Среднедневное пульсовое АД, мм рт. ст.	61,7±10,2*	55,5±7,7**	50,0±4,7
Средноночное пульсовое АД	55,4±9,1*	65,0±8,0**	41,5±3,3
Систолический индекс времени, %	60,5	70,0	15,1
Диастолический индекс времени, %	55,0	68,0	13,0
Индекс систолической суточной гипотензии, %	10,0	5,0	0,2
Индекс диастолической суточной гипотензии, %	8,0	7,0	0,5
Систолический суточный индекс, %	8	-10	15
Диастолический суточный индекс, %	8	-15	14
Индекс variability систолического АД (день/ночь, мм рт. ст.)	18/10	20/12	14/13
Индекс variability диастолического АД (день/ночь, мм рт. ст.)	17/10	22/11	12/10

вании у здоровых людей эта величина не превышала 15% для систолического и 14% для диастолического давления. У больных с ХГН и ССН мы наблюдали трехкратное превышение данного показателя, что может свидетельствовать о большей продолжительности периода, во время которого АД превышало верхние границы нормы, а, следовательно, более длительным было неблагоприятное воздействие на жизненно важные органы, в том числе и почки, что, безусловно, способствует прогрессированию ХГН [8]. Такие параметры указывают на высокий кардиоваскулярный риск у пациентов данной категории.

Индекс систолической (диастолической) суточной гипотензии отражает процент измерений АД в течение суток, во время которых зарегистрированы эпизоды гипотензии: для дневного времени суток менее 110/70 мм рт. ст., для ночного – менее 90/60 мм рт. ст. Данный показатель может свидетельствовать о спонтанных или медикаментозно индуцированных эпизодах [2].

У подавляющего большинства здоровых людей и у некоторых пациентов АГ суточный индекс равен 10–20%, что свидетельствует о продолжительном и постепенном спонтанном снижении АД в ночные часы (тип dipper) [5]. При значении суточного индекса <10% (тип non-dipper) отмечается недостаточное снижение АД ночью. Считается, что значительное повышение АД в ночные часы является плохо контролируемым фактором, оказывающим существенное влияние на прогрессирование почечной патологии. При чрезмерном снижении АД ночью суточный индекс составляет более 20% (over-dipper или hyper-dipper) [6]. К четвертой группе относят пациентов со

стойкой ночной гипертензией, у которых показатели АД ночью существенно превосходят дневные, а суточный индекс имеет отрицательные значения (тип night peaker). Считается, что это наиболее тяжелый с точки зрения эффективности лечения и кардиоваскулярного прогноза контингент больных [7].

Выводы

1. Циркадный ритм АД у пациентов с ССН представлен прогностически неблагоприятным вариантом (тип night peaker) в отличие от больных без ССН, у которых отмечен более «физиологичный» тип non-dipper.

2. Показатели циркадной variability АД косвенно указывают на дальнейшее прогрессирование нефросклеротических процессов.

3. Увеличение индекса variability давления у больных с ХГН и ССН свидетельствует о высокой вероятности развития сосудистых катастроф.

4. Целесообразна разработка терапевтических режимов для проведения длительной индивидуальной комбинированной антигипертензивной терапии с учетом как варианта ССН, так и типа циркадной variability АД и степени кардиоваскулярного риска.

Список литературы

1. Дядык А.И. Почки и сердце. Сердце и почки. Аспекты лечения / А.И. Дядык // Мистецтво лікування. – 2004. – № 2. – С. 36–40.
2. Жарінов О.Й. Холтерівське моніторування електрокардіограми: еволюція клінічного застосування,

- діагностичні можливості, показання / О.Й. Жарінов, М.С. Сороківський, У.П. Черняга-Ройко // Укр. кардіол. журн. – 2004. – № 1. – С. 122–137.
3. Клінічна нефрологія / За ред. Л.А. Пирога. – К.: Здоров'я, 2004. – 528 с.
 4. Колесник М.О. Медико-профілактична допомога хворим нефрологічного профілю у 2005 році в Україні / М.О. Колесник, Н.О. Сайдакова // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2006. – № 4. – С. 21–40.
 5. Мухин, И.В. Изменение диффузионной способности легких под влиянием интервальной нормобарической гипокситерапии у больных хроническим гломерулонефритом с сопутствующим хроническим obstructивным заболеванием легких / И.В. Мухин // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2009. – № 1. – С. 43–46.
 6. Мухин И.В. Мембранопротективный подход к лечению коморбидной ренопальмональной патологии / И.В. Мухин // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2009. – № 2. – С. 33–38.
 7. Роль свободнорадикального окисления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при хронической почечной недостаточности / Ф.У. Дзгоева, Т.М. Гатагонова, Ф.С. Дзугоева и др. // Терпевт. арх. – 2010. – № 1. – С. 51–56.
 8. Тихоненко В.М. Холтеровское мониторирование (методические аспекты) / В.М. Тихоненко. – СПб: ИНКАРТ, 2006. – 48 с.
 9. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A.S. Levey, J. Coresh, E. Balk et al. // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 139. – P. 137–147.
 10. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality / R. Vanholder, Z. Massy, A. Argiles et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 20. – P. 1048–1056.
 11. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A.S. Go, G.M. Chertow, D. Fan et al. // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 1296–1305.
 12. Kidney disease as a risk factor for development for cardiovascular disease-A statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention / M.J. Sarnak, A.S. Levey, A.C. Schoolwerth et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2154–2169.
 13. Kidney function and cardiovascular disease in the hypertensive population: the ERIC-HTA study / J. Redon, L. Cea-Calvo, J.V. Lozano et al. // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 663–669.
 14. The effect of the World Kidney Day campaign on the awareness of chronic kidney disease and the status of risk factors for cardiovascular disease and renal progression / Ho Jun Chin, J.M. Ahn, Ki Young Na et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 25. – P. 413–419.

Циркадный ритм артеріального тиску у хворих на хронічний гломерулонефрит із серцево-судинними порушеннями

Т.С. Ігнатенко

РЕЗЮМЕ. У пацієнтів із первинним хронічним гломерулонефритом і серцево-судинними порушеннями встановлено прогностично несприятливий варіант варіабельності артеріального тиску, який відображає процеси подальшого прогресування ниркового захворювання і свідчить про високу вірогідність виникнення судинних катастроф.

Ключові слова: добова варіабельність, артеріальна гіпертензія, хронічний гломерулонефрит із серцево-судинними порушеннями.

Circadian rhythm of arterial blood pressure in patients with chronic glomerulonephritis and cardiovascular abnormalities

T.S. Ignatenko

SUMMARY. The author has established prognostic unfavorable variant of arterial blood pressure variability in the patients with primary chronic glomerulonephritis and cardiovascular abnormalities, evidencing for renal disease progression and the high probability of vascular catastrophes.

Key words: 24-hour variability, arterial hypertension, chronic glomerulonephritis with cardiovascular abnormalities.

Адрес для переписки:

Татьяна Степановна Игнатенко

Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение
83099, Донецк, пр-т Ильича, 14

УДК 547.915.5:612,017.1:616.13-004.6:616.132.2-008.64

В.К. Сєркова, Г.В. Побережна

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Інструментальні і біохімічні показники функції судинного ендотелію у пацієнтів з різними клінічними варіантами перебігу ішемічної хвороби серця

АНОТАЦІЯ

Узагальнено результати обстеження 96 пацієнтів з ІХС (67 чоловіків і 29 жінок), середній вік яких склав $55,52 \pm 4,47$ року. ІХС стабільну стенокардію напруження II функціонального класу було діагностовано у 31 пацієнта, III ФК – у 39, нестабільну (прогресуючу) стенокардію – у 26. У всіх обстежених вивчено судинорухову функцію ендотелію з використанням методу D.S. Celermajer et al. за допомогою доплєрографії плечових артерій під час проведення проб з оклюзією та з периферійним вазодилатором нітрогліцерином, а також визначено біохімічні маркери функції ендотелію (активність загальної, ендотеліальної та індукційної NO-синтази, рівень ендотеліну-1 та фактора Віллебранда). Встановлено, що прогресування ІХС асоціюється з порушенням судинорухової функції ендотелію, що проявляється зниженням як ендотелійзалежної, так і ендотелійнезалежної вазодилатації, паралельно із зростанням важкості захворювання. Погіршення судинорухової функції супроводжується підвищенням активності загальної NO-синтази, переважно за рахунок індукційної, рівня ендотеліну-1 і фактора Віллебранда. Визначено, що рівень фактора Віллебранда в крові є верифікованим маркером ендотеліальної дисфункції, який дозволяє оцінювати наявність і ступінь вираженості порушення функціонального стану ендотелію при ІХС та своєчасно призначати, коригувати і контролювати лікування, спрямоване на відновлення пошкодженої функціональної активності ендотеліальних клітин у хворих з цією патологією.

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1, фактор Віллебранда, ендотелійзалежна вазодилатація.

Судинний ендотелій здійснює місцеві процеси гемостазу, виявляє судинорухову, антитромбоцитарну, антикоагулянтну, тромболітичну, протизапальну, антиоксидантну та антипроліферативну активність, бере безпосередню участь у регуляції імунної відповіді; йому належить надзвичайно важлива роль у розвитку атеросклеротичних змін судинної стінки, у ремоделюванні судин та ангіогенезі [7, 10]. Порушення функціонального стану ендотелію розглядають як один з патогенетичних механізмів розвитку атеросклерозу [2, 8, 9].

Доведено, що вираження порушень ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії відображає ступінь атеросклеротичного ураження коронарних і сонних артерій [5, 13, 15]. Тому визначення ЕЗВД плечової ар-

терії можна розглядати як адекватний метод дослідження функціонального стану ендотелію судин.

У розвитку неадекватності кровопостачання міокарда з потребами його метаболізму при ІХС має значення порушення балансу відносин між вазоконстрикторними та вазодилаторними факторами, що секретує ендотелій судинної стінки. Найвагомішими вазоактивними сполуками, що секретує ендотелій судин, є азоту оксид (NO) та ендотелін-1 (ЕТ-1) [11, 16, 17]. Важливу роль у регуляції функції ендотелію та в процесах внутрішньосудинної коагуляції у пацієнтів з ІХС відіграє фактор Віллебранда, а підвищення його активності може слугувати чинником ризику тромбоутворення, що в свою чергу призводить до дестабілізації захворювань серцево-судинної системи [14, 19, 21].

Незважаючи на досить численні дослідження судинорухової функції ендотелію, дотепер не проводилося комплексного вивчення інструментальних і біохімічних маркерів ендотеліальної функції та співставлення цих чинників у хворих з різними варіантами ІХС.

Мета дослідження – оцінити ступінь змін інструментальних і біохімічних маркерів функції судинного ендотелію у хворих з різними варіантами перебігу ІХС та визначити їхню діагностичну і прогностичну значущість.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні брали участь 96 пацієнтів з ІХС (67 чоловіків і 29 жінок) віком від 35 до 70 років (середній вік – $55,52 \pm 4,47$ року). Діагноз ІХС та стенокардії напруження встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [18] і верифікували за допомогою ЕКГ у спокої та за результатами добового моніторування ЕКГ, велоергометричної проби і за показаннями – ехокардіографічного (ехоКГ) дослідження. Перенесений в минулому інфаркт міокарда (у 30 хворих) визначали на підставі анамнезу, підтвердженого медичною документацією, і типових змін на ЕКГ: патологічного зубця Q або стійких негативних зубців T, (принаймні в двох послідовних відведеннях) і/або за наявністю виявлених під час ехоКГ зон сегментарної гіпо- або акінезії.

Функціональний клас (ФК) стабільної стенокардії встановлювали відповідно до класифікації Канадського кардіологічного товариства (1976) в модифікації ВКНЦ АМН СРСР (1984). ІХС стабільну стенокардію напруження II ФК діагностовано у 31 (32,29%) пацієнта, III ФК – у 39 (40,62%); нестабільну (прогресуючу) стенокардію – у 26 (27,08%) пацієнтів з ІХС. Середня тривалість ІХС склала $7,6 \pm 1,1$ року.

У дослідження не включали пацієнтів із гіпертонічною хворобою, які перенесли ІМ або гостре порушення мозкового кровообігу менш ніж 6 міс тому, в яких на момент обстеження були виявлені захворювання печінки або нирок з порушенням функції, декомпенсований цукровий діабет, вади серця, ХСН ІА–ІІІ стадії, хронічні обструктивні захворювання легень, а також хворих із гострим або загостренням хронічного запального процесу будь-якої локалізації; пацієнтів з алергічними та інфекційними захворюваннями. Контрольна група включала 30 практично здорових осіб аналогічного віку та статі.

У всіх пацієнтів, крім загальноклінічних та лабораторних досліджень, визначали стан судинорухової функції ендотелію і біохімічні маркери ендотеліальної дисфункції.

Судинорухову функцію ендотелію артерій у хворих оцінювали з використанням методики D.S. Celermajer et al. [20] за допомогою доплерографії плечових артерій (вимірювання діаметра артерій, лінійної швидкості кровотоку – ЛШК) під час проведення проб з оклюзією («манжеткова» проба) та з периферійним вазодилататором нітрогліцерином (апарат «Logiq» – 500 МО, лінійний датчик 6,5–13 МГц, США). ЕЗВД розраховували як співвідношення зміни діаметра плечової артерії в фазу реактивної гіперемії по відношенню до його значення у стані

спокою, визначену у відсотках (Δdrh , нормальною реакцією вважали приріст дилатації артерії понад 10% від початкового діаметра на фоні реактивної гіперемії (ЕЗВД) та понад 15% – після вживання нітрогліцерину (ендотеліїнезалежна вазодилатація – ЕНЗВД) [4].

З біохімічних критеріїв ендотеліальної дисфункції (ЕДФ) визначали активність NO-синтаз, які непрямо характеризують концентрацію в крові вазодилатуючого чинника – NO, рівень ET-1 – найпотужнішого вазоконстриктора та фактора Віллебранда, який грає важливу роль у регуляції функції ендотелію та в процесах внутрішньосудинної коагуляції у пацієнтів з ІХС.

Визначення активності NO-синтаз – загальної (NOS_{3ag}) та індукційної (i-NOS) проводили за допомогою спектрофотометричного методу. Принцип методу: NO-синтаза каталізує перетворення L-аргініну в цитрулін та NO. NO – нестабільна молекула, що перетворюється в нітрит та нітрат; вміст нітритів та нітратів визначають відповідно до методу L. Green за допомогою реактиву Гріса. Відомо, що вміст нітритів пропорційний активності NO-синтази. Активність ендотеліальної NO-синтази (e-NOS) розраховували таким чином: e-NOS = NOS_{3ag} – i-NOS [6].

Рівень ET-1 у сироватці крові досліджували імуноферментним методом за допомогою наборів спеціальних реактивів (набір «Endotelin-1» виробництва «DRG», США).

Активність фактора Віллебранда визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «Shield diagnostics» (Велика Британія).

Кров для визначення активності NO-синтаз і ET-1 набирали з ліктьової вени вранці натщесерце, через 12–18 год після останнього прийому їжі з використанням одноразових систем типу «Vacutest®» у пробірки без антикоагулянта. Після відстоювання (протягом 30 хв) сироватку відокремлювали центрифугуванням (за швидкості 1800 об./хв протягом 15 хв). Для визначення активності фактора Віллебранда кров збирали в системи типу «Vacutest®», що містили K3EDTA; після відстоювання протягом 30 хв і центрифугування (за швидкості 1800 об./хв упродовж 15 хв) відбирали плазму. Відібрану сироватку та плазму розливали в попередньо марковані одноразові пластикові пробірки з кришечками (V=0,5–1,5 мл), заморожували за температури -40°C з подальшим зберіганням зразків у морозильній камері за температури, що не перевищувала -25°C .

Отримані значення всіх показників інструментальних та біохімічних методів діагностики порівнювали з контрольними нормативами.

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows 6.0. Середні значення відображали у вигляді Me (II), де Me – медіана, II – інтерквартильний інтервал. Визначення достовірності відмінностей між групами проводили за допомогою тесту Wilcoxon–Mann–Whitney та непараметричного методу Kruskal–Wallis. Порівняльний аналіз відмінностей здійснювали за критерієм χ^2 . Кореляційний аналіз виконували за методом Pearson і Spearman,

для визначення відмінностей конкретних параметрів в окремих групах використовували метод лінійних контрастів [12].

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз ЕЗВД у пацієнтів з ІХС виявив її зниження, що визначалось в зменшенні відсотка приросту діаметра артерії у відповідь на пробу з декомпресією (на 45,7%) порівняно з показниками в контрольній групі. Після застосування нітрогліцерину приріст діаметра плечової артерії склав 12,53 (9,63; 13,91)%, що суттєво (на 30,1%) нижче за показники в контрольній групі. Інтегральний показник ЕДФ (ПЕДФ), що відображає співвідношення ЕЗВД та ЕНЗВД, також був суттєво знижений (на 23,1%) порівняно із таким у здорових осіб.

Нормальний тип судинорухової реакції на проведення проби з оклюзією спостерігали у 30 (31,25%) з 96 пацієнтів з ІХС, а після прийому нітрогліцерину – у 36 (37,5%). Знижену вазодилатаційну реакцію судин під час проведення проби з декомпресією спостерігали у 53 (55,21%) хворих, після проби з нітрогліцерином – у 52 (54,17%). Патологічну констрикцію виявляли частіше при визначенні ЕЗВД – у 13 (13,54%) хворих, ніж при визначенні ЕНЗВД – у 8 (8,33%). Зіставлення цих даних свідчить, що розвиток ІХС відбувається на тлі порушення як ЕЗВД, так і ЕНЗВД, однак порушення ЕЗВД виражено більшою мірою, ніж ЕНЗВД.

Ступінь наростання дисфункції судинного ендотелію збільшувався у міру прогресування захворювання (табл. 1). У хворих зі стабільною стенокардією ІІІ ФК на тлі подальшого зниження ЕЗВД відзначено погіршення також показників ЕНЗВД. Найбільш значним це погіршення було у хворих із загостренням атеросклеротичного процесу, що проявлялось гострим коронарним синдро-

мом (ГКС) і встановленням у подальшому діагнозу нестабільної (прогресуючої) стенокардії.

Серед пацієнтів з ІХС стабільною стенокардією ІІ ФК нормальну відповідь на пробу з декомпресією спостерігали у 45,16%, знижену – у 48,39% і вазоконстрикторну реакцію – у 6,45%. У хворих із стабільною стенокардією ІІІ ФК частота нормальної відповіді складала 33,33%, але частіше виявляли знижену реакцію (61,11%) та вазоконстрикцію (13,89%) ($p < 0,05$). Звертає увагу подальше підвищення частоти патологічних судинних реакцій у хворих з нестабільною стенокардією – зниженої відповіді (у 61,54%) і вазоконстрикції (у 23,08%). Таким чином, прогресування захворювання і його загострення супроводжувалося зростанням частоти патологічних реакцій на пробу з декомпресією, особливо парадоксальної відповіді у вигляді вазоконстрикції.

Співставлення характеру реакцій на проби з декомпресією і нітрогліцерином виявило, що за аналогічної спрямованості змін ЕЗВД і ЕНЗВД при прогресуванні і загостренні ІХС існують деякі відмінності. Так, у хворих зі стабільною стенокардією ІІ ФК частота змін ЕЗВД була вищою, ніж така ЕНЗВД. Однак у пацієнтів з більш важким перебігом захворювання (стенокардія ІІІ ФК) і особливо у разі його загострення (нестабільна стенокардія) патологічні судинні реакції на введення нітрогліцерину спостерігали частіше, ніж під час проби з декомпресією.

Зниження залежної від ендотелію вазодилатації свідчить про ушкодження судинного ендотелію, що може бути обумовлено зменшенням продукції вазодилатуючих та підвищенням синтезу вазоконстрикторних чинників. Зменшення відповіді судинного ендотелію на введення нітрогліцерину може свідчити або про зниження чутливості ендотеліальних рецепторів до NO за тривалого

Таблиця 1

Біохімічні маркери ЕДФ у здорових осіб та у хворих з різними клінічними варіантами ІХС

Показник	Контрольна група (n=30)	Стабільна стенокардія ІІ ФК (n=31)	Стабільна стенокардія ІІІ ФК (n=39)	ГКС (n=26)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
D, см	3,85 (3,50; 4,55)	4,10 (3,60; 4,70)	4,12 (4,10; 4,60)	4,05 (3,60; 4,80)	нд	нд	нд
V, м/с	0,76 (0,60; 0,85)	0,68* (0,62; 0,90)	0,64* (0,60; 0,88)	0,62* (0,58; 0,92)	нд	нд	нд
D/V, од.	5,10 (4,85; 8,15)	6,02 (5,30; 7,77)	6,43* (5,94; 8,00)	6,53* (4,73; 6,24)	нд	нд	нд
Δdrh, %	13,97 (11,85; 15,24)	9,49* (3,51; 12,12)	7,24* (3,36; 10,21)	5,82* (-2,23; 9,82)	<0,05	<0,05	<0,05
Δdng, %	17,92 (15,45; 19,15)	16,03 (4,78; 19,64)	14,32* (1,90; 18,27)	12,33* (-4,11; 13,64)	<0,05	<0,01	<0,05
ПЕДФ, од.	0,78 (0,68; 0,90)	0,59* (-1,02; 1,33)	0,51* (0,28; 0,92)	0,47* (0,21; 0,72)	<0,05	<0,01	<0,05

Примітки: * – вірогідність відмінностей показників по відношенню до осіб контрольної групи ($p < 0,05$); p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – вірогідність відмінностей між хворими різних груп; нд – немає достовірної різниці ($p > 0,05$); D – діаметр плечової артерії до проведення проби; V – ЛШК в плечовій артерії до проведення проби; D/V – співвідношення діаметра артерії та ЛШК; Δdrh – відсоток приросту діаметра плечової артерії після проведення проби з декомпресією; Δdng – відсоток приросту діаметра плечової артерії після проведення проби з нітрогліцерином; ПЕДФ – показник ЕДФ.

використання нітропрепаратів, або про неспроможність судини реагувати на введення релаксуючих речовин. У цьому може полягати одна з причин виникнення толерантності до препаратів нітрогліцерину.

Аналіз біохімічних маркерів ЕДФ у пацієнтів з ІХС виявив підвищення ферментативної активності загальної NO-синтази, переважно за рахунок i-NOS, активність якої більше ніж утричі перевищувала показники у здорових осіб. Активність e-NOS, хоча і була достовірно вище, ніж у здорових ($p=0,008$), але ступінь її підвищення був значно меншим, ніж i-NOS (14,28 проти 208,57% відповідно). Відомо, що активність NOS прямо залежить від рівня синтезованого NO, оскільки NO регулює її за механізмом від'ємного негативного зв'язку [3]. Підвищення активності i-NOS, яка виділяється з активованих макрофагів і синтезується під впливом цитокінів та інших біологічно активних речовин, відбувається за наявності в організмі патологічних станів. Отже, значне підвищення активності i-NOS у пацієнтів з ІХС можна трактувати, по-перше, як відповідь на дефіцит NO, а, по-друге, як показник значної вираженості патологічного процесу на тлі зростання активності різних біологічних речовин та проявів ЕДФ при ІХС [1].

Активність i-NOS підвищувалась у міру збільшення важкості захворювання та з його загострення (табл. 2), активність e-NOS достовірно була вищою у хворих тільки з прогресуючою стенокардією.

Рівень ET-1 у сироватці крові у пацієнтів з ІХС достовірно підвищувався відносно показників у здорових осіб. У пацієнтів з ІХС і стабільною стенокардією III ФК та у хворих із прогресуючою стенокардією відбувалось подальше прогресивне зростання рівня ET-1 порівняно з таким у пацієнтів зі стабільною стенокардією II ФК, що може бути розцінено як негативний прогностичний чинник (див. табл. 2).

Активність фактора Віллебранда була підвищена у 55 (57,29%) з 96 обстежених пацієнтів з ІХС. Середня вели-

чина цього показника у обстежених вірогідно перевищувала показник в осіб контрольної групи (див. табл.2). Встановлено різницю показників у групах хворих з різними клінічними варіантами ІХС (див. табл. 2). Найбільшим цей показник був у хворих з ГКС, меншим – у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження III ФК.

Отже, виявлено залежність між рівнем фактора Віллебранда в крові та клінічними проявами ІХС, що підкреслює значущість дисфункції судинного ендотелію в патогенезі цього захворювання. Величина фактора Віллебранда корелювала із ФК стенокардії напруження ($r=0,58$; $p<0,01$). Тісний зв'язок між фактором Віллебранда та клінічною важкістю стенокардії можна пояснити порушенням функції ендотелію у таких пацієнтів.

Таким чином, виявлені зміни ендотеліальної функції свідчать про їхній значний внесок у патогенез атеросклерозу та ІХС.

Висновки

1. Формування і прогресування ІХС асоціюється з порушенням судинорухової функції ендотелію, що проявляється зниженням як ЕЗВД, так і ЕНЗВД. Зростання важкості захворювання відбувається паралельно з подальшим порушенням вазоактивної функції ендотелію та підвищенням частоти патологічної відповіді у вигляді її зниження або патологічної вазоконстрикції на проведення проб з декомпресією і введенням нітрогліцерину.

2. Погіршення судинорухової функції ендотелію, що характеризується зменшенням приросту діаметра плечової артерії у відповідь на реактивну гіперемію, супроводжується підвищенням активності NOSзаг., переважно за рахунок i-NOS, підвищенням рівня ET-1 і фактора Віллебранда.

3. Рівень фактора Віллебранда в крові є верифікованим маркером ЕДФ, що дозволяє оцінювати наявність і ступінь вираженості порушення функціонального стану ендотелію при ІХС з високим ступенем точності та своєчасно призначати, коригувати і контролювати лікування, що спрямоване на відновлення пошкодженої

Таблиця 2

Біохімічні маркери ЕДФ у здорових осіб та у хворих з різними клінічними варіантами ІХС

Біохімічний показник	Контрольна група (n=30)	Стабільна стенокардія II ФК (n=31)	Стабільна стенокардія III ФК (n= 39)	Прогресуюча стенокардія (n=26)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
NOSзаг., пмоль/хв·мг білка	1,12 (0,99; 1,38)	1,62 (1,19; 1,88)	1,99* (1,84; 2,21)	2,00 * (1,81; 2,17)	<0,0001	<0,0001	нд
e-NOS, пмоль/хв·мг білка	0,77 (0,68; 0,87)	0,79 (0,68; 0,87)	0,83* (0,79; 1,11)	0,92* (0,72; 1,09)	0,0003	0,0005	нд
i-NOS, пмоль/хв·мг білка	0,35 (0,24; 0,53)	0,83 (0,54; 1,03)	1,16* (0,87; 1,34)	1,08* (0,90; 1,29)	<0,0001	<0,0001	нд
ET-1, пг/мл	4,01 (3,42; 4,69)	9,01 (7,42; 11,69)	12,49* (10,42; 24,45)	18,38* (14,48; 25,35)	<0,0001	<0,0001	0,011
Фактор Віллебранда, %	92,4 (72,1; 104,2)	92,4 (72,1; 104,2)	131,8* (98,4; 145,2)	139,7* (98,6; 147,0)	0,0002	<0,0001	нд

Примітки: * – вірогідність відмінностей показників по відношенню до осіб контрольної групи ($p<0,05$); p_{1-2} , p_{1-3} , p_{2-3} – вірогідність відмінностей між хворими різними групами; нд – немає достовірної різниці ($p>0,05$); D – діаметр плечової артерії до проведення проби; V – ЛШК в плечовій артерії до проведення проби; D/V – співвідношення діаметра артерії та ЛШК; Δdrh – відсоток приросту діаметра плечової артерії після проведення проби з декомпресією; Δdng – відсоток приросту діаметра плечової артерії після проведення проби з нітрогліцеринном; ПЕДФ – показник ЕДФ.

функціональної активності ендотеліальних клітин у хворих з цією патологією.

Функціональний стан судинного ендотелію є чинником, що відіграє важливу роль у прогресуванні ІХС. Однак, незважаючи на наявність робіт, присвячених дослідженню ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з ІХС, залишаються невирішеними деякі питання і, зокрема, про первинне або опосередковане виникнення дисфункції ендотелію у хворих цього контингенту, про вплив пошкодження ендотелію на характер перебігу ІХС і про можливість цілеспрямованої корекції дисфункції судинного ендотелію.

Список літератури

- Ванин А.Ф. Оксид азота – регулятор клеточного метаболизма / А.Ф. Ванин // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7, № 11. – С. 7–12.
- Варганова О.А. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее коррекции периндоприлом / О.А. Варганова, Н.В. Михайлова, Т.Е. Морозова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 40–45.
- Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе / Е.Б. Манухина, Б.В. Смирин, И.Ю. Малышев и др. // Известия РАН. – 2002. – № 3. – С. 54–58.
- Джурич Д. Применение тестов реактивности плечевой артерии при оценке дисфункции эндотелия в процессе старения / Д. Джурич, Е. Стефанович, Н. Тасич // Кардиология. – 2000. – № 11. – С. 24–27.
- Клиническое значение неинвазивной (ультразвуковой) оценки функции эндотелия / Е.Л. Трисветова, Н.М. Вараницка, Р.Ф. Ермолкевич, О.А. Патурская // Медицина. – 2007. – № 3. – С. 48–52.
- Ковальова О.М. Діагностика ендотеліальної функції – оцінка вазоактивного пулу оксиду азота (Методичні рекомендації. Установа-розробник: Харківський медичний університет, МОЗ України) / О.М. Ковальова, Г.В. Демиденко, Т.В. Горбач. – К.: Друкарня СПД ФО Тарасенко В. П. – 2007. – 18 с.
- Коркушко О.В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
- Лутай М.И. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе / М.И. Лутай, И.П. Голикова, В.А. Слободской // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 5. – С. 37–47.
- Лысенко М.Э. Функциональное состояние эндотелия и особенности липидного спектра крови при ИБС / М.Э. Лысенко // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 2. – С. 21–24.
- Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца / Н.А. Мазур // Терапевт. арх. – 2003. – № 3. – С. 84–86.
- Петрищев Н.Н. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – № 2. – С. 148–163.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва // М.: МедиаСфера. 2006. – 312 с.
- Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе / Е.В. Шляхто, О.А. Беркович, О.Д. Беяева и др. // Междунар. мед. журн. – 2002. – № 3. – С. 9–13.
- Шушляпин О.И. Фактор Виллебранда и эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии / О.И. Шушляпин // Лікування та діагностика. – 2002. – № 3. – С. 64–66.
- Davies M.J. The vascular endothelium. A new horizon / M.J. Davies, P. Hagan // Ann. Surg. – 2000. – Vol. 218. – P. 593–609.
- Endothelial dysfunction, oxide stress and risk of cardiovascular events in patients with any coronary disease / T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn [et al.] // Circulation. – 2001. – V. 104. – P. 2673–2678.
- Halcox J. Endothelial dysfunction and prognosis // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 653–659.
- Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the ESC // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27 (11). – P. 1341–1381.
- Mechanoenzymatic Cleavage of the Ultralarge Vascular Protein von Willebrand Factor / X. Zhang, K. Halvorsen, Cheng-Zhong Zhang [et al.] // Science. – 2009. – Vol. 324, N 5932. – P. 1330–1334.
- Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
- Simon D. Association studies between -1185A/G von Willebrand factor gene polymorphism and coronary artery disease // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2003. – Vol. 36, N 6. – P. 709–714.

Инструментальные и биохимические показатели функции сосудистого эндотелия у пациентов с различными вариантами течения ишемической болезни сердца

В.К. Серкова, А.В. Побережная

РЕЗЮМЕ. Обобщены результаты обследования 96 пациентов с ИБС (67 мужчин и 29 женщин), средний возраст которых составил $55,52 \pm 4,47$ года. ИБС стабильная стенокардия напряжения II функционального класса диагностирована у 31 пациента, III ФК – у 39, нестабильная (прогрессирующая) стенокардия – у 26. У всех обследованных изучена сосудодвигательная функция эндотелия с использованием метода D.S. Celermajer et al. с помощью доплерографии плечевых артерий при проведении проб с окклюзией и с периферическим вазодилататором нитроглицерином, а также определены биохимические маркеры функции эндотелия (активность общей, эндотелиальной и индуцибельной NO-синтазы, уровень эндотелина-1 и фактора Виллебранда). Установлено, что прогрессирование ИБС ассоциируется с нарушением сосудодвигательной функции эндотелия, что проявляется снижением как эндотелийзависимой, так и эндотелийнезависимой вазодилатации, параллельно с нарастанием тяжести заболевания. Ухудшение сосудодвигательной функции сопровождается повышением активности общей NO-синтазы, преимущественно за счет индуцибельной, уровня эндотелина-1 и фактора Виллебранда. Установлено, что уровень фактора Виллебранда в крови является верифицированным маркером эндотелиальной дисфункции, который позволяет оценивать наличие и степень выраженности нарушения функционального состояния эндотелия при ИБС и своевременно назначать, корректировать и контролировать лечение, направленное на восстановление поврежденной функциональной активности эндотелиальных клеток у больных с этой патологией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, фактор Виллебранда, эндотелийзависимая вазодилатация.

Instrumental and biochemical indexes of vascular endothelium functioning in the patients with different clinical variants of ischemic heart disease

V.K. Serkova, A.V. Poberezhna

SUMMARY. The results of examination of 96 patients with IHD (67 men and 29 women, average age 55.52 ± 4.47 years) are presented. IHD 2nd functional class (FC) stable angina pectoris was diagnosed in 31 pts, 3rd FC in 39 pts and unstable (progressing) angina pectoris was found in 26 pts. The vasomotor function of the endothelium was examined in all study subjects by using the method of D.S. Celermajer et al. (dopplerography of brachial arteries during occlusion tests and with peripheral vasodilator nitroglycerine). The biochemical markers of endothelium functioning were determined such as general, endothelial and inducible NO-synthesis activities, endothelin-1 level and Willebrand's factor. IHD progression was associated with endothelium dysfunction. This was manifested by decrease of both endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilatation along with more marked disease severity. Deterioration of vasomotor function was accompanied by an increased overall NO-synthase activity, as well as increased endothelin-1 level and factor Willebrand values. The blood level of von Willebrand factor has been found as the verified marker of endothelial dysfunction, which allows evaluate the presence and severity of endothelial dysfunction in coronary heart disease and timely conduct properly prescribed, supervised and corrected treatment in order to restore functional activity of the endothelium in patients with this pathology.

Key words: ischemic heart disease, endothelium dysfunction, endothelin-1, Willebrand factor, endothelium-dependent vasodilatation, endothelium-independent vasodilatation.

Адреса для листування:Ганна Вікторівна Побережна
21021, Вінниця, вул. Космонавтів, 73, кв. 49

УДК 616.1-004.6:616.12-005.4

Т.В. Анিকেєва

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Эндотелиальная функция сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца и атеросклеротическим поражением артерий

АННОТАЦИЯ

При ишемической болезни сердца и периферическом атеросклерозе наблюдается выраженный дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилаторными системами эндотелия. Интегральная выраженность периферического атеросклероза связана с уровнями гомоцистеина, тромбоксана A2 и простагландина E2, а коронарных артерий – с состоянием эндотелийзависимой вазодилатации и содержанием в крови NO₂.

Ключевые слова:

атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная функция.

В последние годы вопрос о роли эндотелиальной дисфункции сосудов (ЭДС) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний приобретает особую актуальность [1, 6]. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) одним из главных факторов инициации ЭДС является гемодинамическая составляющая, которая в местах турбулентного тока крови нарушает нормальное (вдоль сосудов) ориентирование эндотелиальных клеток и тем самым уменьшает выделение оксида азота (NO) в артериальном русле [4].

Существует достоверная связь между параметрами эластичности и жесткости артериальной стенки и степенью атеросклероза в различных участках сосудистого русла, что позволяет использовать эти показатели в качестве индикаторов генерализованного атеросклероза и маркеров тяжести ИБС [7]. Снижение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) связывают с уменьшением способности системы NO регулировать сосудистый тонус в условиях патологической стимуляции оксидантной синтазы (NOS). NO является ключевым регулятором сосудистого гомеостаза, наиболее мощным из известных эндогенных вазодилаторов [11]. Поступая в гладкомышечные клетки сосудов, NO активирует гуанилатциклазу, превращаясь в NO₂ [1], ингибирует многие ключевые звенья атерогенеза за счет активации синтеза эндотелиальной NOS [3]. Ингибитор NOS N-G-монометил-L-аргинин повышает коронарный резерв крови у пациентов с ИБС [9].

В гладкомышечных клетках сосудов гуанилатциклаза превращает NO в cGMP (вторичный мессенджер NO),

уровень которого уменьшается согласно нарастанию функционального класса сердечной недостаточности (ФКSN) и концентрации в сыворотке эндотелина (ЭТ)1. Исследование параметров вазодилатора cGMP и вазоконстриктора ЭТ1 в настоящее время используется для оценки эндотелиальной функции сосудов (ЭФС) при ИБС [2]. Наряду с ЭТ1, вазоконстрикторным действием обладают тромбоксан (Tx) A2 и простагландин (Pg) F2α, непосредственно действующие на гладкомышечные клетки сосудов [6].

Доказано участие провоспалительных цитокинов в патогенетических построениях при ИБС [10]. Среди таких воспалительных маркеров ИБС и атеросклероза отмечают C-реактивный протеин (СРП), фибриноген, интерлейкины (IL1β, IL6, IL8, IL10) и туморнекротический фактор (TNF) α, но только последний цитокин (отчасти также IL6), по данным I.Gotsman et al. [8], имеет четкие прямые корреляционные связи показателя в крови со степенью стеноза сосудов. Между тем, имеются данные, что повышенное содержание IL1β в миокарде больных инфарктом миокарда (ИМ) обладает неким защитным действием, препятствуя ремоделированию мышцы левого желудочка сердца.

Гомоцистеин (Hc) считается маркером ЭДС [9], независимым фактором риска развития ИБС и атеросклеротических изменений экстракоронарных сосудов [3, 9], особенно у больных сахарным диабетом.

Цель исследования – проанализировать зависимость составляющих ЭФС от среднего показателя стеноза

(СПС) екстракардіальних судів і патогенетическе впливння ЕДС на тяжість змєненій ЕЗВД, ендотеліє-зависимий вазодилатації (ЭНВД), периферического судистого спротивлення (ПСС), атеросклеротических поражєний аорты, сонных и магистральных артерий у пацієнтів с ИБС.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 142 больных в возрасте от 36 до 78 лет (в среднем $60,7 \pm 0,64$ года), среди которых было 78% мужчин и 22% женщин. Функциональный класс стенокардии (ФКС) I установлен у 16% пациентов, ФКС II – у 32%, ФКС III – у 39%, ФКС IV – у 13%; ФКС I – у 32%, ФКС II – у 55%, ФКС III – у 12%, ФКС IV – у 1%, артериальная гипертензия констатирована в 73% случаев. Гиперлипидемия обнаружена у 85% больных, среди которых 2А тип – у 38%, 2В – у 49%, 3 – у 5%, 4 – у 8%. 72 (50,7%) пациента в прошлом перенесли ИМ в сроках от 1 года до 15 лет (в среднем $4,9 \pm 0,46$ года). В различных комбинациях верхушечная локализация ИМ установлена у 9,9% от общего числа больных и у 19,4% от лиц, перенесших ИМ, перегородочная – соответственно у 18,3 и 36,1%, передней стенки левого желудочка – у 23,9 и 47,2%, боковой – у 12,7 и 25%, диафрагмальной – у 11,3 и 22,2%, задней – у 24,7 и 48,6%. Атеросклеротическое поражение левой коронарной артерии (ЛКА) обнаружено у 89,4% обследованных, правой коронарной артерии (ПКА) – у 67,6%, аорты – у 49,3%, различных стволов сонных артерий – у 67,8%, периферических – у 59,2%. Проксимальный сегмент огибающей ветви ЛКА был вовлечен в процесс у 64,1% больных, средний – у 44,4%, дистальный – у 35,9%, проксимальный передней межжелудочковой ветви ЛКА – у 66,9%, средний – у 66,2%, дистальный – у 41,6%, проксимальный общей ветви ПКА – у 56,3%, средний – у 45,1%, дистальный – у 28,2%, проксимальный и дистальный задней межжелудочковой ветви ПКА – соответственно у 1,4%, средний – у 5,6%.

Склерозирование левой общей сонной артерии (ЛОСА) диагностировано у 57,8% от числа обследованных пациентов, правой общей сонной артерии (ПОСА) – у 54,9%, левой внутренней сонной артерии (ЛВСА) – у 50,7%, правой внутренней сонной артерии (ПВСА) – у 40,9%, подвздошных артерий – у 26,8%, бедренных – у 33,1%, берцовых – у 41,6%, подколенных – у 11,3%, подключичных – у 11,3%, почечных – у 2,8%, позвоночных – у 13,4%. Интегральные СПС этих сосудов соответственно составили $1,43 \pm 0,117$ у.е., $1,36 \pm 0,111$ у.е., $1,25 \pm 0,116$ у.е., $1,07 \pm 0,119$ у.е., $0,55 \pm 0,088$ у.е., $0,62 \pm 0,087$ у.е., $0,73 \pm 0,085$ у.е., $0,32 \pm 0,076$ у.е., $0,24 \pm 0,067$ у.е., $0,04 \pm 0,022$ у.е., $0,18 \pm 0,044$ у.е. В целом, СПС сосудов у обследованных был равен $0,90 \pm 0,031$ у.е., в том числе ЛКА – $1,54 \pm 0,091$ у.е., ПКА – $0,65 \pm 0,051$ у.е.

Основную (1-ю) группу составили 112 (79%) больных с атеросклеротическим поражением экстракоронарных артерий, остальные 30 (21%) вошли в контрольную группу (2-ю). Пациенты основной группы по возрасту были на 4 года старше, у них чаще выявляли изменения камер сердца, но на 12% реже отмечали в анамнезе ИМ. Досто-

верные отличия 1-й и 2-й групп по полу, ФКС, ФКСН, характеру артериального давления, СДжж, ДДжж, СПС ЛКА и ПКА отсутствовали.

Всем пациентам выполняли электрокардиографию (аппараты «МИДАК-ЕК1Т», Украина и «Fukuda Denshi Cardimax-FX326», Япония), эхокардиографию (аппарат «Acuson-Aspen-Siemens», Германия), холтеровское мониторирование (аппарат «Кардиотехника-04-08», Россия), ангиографию (аппарат «Angiostar-Plus-Siemens», Германия), ультразвуковое исследование сосудов (аппарат «Aplia-XG-Toshiba», Япония). Реактивность артерий оценивали по ЭЗВД и ЭНВД [5]. Всем пациентам выполняли биохимические исследования (изучение уровней в крови холестерина и фракций, NO_2), иммуноферментные (определение содержания в крови ET1, TxA2, PgI2, PgE2, PgF2 α , IL1 α , TNF α , cGMP, Hc).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа. Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), дисперсии (D), Стюдента (t) и достоверность статистических показателей (p).

Результаты исследования и их обсуждение

У обследованных нами больных показатели в крови ET1 составляли $5,8 \pm 0,14$ пг/мл, TxA2 $18,9 \pm 0,81$ нг/мл, PgI2 $36,3 \pm 0,66$ нг/мл, PgE2 $4,4 \pm 0,18$ нг/мл, PgF2 α $18,2 \pm 0,57$ нг/мл, IL1 β $84,8 \pm 8,65$ пг/мл, TNF α $163,9 \pm 19,04$ пг/мл, NO_2 $5,7 \pm 0,07$ мкмоль/л, cGMP $13,3 \pm 0,20$ пкмоль/мл, Hc $15,9 \pm 0,31$ мкмоль/л. По данным многофакторного дисперсионного анализа на интегральное состояние ЭФС при ИБС влияют пол и возраст пациентов. По данным дисперсионного анализа на интегральный СПС периферических артерий оказывает влияние ($p < 0,001$) состояние ЭЗВД и ЭНВД, с параметрами которых существуют обратные корреляционные связи. Кроме того, на тяжесть атеросклеротического поражения магистральных сосудов оказывают воздействие показатели TxA2, PgE2, PgF2 α и Hc, причем с концентрациями с TxA2 и Hc существуют прямые регрессионные связи, а с PgE2 – обратная зависимость. С учетом статистического анализа полученных данных исследования можно считать, что степень выраженности атеросклеротического поражения экстракардиальных сосудов отражают уровни в крови TxA2 > 21 нг/мл, PgI2 < 34 нг/мл, Hc > 17 мкмоль/л (более или менее $M \pm 3m$ больных).

О роли Hc в патогенетических построениях при ИБС речь шла выше. У пациентов с поражением экстракардиальных сосудов достоверно возрастал на 65% только уровень Hc в крови ($p < 0,001$) (табл. 1).

СПС ЛКА и ПКА обратно коррелирует с параметром ЭЗВД (соответственно $r = -0,342$, $p < 0,001$ и $r = -0,184$, $p = 0,028$) и ЭНВД ($r = -0,275$, $p = 0,001$ и $r = -0,244$, $p = 0,003$), что отражено на рисунке.

Тяжесть склероза ЛКА и ПКА имеет также прямые корреляционные связи с NO_2 и Hc. Кроме того, СПС

Показатели ЭФС у пациентов
с ИБС основной и контрольной групп (M±m)

Показатель	Группа больных		Отличия	
	основная (n=112)	контрольная (n=30)	t	p
ЭТ1, пг/мл	5,8±0,16	5,8±0,30	0,24	0,808
ТхА2, нг/мл	19,6±0,98	16,4±0,93	1,63	0,106
PgI2, нг/мл	35,8±0,75	38,2±1,32	1,54	0,126
PgE2, нг/мл	4,3±0,19	4,9±0,42	1,37	0,174
PgF2α, нг/мл	18,0±0,66	18,7±1,07	0,50	0,621
IL1β, пг/мл	80,3±9,11	101,4±22,85	1,00	0,321
TNFα, пг/мл	168,8±22,15	145,1±36,27	0,51	0,613
NO ₂ , мкмоль/л	5,7±0,08	5,7±0,17	0,04	0,968
cGMP, пкмоль/мл	13,2±0,23	13,5±0,39	0,63	0,533
Нс, мкмоль/л	17,3±0,23	10,5±0,51	13,15	<0,001

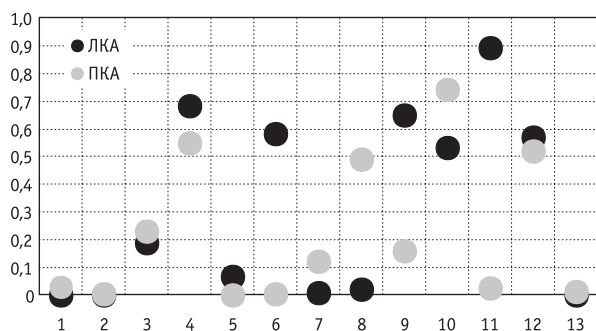


Рисунок. Достоверность корреляционных связей (r , r) СПС коронарных артерий с параметрами сосудистой реактивности и ЭФС у обследованных. **Примечание.** 1 – ЭЗВД, 2 – ЭНВД, 3 – ПСС, 4 – ЭТ1, 5 – ТхА2, 6 – PgI2, 7 – PgE2, 8 – PgF2α, 9 – IL1β, 10 – TNFα, 11 – NO₂, 12 – cGMP, 13 – Нс.

ЛКА обратно соотносится с PgE2 и PgF2α, а PKA – позитивно с ТхА2 и негативно с PgI2.

СПС всех ветвей коронарных артерий связан с состоянием ЭЗВД, а СПС средних и дистальных сегментов огибающей и передней межжелудочковой ветвей ЛКА также ассоциируется с ЭНВД. На выраженность склероза проксимального и среднего сегментов огибающей ветви ЛКА влияют PgE2 и IL1β, а межжелудочковой ветви – PgF2α и IL1β. Уровень ЭТ1 оказывает воздействие на средний сегмент огибающей ветви ЛКА и проксимальный сегмент PKA, ТхА2 – на дистальный сегмент передней межжелудочковой ветви ЛКА, PgI2 – дистальный участок PKA, Нс – ЛКА.

По данным дисперсионного анализа состояние ЭЗВД и ЭНВД влияет на выраженность атеросклероза, степень поражения бедренных и берцовых артерий, тогда как СПС ЛВСА связан только с параметром ЭЗВД, а степень склероза подвздошных, подключичных и подколенных сосудов – лишь с ЭНВД. ПСС влияет на тяжесть вовлечения в атеросклеротический процесс ЛОСА, ПОСА, бедренных, подключичных и позвоночных сосудов.

Регрессионный анализ демонстрирует обратную зависимость от состояния ЭЗВД атеросклеротических изменений аорты, ЛОСА и подключичных артерий, от ЭНВД – аорты, ЛОСА, ПОСА, ЛВСА, подключичных и подколенных сосудов, а с ПСС прямо связаны СПС ЛОСА, ПОСА, ПВСА, подвздошных, подключичных и позвоночных артерий. Мы установили, что нарушения процессов ЭЗВД в большей мере определяют выраженность атеросклероза, ЭНВД – склероза аорты, подключичных и подколенных сосудов, ПСС – общих сонных, подключичных и позвоночных артерий.

Как видно из табл. 2, в большей степени на артериосклеротические процессы у пациентов с ИБС влияет Нс. С учетом одновременного дисперсионного и корреляционного анализа тяжесть поражения аорты связана также с ЭТ1 и IL1β, ЛОСА и ПОСА – с PgE2 и IL1β, подвздошных артерий – с ТхА2 и NO₂, подколенных – с PgE2, позвоночных – с PgF2α. Таким образом, можно заключить, что: 1) тяжесть поражения экстракардиальных сосудов связана со всеми изученными показателями ЭФС, кроме TNFα; 2) меньшее влияние на процесс артериосклероза оказывают PgI2 и cGMP, а большее – Нс; 3) больше всего испытывают воздействие ЭДС аорта, ЛОСА, ПОСА, подвздошные, подколенные и позвоночные артерии.

Необходимо также отметить, что мощный вазоконстриктор ЭТ1 в основном принимает участие в развитии и прогрессировании атеросклероза. ЭТ1 коррелирует со степенью стеноза коронарных артерий и с ФКСН, определяет состояние коронарного кровотока, вход ионов в эндотелиоциты с активацией протеинкиназы-С и диацилглицерола, относится к предикторам желудочковых аритмий, а блокада рецепторов ЭТ1 улучшает ЭФС у этой категории больных.

Выводы

1. Интегральная выраженность периферического артериосклероза связана с уровнями Нс, ТхА2 и PgE2, коронарных артерий – с состоянием ЭЗВД и содержанием в крови NO₂.

2. Атеросклеротическое поражение экстракардиальных сосудов у пациентов с ИБС сопровождается увеличением показателя Нс в крови на 65%, который определяет тяжесть изменений артерий и является прогностическим фактором.

3. Выраженность атеросклероза ЛКА отражают параметры в крови Нс>17 мкмоль/л, PKA – показатели IL1β>111 пг/мл и TNFα>221 пг/мл (>M+3m больных), экстракардиальных артерий – ТхА2>21 нг/мл, PgI2<34 нг/мл, Нс>17 мкмоль/л.

4. Исследование Нс показано у всех пациентов с ИБС для ранней диагностики периферического атеросклероза, а в случаях последнего без клинической манифестации ИБС целесообразно исследование ЭЗВД и содержания NO₂.

Список литературы

- Горобець Н.М. Стабільні метаболіти оксиду азоту у хворих на артеріальну гіпертензію / Н.М. Горобець,

Таблиця 2

**Достоверность влияния (р, D) показателей ЭФС на СПС отдельных сосудов
и корреляционных связей этих параметров (р, r) у пациентов с ИБС**

Сосуды	Показатель ЭФС									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Аорта	⊕↑	–	–	–	–	⊕↑	–	–	–	⊕↑
ЛОСА	–	⊕	⊕	⊕↓	⊕	⊕↓	–	⊕	–	⊕↑
ПОСА	–	–	–	⊕↓	⊕	⊕↓	–	–	–	⊕↑
ЛВСА	⊕	–	–	⊕	⊕	⊕	–	–	–	⊕↑
ПВСА	⊕	↓	–	–	–	⊕	–	–	⊕	⊕↑
Подвздошные	–	⊕↑	⊕	⊕	–	–	–	⊕↑	–	⊕↑
Бедренные	–	–	–	↓	–	–	–	–	⊕	⊕↑
Берцовые	–	⊕	⊕	–	–	–	–	–	–	⊕↑
Подключичные	–	–	–	⊕	–	–	–	–	↑	⊕↑
Подколенные	–	–	⊕	⊕↓	–	–	–	–	⊕	⊕↑
Почечные	–	–	–	–	–	–	–	↓	–	⊕
Позвоночные	–	–	–	–	⊕↓	–	–	–	–	⊕

Примечание: 1. 1 – ЭТ1, 2 – ТхА2, 3 – Pgl2, 4 – Pgl2, 5 – Pgl2α, 6 – IL1β, 7 – TNFα, 8 – NO₂, 9 – cGMP, 10 – Hc; 2. ⊕ достоверное влияние, ↑ достоверная прямая корреляционная связь, ↓ достоверная обратная корреляционная связь, – отсутствие влияния и корреляционной связи.

- В.К. Серкова / Укр. терапевт. журн. – 2005. – № 2. – С. 22–24.
- Лысенко М.Э. Функциональное состояние эндотелия и особенности липидного спектра крови при ишемической болезни сердца / М.Э. Лысенко // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 2. – С. 21–24.
- Мазур Н.А. Дисфункция эндотелия, монооксид азота и ишемическая болезнь сердца / Н.А. Мазур // Терапевт. арх. – 2003. – Т. 75, № 3. – С. 84–86.
- Поливода С.Н. Оценка вазоактивного пула азота оксида у больных гипертонической болезнью и его изменений при медикаментозной терапии / С.Н. Поливода, А.А. Черепок // Серце і судини. – 2006. – № 1. – С. 14–17.
- Созыкин А.В. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения / А.В. Созыкин, Е.А. Нова, Т.В. Балахонova // Терапевт. арх. – 2000. – Т. 72, № 8. – С. 24–27.
- Vascular endothelial growth factor genetic variability and coronary artery disease in Brazilian population / [Biselli P.M., Guerzoni A.R., de Godoy M.F., Pavarino-Bertelli E.C.] // Heart Vessels. – 2008. – Vol. 23, N 6. – P. 371–375.
- Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction / [Ghiadoni L., Versari D., Giannarelli C., Fatta F.] // Curr. Pharm. Des. – 2008. – Vol. 14, N 35. – P. 3715–3722.
- Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? / Gotsman I., Stabholz A., Planer D., Pugatsch T. // Isr. Med. Assoc. J. – 2008. – Vol. 10, N 7. – P. 494–498.
- Estimation of relation between homocysteine concentration and selected lipid parameters and adhesion molecules concentration in children with atherosclerosis risk factors / Sierakowska-Fijazek A., Baj Z., Kaczmarek P., Rysz J. // Pol. Merkur. Lekarski. – 2008. – Vol. 25, N 148. – P. 356–360.
- Srinivas G. Cytokines and myocardial regeneration: a novel treatment option for acute myocardial infarction / G. Srinivas, P. Anversa, W.H. Frishman // Cardiol. Rev. – 2009. – Vol. 17, N 1. – P. 1–9.
- Wheal A.J. Effects of hypertension on vasorelaxation to endocannabinoids in vitro / A.J. Wheal, M.D. Randall // Eur. J. Pharmacol. – 2009. – Vol. 603, N 1–3. – P. 79–85.

Ендотеліальна функція судин у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та атеросклеротичним ураженням артерій

Т.В. Анікеєва

РЕЗЮМЕ. При ішемічній хворобі серця та периферичному атеросклеротичному ураженні судин має місце дисбаланс між вазоконстрикторними та вазодилататорними системами ендотелію. Інтегральний стан периферичного артеріосклерозу пов'язан з рівнями гомоцистеїну, тромбоксану A2 та простагландину E2, а коронарних артерій – зі станом ендотелійзалежної вазодилатації та вмістом у крові NO₂.

Ключові слова: атеросклероз, ішемічна хвороба серця, ендотеліальна функція.

Endothelial function of vessels in patients with ischemic heart disease and atherosclerotic artery lesions

T.V. Anikeieva

SUMMARY. High-grade imbalance between vasoconstrictive and vasodilating endothelium systems is typical for ischemic heart disease and peripheral atherosclerosis. It has been found that an integral state of the peripheral arteriosclerosis is related with the homocystein, thromboxane A2 and prostoglandin E2 levels, while in the coronary arteries it is related with the state of endothelium-dependent vasodilation and blood NO₂ content.

Key words: atherosclerosis, ischemic heart disease, endothelium function.

Адрес для переписки:

Татьяна Владимировна Анিকেєва
83012, Донецк, ул. Куйбышева, 203/20
yalbugan@mail.ru

НОВИНИ

Аспирин снижает сердечный риск при болезни почек

Преимущества антитромбоцитарной терапии, вероятно, перевешивают риски у гипертензивных пациентов с хроническими заболеваниями почек (ХЗП), сообщают австралийские и итальянские исследователи.

«Не было никаких ясных доказательств, что терапия аспирином приносит пользу людям с высоким риском болезни сердца и инсульта, включая тех, кто имеет хроническую болезнь почек. Было неясно, можно ли рекомендовать терапию аспирином этой группе пациентов», – сказала доктор Мег Дж. Джардин (Meg J. Jardine).

Но основываясь на анализе данных рандомизированного исследования HOT, она предположила: «Аспирин, кажется, эффективный способ улучшить здоровье людей с заболеванием почек, многие из которых не понимают, что у них есть такая возможность».

В выпуске «Journal of the American College of Cardiology» от 14 сентября доктор Джардин (The George Institute for Global Health in Sydney) и коллеги сообщают о 18 597 пациентах с диастолической гипертензией, которые принимали или аспирин (75 мг), или плацебо каждый день в среднем около четырех лет.

В начале исследования средняя скорость клубочковой фильтрации (eGFR, мл/мин/1,73 м²) была 73, но

у 3619 пациентов eGFR составляла меньше 60.

Согласно сообщению, у 671 пациента был, по крайней мере, один сердечно-сосудистый случай (инсульт, инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть).

Аспирин снижал риск этих событий на 9% у пациентов с исходной eGFR 60 или выше, на 15% – с eGFR 45–59 и на 66% у пациентов с eGFR ниже 45.

Аспирин также снижал общую смертность среди пациентов с худшей почечной функцией на 11%, когда eGFR была 45–59, и на 49%, когда она была ниже 45.

Journal of the American College of Cardiology

УДК 616.12-008.318:611.018.74

В.А. Визир, А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Дисфункция эндокардиального эндотелия как фактор риска возникновения тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

АННОТАЦИЯ

В обзоре литературы рассматриваются некоторые вопросы, касающиеся механизмов формирования дисфункции эндокардиального эндотелия и ее вклада в реализацию кардиоваскулярного риска, в том числе манифестацию кардиоэмболического инсульта. Обсуждаются данные о взаимосвязи традиционных факторов риска инсульта и дисфункции эндокардиального эндотелия в когорте пациентов с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова:

дисфункция эндокардиального эндотелия, инсульт, кардиоэмболические осложнения, кардиоваскулярный риск, прогноз.

Фибрилляция предсердий (ФП) сохраняет свое значение как один из наиболее значимых факторов риска возникновения кардиоэмболического и ишемического мозгового инсульта в общей популяции [16, 27, 43]. Установлено, что потребность в неотложной госпитализации и частота летального исхода у пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями тесно ассоциируются с наличием ФП [42], стоимость лечения которой в абсолютных величинах прогрессивно возрастает из года в год и в настоящее время составляет более 1% от всех затрат системы здравоохранения [34].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что эффективность стратегии лечения ФП, основанной на достижении адекватного контроля над ЧСС или восстановлении синусового ритма, являются сопоставимыми в отношении улучшения клинических исходов [35]. Вместе с тем проведение антикоагулянтной терапии продолжает рассматриваться как один из наиболее действенных методов в предотвращении инсульта у пациентов с ФП. При этом хорошо известно, что не все больные с документированной ФП могут быть отнесены в группу лиц с высоким риском тромбоэмболического инсульта [10]. К наиболее важным факторам, ассоциирующимся с высоким риском манифестации инсульта в когорте лиц с ФП, относят эндокардиальную дисфункцию, высокий прокоагуляционный потенциал, турбу-

лентный характер пристеночного тока крови в сочетании с контрактильной диссинхронией левого предсердия (ЛП) и атероматозным поражением артерий [36]. Предполагается, что именно нарушение функционального состояния эндокардиального эндотелия в значительной мере может обуславливать возникновение тромбоэмболических осложнений даже при отсутствии сопутствующей ФП. Настоящий обзор посвящен обсуждению места и роли дисфункции эндокардиального эндотелия в формировании кардиоэмболических осложнений у пациентов с ФП.

Турбулентный характер пристеночного тока крови

К настоящему времени вклад турбулентного характера тока крови в сочетании с контрактильной диссинхронией ЛП в формирование высокого риска возникновения кардиоэмболических осложнений считается доказанным. Кроме того, большое внимание уделяется существенному замедлению пристеночного кровотока, в значительной мере детерминирующего фиксацию сформированных тромбоагрегатов на поверхности эндокарда. Полагают, что подобный специфический характер пристеночного кровотока в ЛП создает условия для облегченной тромбоагрегации. В многочисленных ретроспективных исследованиях удалось продемонстрировать существенный

вклад гемодинамических и реологических факторов в инициализацию интракардиального тромбообразования и возникновение мозгового инсульта [5, 21, 32, 37]. Тем не менее до настоящего времени точно не установлено, у всех ли пациентов с ФП и замедлением пристеночного кровотока отмечается достоверное повышение риска возникновения мозгового инсульта. Причем предсказуемая ценность указанного выше гемодинамического фактора четко не документирована. Попытка ответа на эти вопросы была адресована результатам исследования SPAF III (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study) [36], в котором приняли участие пациенты с высоким кардиоваскулярным риском (АД сист. более 160 мм рт. ст., инсульт и/или СН в анамнезе), с ФП в возрасте старше 75 лет. Анализ полученных данных позволил выявить существование тесной связи между частотой возникновения инсульта с одной стороны и наличием внутрипредсердного тромбоза, феномена спонтанного контрастирования ЛП или замедления интракардиального кровотока с другой независимо от использования антиагрегантной или антикоагулянтной терапии. Причем ежегодный риск возникновения инсульта в этой когорте пациентов составил 7,8%. Следует отметить, что у пациентов с документированной атеромой аорты ежегодная частота возникновения инсульта оказалась еще выше и составила 12%. Вместе с тем сочетание обоих идентифицированных признаков способствовало достоверному увеличению ежегодной частоты манифестации инсульта до 20,4% [36].

Таким образом, авторы исследования пришли к заключению о том, что замедление и турбулентность пристеночного интракардиального кровотока могут рассматриваться как важные, но не единственные факторы, определяющие вероятность повышения риска возникновения инсульта в популяции больных с ФП.

Феномен гиперкоагуляции как фактор риска инсульта в когорте больных с фибрилляцией предсердий

В настоящее время для объяснения основных причин возникновения интракардиального тромбоза чаще всего прибегают к модифицированной концепции Вирхова, не утратившей своей актуальности и в настоящее время. Тем не менее полного понимания этой проблемы до сих пор нет. Так, не установлена роль гиперкоагуляции в инициации тромбообразования у пациентов с сохраненным синусовым ритмом. Кроме того, не вполне ясно, является ли повышение активности свертывающей системы крови причиной или следствием ФП. По крайней мере, при обсуждении механизмов формирования артериальных тромбов обычно принимают во внимание детерминирующую роль повреждений сосудистой стенки в инициации коагуляционного каскада [28]. Напротив, при ФП однозначных результатов, способных прояснить этот вопрос, пока нет [28]. Согласно существующей концепции, наиболее вероятными причинами, инициирующими прокоагуляционные взаимодействия, являются замедление и турбулентность пристеночного кровотока вследствие

диссинхронизма сокращения стенки ЛП, а также активация тромбоцитов, возможно, вызванная этими же причинами [26]. Традиционно эта концепция опирается на активацию X фактора свертывания крови по внутреннему пути, приводящему к индукции взаимосвязанных процессов формирования тромба, при котором высвобождаемый из мембран тромбоцитов тромбопластин рассматривается как поверхностный рецептор для VII фактора [8]. Необходимо отметить, что описанный выше механизм основан на известной доле допущений и пока не нашел широкого клинического подтверждения. Фактически, риск тромбоза даже у пациентов с длительным анамнезом ФП не является абсолютным, что требует объяснения [2, 11, 18, 29, 39]. По крайней мере, к настоящему времени установлено, что в когорте больных с длительно существующей ФП наблюдается не только повышение прокоагуляционного потенциала, но и ярко выраженная фибринолитическая активация, интенсивность которой не всегда соответствует тромбогенному статусу даже у пациентов с внутрипредсердным тромбозом [2]. Тем не менее принято считать, что прокоагуляционный потенциал помогает идентифицировать пациентов с ФП и, особенно, с высоким риском возникновения тромбоцических осложнений. Так, впервые в исследовании SPAF III не удалось обнаружить каких-либо взаимосвязей плазменных маркеров высокой прокоагулянтной активности (F_{1+2}) и риска возникновения инсульта в когорте лиц высокого кардиоваскулярного риска с ФП [14]. Эти данные натолкнули исследователей на поиск возможных причин, объясняющих выявленное противоречие между прокоагуляционным потенциалом у лиц с ФП и риском возникновения цереброваскулярных осложнений. Так, результаты исследования Framingham study показали, что у пациентов с ФП отмечается статистически значимое повышение плазменной концентрации фибриногена, фактора Виллебранда по сравнению с лицами с сохраненным синусовым ритмом [15]. Интересно, что в это же время выявленные различия в большей мере зависели от возраста и пола пациентов, а также от ряда коморбидных состояний (артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет), а не от ФП. Кроме того, сама ФП рассматривается в качестве одного из мощных факторов риска развития атеросклероза, формирование и прогрессирование которого сопровождается повышением коагуляционной активности не только локально над областью атеромы, но и системно [3]. С другой стороны, существует предположение о том, что ФП может способствовать увеличению тромбогенного потенциала плазмы крови косвенным образом, преимущественно за счет повышения вязкости крови вследствие некоторой дегидратации, развивающейся при избыточной секреции предсердных натрийуретических пептидов [4, 5]. В свою очередь продукция последних может быть опосредована избыточным напряжением стенки ЛП при ФП [33]. Таким образом, взаимосвязь между риском возникновения инсульта и прокоагуляционным потенциалом плазмы крови, связанным с ФП, не является абсолютной и может опосредоваться иными причинами.

Роль дисфункции эндотелиального эндотелия в модуляции кардиоваскулярного риска

Предполагается, что одним из наиболее вероятных кандидатов на роль мессенджера, вовлекающего в процессы локального тромбообразования при ФП различные факторы, является эндотелиальный эндотелий [38]. Вероятно, что именно после фиксации на его поверхности прокоагулянтные факторы, присутствующие в плазме крови в достаточно низких концентрациях, получают возможность взаимодействовать между собой [8, 33]. В этой связи эндотелиальный эндотелий дисфункция (ЭЭД) может рассматриваться как потенциально новый фактор риска возникновения любых тромбоэмболических событий, не обязательно опосредованных ФП [7]. Установлено, что в физиологических условиях эндотелиальный эндотелий обладает достаточно мощным антиагрегационным и антикоагулянтным потенциалом [33]. Эндотелиоциты экспрессируют широкий спектр антикоагулянтных молекул, включая ингибитор тканевого фактора свертывания (ИТФС), антитромбин-II, тромбомодулин, а также отличаются способностью к активной продукции простациклина и оксида азота [38]. Установлено, что тромбомодулин и ИТФС играют центральную роль в обеспечении баланса между активностью свертывающей и противосвертывающей систем [41]. Так, эндотелиальный тромбомодулин конденсируется с тромбином и тем самым модифицирует его специфичность к субстратам [41]. Комплекс тромбин – тромбомодулин не способен к конвертации фибриногена в фибрин или активации протейна С – одного из важнейших антикоагулянтных протейнов. В свою очередь ИТФС является непосредственным ингибитором фактора Ха, специфического фактор-Х-зависимого ингибитора тромбомодулина, а также фактора VII/VIIa, играя важную роль в физиологической регуляции процессов гемокоагуляции [19]. Необходимо также отметить, что в физиологических условиях эндотелиальные эндотелиоциты не экспрессируют ряд таких прокоагулянтных молекул, как тканевый фактор свертывания, молекулы клеточной адгезии, хемокины, а также ингибитор-1 активатора плазминогена [38]. Установлено, что возникновение ФП ассоциируется с формированием ЭЭД, индикатором которой может служить факт детекции способности эндотелия экспрессировать адгезивные молекулы *per se* [20]. В дальнейшем роль предсердного эндотелия в формировании ЭЭД была полностью подтверждена [9, 17, 24, 30, 31, 44]. Так, Н. Cai, Li Zongming, A. Goette и соавторы [9] в экспериментальных условиях показали, что ФП способствует редукции экспрессии NO-синтазы и повышению синтеза ингибитора-1 активатора плазминогена на поверхности эндотелиальных эндотелиоцитов. Аналогичные данные были получены и другими исследователями [44]. Более того, стало известно о том, что АГ – известный фактор риска возникновения ФП – сопровождается не только снижением экспрессии тромбомодулина на поверхности эндотелиальных эндотелиоцитов [31], но и ассоциируется с прогрессирующим ухудшением анти-

коагуляционного потенциала последних [9, 17, 24, 30]. Интересно, что ЭЭД была детектирована и у пациентов с сохраненным синусовым ритмом, например, у больных с приобретенными пороками сердца и сердечной недостаточностью [30]. Таким образом, можно заключить, что ЭЭД свойственна не только ФП, но и может быть обнаружена у достаточно широкой популяции пациентов с различными кардиоваскулярными заболеваниями.

К сожалению, процессы, непосредственно приводящие к манифестации ЭЭД, до конца не изучены [13, 23]. В частности, остается не вполне ясно, насколько сохранным является эндотелиальный эндотелий у лиц без кардиоваскулярных заболеваний с наличием факторов риска их возникновения, например, гиперлипидемией или курением. Теоретически, оксидантный стресс, значение которого в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний достаточно четко установлено, может способствовать реализации ЭЭД в этой когорте пациентов. В экспериментальных условиях такая возможность уже доказана [22].

Необходимо отметить, что результаты многих рандомизированных клинических исследований (РКИ) убедительно показали скромные возможности достижения адекватного контроля за частотой ритма в предотвращении возникновения тромбоэмболических осложнений, в том числе и мозгового инсульта, у пациентов с ФП [12]. Все-таки осуществление управляемой гипокоагуляции с помощью варфарина или прямых ингибиторов тромбина до сих пор представляется незаменимым подходом в проведении программ первичной профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с высоким риском его возникновения на фоне ФП [6, 25]. При этом многообещающими выглядят результаты некоторых РКИ, посвященных антагонистам рецепторов ангиотензина II и ингибиторам АПФ, свидетельствующие о возможности редукции риска кардиоэмболических осложнений и инсульта путем реализации внутренних качеств этих лекарственных средств [1, 40]. Можно предположить, что ограничение активности ренин-ангиотензиновой системы у пациентов группы высокого риска способно приводить к улучшению функции эндотелиального эндотелия по аналогии с эндотелием сосудов, что может быть расценено как одна из возможных целей фармакологического вмешательства.

В заключение необходимо отметить, что проблема тромбоэмболических осложнений при ФП является более широкой, чем предполагалось ранее. Возможности традиционной одно- и двухкомпонентной антикоагулянтной терапии не способствуют радикальному решению основных задач, направленных на убедительную редукцию риска возникновения инсульта в этой когорте пациентов. Вероятно, следует принять во внимание роль ЭЭД как одного из наиболее важных кондукторов, опосредующих формирование существенных условий, необходимых для реализации риска манифестации тромбоэмболических осложнений. Эти представления требуют подтверждения в условиях специально спланированных клинических исследований и последующего применения специфической терапии.

Список літератури

1. Arima H., Hart R.G., Colman S., Chalmers J., Anderson C., Rodgers A. et al. Perindopril-based blood pressure-lowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2005; 36: 2164-2169.
2. Becker R.C. Biomarkers in atrial fibrillation: Investigating biologic plausibility, cause, and effect. *J. Thromb Thrombolysis* 2005; 19: 71-75.
3. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M., D'Agostino R.B., Belanger A.J., Wolf P.A. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271:840-844.
4. Bernhardt P., Schmidt H., Hammerstingl C., Luderitz B., Omran H. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1807-1812.
5. Bernhardt P., Schmidt H., Hammerstingl C., Luderitz B., Omran H. Patients at high risk with atrial fibrillation: A prospective and serial follow-up during 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18: 919-924.
6. Bromfield K.M., Quinsey N.S., Duggan P.J., Pike R.N. Approaches to selective peptidic inhibitors of factor Xa. *Chem Biol Drug Des* 2006; 68: 11-19.
7. Buiting A.G., Thompson J., van der Keur D., Schmal-Bauer W.C., Bertina R.M. Procoagulant activity of endocardial vegetations and blood monocytes in rabbits with *Streptococcus sanguis* endocarditis. *Thromb. Haemost.* 1989; 62: 1029-1033.
8. Butenas S., Mann K.G. Blood coagulation. *Biochemistry (Mosc)* 2002; 67: 3-12.
9. Cai H., Li Zongming, Goette A., Mera F., Honeycutt C., Feterik K. et al. Downregulation of endocardial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in atrial fibrillation: Potential mechanisms for atrial thrombosis and stroke. *Circulation* 2002; 106: 2854-2858.
10. Connolly S.J. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation: Current treatments and new concepts. *Am Heart J* 2003; 145: 418-423.
11. Conway D.S., Pearce L.A., Chin B.S., Hart R.G., Lip G.Y. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 3141-3145.
12. de Denus S., Sanoski C.A., Carlsson J., Opolski G., Spinler S.A. Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 258-262.
13. Dudley S.C. Jr, Hoch N.E., McCann L.A., Honeycutt C., Diamandopoulos L., Fukui T. et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage: Role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation* 2005; 11: 1266-1273.
14. Feinberg W.M., Pearce L.A., Hart R.G., Cushman M., Cornell E.S., Lip G.Y. et al. Markers of thrombin and platelet activity in patients with atrial fibrillation: Correlation with stroke among 1531 participants in the stroke prevention in atrial fibrillation III study. *Stroke* 1999; 30:2547-2553.
15. Feng D., D'Agostino R.B., Silbershatz H., Lipinska I., Massaro J., Levy D. et al. Hemostatic state and atrial fibrillation (the Framingham Offspring Study). *Am. J. Cardiol.* 2001; 87: 168-171.
16. Flegel K.M., Shipley M.J., Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526.
17. Fukuchi M., Watanabe J., Kumagai K., Katori Y., Baba S., Fukuda K. et al. Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1436-1442.
18. Giansante C., Fiotti N., Miccio M., Altamura N., Salvi R., Guarnieri G. Coagulation indicators in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Effects of electric and pharmacologic cardioversion. *Am. Heart J.* 2000; 140: 423-429.
19. Golino P., Ragni M., Cimmino G. Role of tissue factor pathway inhibitor in the regulation of tissue factor-dependent blood coagulation. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 67-80.
20. Kamiyama N. Expression of cell adhesion molecules and the appearance of adherent leukocytes on the left atrial endothelium with atrial fibrillation: Rabbit experimental model. *Jpn Circ J* 1998; 62: 837-843.
21. Kamp O., Verhorst P.M., Welling R.C., Visser C.A. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 1999; 20: 979-985.
22. Kapur N.K., Deming C.B., Kapur S., Bian C., Champion H.C., Donahue J.K., et al. Hemodynamic modulation of endocardial thromboresistance. *Circulation* 2007; 115: 67-75.
23. Kim Y.M., Guzik T.J., Zhang Y.H., Zhang M.H., Kattach H., Ratnatunga C. et al. A myocardial Nox2 containing NAD(P)H oxidase contributes to oxidative stress in human atrial fibrillation. *Circ Res* 2005; 97: 629-636.
24. Kumagai K., Fukuchi M., Ohta J., Baba S., Oda K., Akimoto H. et al. Expression of the von Willebrand factor in atrial endocardium is increased in atrial fibrillation depending on the extent of structural remodeling. *Circ J* 2004; 68: 321-327.
25. Lip G.Y., Edwards S.J. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006; 118: 321-333.
26. Lopez J.A., Kearon C., Lee A.Y. Deep venous thrombosis. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 439-456.
27. Manning W.J., Siverman D.I., Waksmonski C.A., Oettgen P., Douglas P.S. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2193-2198.
28. Marutsuka K., Hatakeyama K., Yamashita A., Asada Y. Role of thrombogenic factors in the development of atherosclerosis. *J. Atheroscler Thromb.* 2005; 12: 1-8.

29. Mondillo S., Sabatini L., Agricola E., Ammaturo T., Guerrini F., Barbati R. et al. Correlation between left atrial size, prothrombotic state and markers of endothelial dysfunction in patients with lone chronic nonA-rheumatic atrial fibrillation. *Int. J. Cardiol.* 2000; 75: 227-232.
30. Nakamura Y., Nakamura K., Fukushima-Kusano K., Ohta K., Matsubara H., Hamuro T. et al. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: Possible involvement in intracardiac thrombogenesis. *Thromb. Res.* 2003; 111: 137-142.
31. Okazaki H., Minamino T., Tsukamoto O., Kim J., Okada K., Myoishi M. et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker prevents atrial structural remodeling in rats with hypertension induced by chronic nitric oxide inhibition. *Hypertens Res* 2006; 29: 277-284.
32. Shinokawa N., Hirai T., Takashima S., Kameyama T., Nakagawa K., Asanoi H. et al. A transesophageal echocardiographic study on risk factors for stroke in elderly patients with atrial fibrillation: A comparison with younger patients. *Chest.* 2001; 120: 840-846.
33. Sohara H., Amitani S., Kurose M., Miyahara K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: A study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 106-112.
34. Stewart S., Murphy N., Walker A., McGuire A., McMurray J.J. Cost of an emerging epidemic: An economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004; 90: 286-292.
35. The AFFIRM Investigators. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1825-1833.
36. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639-647.
37. Tsai L.M., Chao T.H., Chen J.H. Association of follow-up change of left atrial appendage blood flow velocity with spontaneous echo contrast in nonrheumatic atrial fibrillation. *Chest.* 2000; 117: 309-313.
38. Undas A., Brummel-Ziedins K.E., Mann K.G. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 287-294.
39. Vene N., Mavri A., Kosmelj K., Stegnar M. High D-dimer levels predict cardiovascular events in patients with chronic atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 2003; 90: 1163-1172.
40. Wachtell K., Horneham B., Lehto M., Slotwiner D.J., Gerds E., Olsen M.H. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J. Am. Coll Cardiol.* 2005; 45: 705-701.
41. Walker F.J., Fay P.J. Regulation of blood coagulation by the protein C system. *FASEB J* 1992; 6: 2561-2567.
42. Wattigney W.A., Mensah G.A., Croft J.B. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: Implications for primary prevention. *Circulation* 2003; 108: 711-716.
43. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: Framingham Study. *Stroke* 1991; 22:983-988.
44. Yamashita T., Sekiguchi A., Iwasaki Y.K., Sagara K., Hatano S., Iinuma H. et al. Thrombomodulin and tissue factor pathway inhibitor in endocardium of rapidly paced rat atria. *Circulation* 2003; 108: 2450-2452.

Дисфункція ендокардіального ендотелію як чинник ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією передсердь

В.А. Візир, О.Є. Березін

РЕЗЮМЕ. В огляді розглядаються деякі відомості, що стосуються механізмів формування дисфункції ендокардіального ендотелію та її внеску в реалізацію кардіоваскулярного ризику, у тому числі маніфестацію кардіоемболічного інсульту. Обговорюються дані про взаємозв'язок традиційних чинників ризику інсульту та дисфункції ендокардіального ендотелію в когорті пацієнтів із фібриляцією передсердь. **Ключові слова:** дисфункція ендокардіального ендотелію, інсульт, кардіоемболічні ускладнення, кардіоваскулярний ризик, прогноз.

Endocardial endothelium dysfunction as the risk factor for thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation

V.A. Visir, A.E. Berezin

SUMMARY. This review presents the information regarding the mechanisms of formation of endocardial endothelial dysfunction and its contribution to the realization of cardiovascular risk and the demonstration cardioembolic stroke in particular. The data on the relationship between traditional risk factors of stroke and the endocardial endothelium dysfunction in the patients with atrial fibrillation are discussed.

Key words: endocardial endothelium dysfunction, stroke, cardioembolic complications, cardiovascular risk, prognosis.

Адрес для переписки:

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

УДК 616.12-009.72-074/.-076

Н.А. Золотарьова¹, Н.В. Костюшова¹, Ю.В. Журба²¹ Одеський державний медичний університет² Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса

Функціональний стан небілкових -SH- і -S-S-груп до і після тромболітичної терапії гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST

АНОТАЦІЯ

Визначено функціональний стан небілкових -SH- і -S-S-груп у 11 хворих з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST (ST-IM) до і після проведення тромболітичної терапії рекомбінантним активатором плазміногену тканинного типу алтеплаза. Методом зворотного амперметричного титрування у сироватці крові визначали вміст небілкових -SH- і -S-S-груп (мкмоль/л) і за їхнім співвідношенням розраховували небілковий -SH/SS-коефіцієнт. Встановлено, що у хворих із ST-IM до введення алтеплази структурно-функціональні порушення міокарда супроводжуються зміною співвідношення вмісту небілкових -SH- і -S-S-груп на зворотне, про що свідчить «інверсія» небілкового -SH/SS-коефіцієнта. Після введення алтеплази ці показники у хворих із ST-IM стабілізувались, однак все ж відрізнялись від аналогічних у донорів контрольної групи. Розглянуто причини їх зміни і роль у порушенні функціонування каскадів «згортання – фібринолізу». У разі загострення ІХС доцільно визначати вміст небілкових -SH- і -S-S-груп та небілковий -SH/SS-коефіцієнт як додаткові тести для об'єктивізації діагнозу ST-IM, обґрунтування проведення фармакологічної реперфузії алтеплази і контролю за її ефективністю.

Ключові слова:

гострий інфаркт міокарда, небілкові -SH- і -S-S-групи, фармакологічна реперфузія, алтеплаза.

Невідкладна фармакологічна реперфузія за допомогою фібринолізу залишається основним методом лікування хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (ST-IM) [1, 10, 16]. Останніми роками традиційні уявлення про причини розвитку атеросклерозу і тромбозу поповнилися новими даними про важливу роль у перебігу цих процесів порушення метаболізму тіолових сполук низької молекулярної маси (гомоцистеїну, цистеїну, глутатіону) [2, 3, 11–13], що містять -SH- і -S-S-групи [6, 7, 9, 15]. Висока функціональна активність і участь цих сполук у метаболічних процесах пояснюється існуванням їх у природі в двох формах – відновній (R-SH) і окисленій (R-S-S-R) [6, 7, 9, 11]. Вони переважають у усіх тваринних клітинах і саме в них відбуваються оборотні окислювально-відновні реакції $R-SH \leftrightarrow R-S-S-R$ за участю ферментів [6, 7, 9]. На сьогодні підвищення в плазмі крові рівня гомоцистеїну і цистеїну розглядають як незалежний чинник ризику раннього розвитку атеросклерозу і тромбозу коронарних, церебральних і периферичних артерій [2, 3, 12, 13] і прогностичний маркер летального

наслідку захворювань [11, 14]. У кардіології активно вивчають причинний зв'язок між атеротромбозом та порушенням метаболізму тіолових сполук низької молекулярної маси, проте поки ще не виявлено особливостей функціонального стану власне небілкових -SH- і -S-S-груп до і після фармакологічної реперфузії у хворих із гострим ST-IM.

Мета дослідження – визначення та клінічна оцінка функціонального стану небілкових -SH- і -S-S-груп у хворих із ST-IM до і після проведення тромболітичної терапії рекомбінантним активатором плазміногену тканинного типу (алтеплаза).

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 11 (чоловіків – 10; жінок – 1) пацієнтів віком від 28 до 70 років із ST-IM, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні кардіореанімації Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (м. Одеса). Усіх хворих обстежено в період до 6 год від початку ангінозного нападу. Діагноз встановле-

но на підставі даних клінічного, електрокардіографічного (ЕКГ) і біохімічного досліджень: визначення рівня КФК-МВ, кардіоспецифічного тропоніну (сТн І) і міоглобіну (МГ) [1, 16], що відповідає сучасним рекомендаціям Асоціації кардіологів України [10]. Для з'ясування референтних значень показників, що вивчалися, обстежено 100 (чоловіків – 92 і жінок – 8) практично здорових добровольців і донорів крові контрольної групи (КГ донорів) віком від 20 до 65 років без клінічних, ЕКГ і лабораторних ознак ішемічної хвороби серця (ІХС).

На догоспітальному етапі практично всі пацієнти отримували ті чи інші препарати: гепарин, нітрати, анальгетики, сибазон, ацетилсаліцилову кислоту тощо. Показання до проведення фармакологічної реперфузії за допомогою фібринолізу цим хворим [1, 10]: наявність типового ангінозного синдрому тривалістю більше 30 хв, елевация сегмента ST не менш ніж у двох відведеннях, що характеризують потенціали однієї зі стінок (підвищення сегмента ST $\geq 0,2$ мВ у відведеннях V_1-V_3 або ST $\geq 0,1$ мВ в інших відведеннях).

Усім хворим здійснено фармакологічну реперфузію за допомогою рекомбінантного активатора плазміногену – алтеплази в період до 6 год від початку ангінозного нападу. Препарат вводили згідно з описанням [1]: початковий болюс – 15 мг, потім внутрішньовенно крапельно 50 мг протягом 30 хв і останні 35 мг – упродовж 60 хв (1,5-годинний режим із загальною дозою 100 мг за маси тіла більше 65 кг). Супутню терапію антикоагулянтами проводили за схемою [1, 10]: ацетилсаліцилова кислота (перша доза – 150–325 мг і потім 75–160 мг щоденно) і гепарин (внутрішньовенно болюсно 60 Од/кг, але не більш 4000–5000 Од; потім внутрішньовенно краплинно 12 од/кг упродовж 24–48 год, максимально 1000 од/год, з корекцією дози залежно від величини АЧТВ).

В дослідження включено пацієнтів, у яких невідкладна фармакологічна реперфузія була ефективною і практично не супроводжувалася суттєвими ускладненнями, а клінічний наслідок захворювання був сприятливим. Ефективність фармакологічної реперфузії у хворих із ST-ІМ оцінено за такими ознаками [1]: зникнення болювого синдрому, зниження сегмента ST на 50%, а також підвищення активності ферменту КФК-МВ, вмісту МГ і сТнІ через 2 год від початку введення алтеплази.

Аналіз активності ферменту КФК-МВ (мккат/л) проведено на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas Mira Plus (Швейцарія) з використанням наборів реактивів фірми «Lachema» (Чехія). Вміст сТнІ (нг/мл) вивчено методом ІФА з використанням тест-систем виробництва Biomerica inc (США) і Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція). Вимірювання оптичної щільності зразків за довжини хвилі 450 нм здійснено на багатоканальному вертикальному фотометрі Sanraise виробництва Tecan (Австрія) і LP 400 виробництва Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція). Вміст МГ (нг/мл) визначено у реакції прямої гемаглютинації (РПГА) з використанням еритроцитарного діагностикуму («ДС-еритро-миоглобін», Diagnostische Systeme, Россия).

Вміст небілкових -SH-груп (мкмоль/л) визначено в сироватці крові методом зворотного амперметричного титрування [7] в модифікації [4]. За допомогою аналогічного методу встановлено також вміст -S-S-груп після попереднього розщеплення дисульфідних зв'язків насиченим розчином натрію сульфідру. Небілкову фракцію сироватки крові отримано шляхом її депротейнізації розчином метафосфornoї кислоти (10%). За співвідношенням -SH- і -S-S- функціональних груп розраховано небілковий тіол-дисульфідний коефіцієнт (SH/SS-коефіцієнт, абс. ч.), значення якого відображає окислювально-відновну рівновагу в тіол-дисульфідній системі (ТДС):

Таблиця 1

Вміст небілкових -SH- і -S-S-груп (мкмоль/л), небілковий -SH/SS-коефіцієнт (абс. ч.) в сироватці хворих із ST-ІМ до і після введення алтеплази

Обстежені	n	-SH-	-S-S-	-SH/SS-
		M±m	M±m	M±m
КГ донорів	100	0,38±0,01	45,3±1,2	0,01±0,0003
Хворі із ST-ІМ (до введення алтеплази)	11	39,2±3,8	26,8±3,6	1,52±0,23
p		<0,05	<0,05	<0,05
Хворі із ST-ІМ (через 2 год від початку введення)	11	17,2±3,7	40,0±4,0	0,46±0,11
p		<0,05	>0,05	<0,05
p ₁		<0,05	<0,05	<0,05
Хворі із ST-ІМ (через 14 год від початку введення)	11	16,4±4,8	44,7±3,3	0,38±0,11
p		<0,05	>0,05	<0,05
p ₁		<0,05	<0,05	<0,05
p ₂		>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Тут і в табл. 2: p – вірогідність відмінностей порівняно з КГ донорів; p₁ – вірогідність відмінностей порівняно з хворими із ST-ІМ до введення алтеплази; p₂ – вірогідність відмінностей порівняно з хворими із ST-ІМ через 2 год від початку введення алтеплази.

R-SH $\leftrightarrow$ R-S-S-R [7]. Зазначені вище показники у хворих із ST-IM розраховано до введення алтеплази, через 2 та 14 год від початку її введення.

Унаслідок відповідності вибірок нормальному розподілу Гауса порівняння вибірових середніх величин ($M \pm m$) проведено з використанням t-критерію Стьюдента з урахуванням рівня значущості відмінностей між показниками різних груп. За рівень статистичної значущості прийнято $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Згідно з даними, наведеними в табл. 1, у сироватці крові КГ донорів кількість вільних небілкових -SH-груп була суттєво меншою, ніж небілкових -S-S-груп. З цим пов'язано значення небілкового -SH/SS-коефіцієнта, який був нижче 1. Такі дані свідчать, що за фізіологічних умов у сироватці крові відбувається зсув окислювально-відновної рівноваги в системі R-SH $\leftrightarrow$ R-S-S-R у бік переваження вмісту окислених (-S-S-) над рівнем відновних (-SH-) функціональних груп у низькомолекулярних тіолах.

У хворих із ST-IM (до введення алтеплази) встановлено занадто різке підвищення рівня небілкових -SH-груп і зменшення кількості небілкових -S-S- груп. У зв'язку з цим у них виявлено «інверсію» небілкового -SH/SS-коефіцієнта – зміну співвідношення вмісту небілкових -SH і -S-S- груп на зворотне, внаслідок чого цей коефіцієнт був вище 1. Це свідчить, що в сироватці крові хворих із ST-IM відбувся зсув окислювально-відновної рівноваги в системі R-SH $\leftrightarrow$ R-S-S-R у бік переваження вмісту відновних (-SH-) над рівнем окислених (-S-S-) груп низькомолекулярного походження. Крім того, у хворих із ST-IM до введення алтеплази на тлі порушення функціонального стану небілкових -SH- і -S-S- груп встановлено типове вірогідне підвищення активності ферменту КФК-МВ, вмісту МГ і с ТnI у порівнянні з аналогічними показниками в КГ донорів (табл. 2).

У хворих із ST-IM (після введення алтеплази) виявлено чіткі ознаки позитивної динаміки зміни вмісту

небілкових -SH- і -S-S-груп (див. табл. 1). Так, через 2 год і 14 год від початку введення алтеплази зниження вмісту небілкових -SH-груп, збільшення кількості небілкових -S-S- і зниження небілкового -SH/SS-коефіцієнта досягли рівня статистичної значущості вірогідності відмінностей у порівнянні з аналогічними показниками у цих хворих до введення препарату. Звертає на себе увагу, що через 14 год від початку введення алтеплази вміст небілкових -SH-груп був нижче, кількість небілкових -S-S-груп – більше і небілковий -SH/SS-коефіцієнт – нижче, ніж аналогічні показники у цих хворих через 2 год від початку її введення, проте різниця між показниками не досягла рівня статистичної значущості відмінностей. Суттєвим є той факт, що через 2 год, а також через 14 год від початку введення алтеплази не вдалося виявити «інверсію» небілкового -SH/SS-коефіцієнта, тобто зміну співвідношення вмісту небілкових -SH і -S-S-груп на зворотне, що спостерігали у цих хворих до введення алтеплази, тому небілковий -SH/SS-коефіцієнт став нижче 1. Зазначимо, що через 2 год, а також через 14 год від початку введення алтеплази вміст небілкових SH-груп і небілковий -SH/SS-коефіцієнт були вище, ніж аналогічні показники в КГ донорів, і різниця відмінностей цих показників була статистично вірогідною, а кількість небілкових -S-S-груп, хоча і була дещо меншою, проте не досягла рівня статистичної значущості відмінностей.

Крім того, через 2 год, а також через 14 год від початку введення алтеплази, незважаючи на чіткі ознаки позитивної динаміки вмісту небілкових -SH- і -S-S-груп, виявлено вірогідне підвищення активності ферменту КФК-МВ, вмісту сTnI і МГ у порівнянні з аналогічними показниками у цих хворих до її введення (див. табл. 2). Звертає на себе увагу, що через 14 год від початку введення алтеплази вміст сTnI і МГ став нижче, ніж аналогічні у цих хворих через 2 год від початку її введення, і різниця відмінностей була вірогідною, а активність ферменту КФК-МВ, хоча й була дещо нижчою, але не досягала рівня статистичної значущості відмінностей. Слід заува-

Таблиця 2
Активність ферменту КФК-МВ, вміст МГ і с TnI в сироватці крові хворих із ST-IM до і після введення алтеплази

Обстежені	n	КФК-МВ, мккат/л	МГ, нг/мл	с TnI, нг/мл
		$M \pm m$	$M \pm m$	$M \pm m$
КГ донорів	100	0,1 $\pm$ 0,01	35 $\pm$ 1,9	0,15 $\pm$ 0,004
Хворі із ST-IM (до введення алтеплази)	11	0,37 $\pm$ 0,10	205 $\pm$ 33,4	19,9 $\pm$ 1,31
p		<0,05	<0,05	<0,05
Хворі із ST-IM (через 2 год від початку введення)	11	1,28 $\pm$ 0,36	648 $\pm$ 50,3	47,0 $\pm$ 4,82
p		<0,05	<0,05	<0,05
p ₁		<0,05	<0,05	<0,05
Хворі із ST-IM (через 14 год від початку введення)	11	1,1 $\pm$ 0,40	445 $\pm$ 40,3	30,8 $\pm$ 3,78
p		<0,05	<0,05	<0,05
p ₁		< 0,05	<0,05	<0,05
p ₂		>0,05	<0,05	<0,05

жити, що через 2 год, а також через 14 год від початку введення алтеплази активність ферменту КФК-МВ, вміст сTnI і МГ були вище, ніж такі в КГ донорів, і різниця відмінностей цих показників була вірогідною.

При обговорюванні результатів перш за все необхідно проаналізувати дані, отримані під час обстеження КГ донорів. Закономірності функціонування небілкових -SH- і -S-S-груп, встановлені в КГ донорів, можна пояснити структурними властивостями атома сірки та її роллю в структурно-функціональній організації низькомолекулярних тіолів (глутатіону, цистеїну, гомоцистеїну тощо). Так, у природі вони існують в двох формах – відновній (R-SH) і окисненій (R-S-S-R) і переважають не в плазмі крові, а в усіх клітинах, де відбувається ферментативне відновлення дисульфідів [6, 7, 9, 15]. За фізіологічних умов проникність клітинних мембран для низькомолекулярних тіолів незначна, проте їх «міграція» в периферичну кров можлива [6]. Як зазначає автор, у плазмі крові ферментативне відновлення дисульфідів практично не відбувається, тому в ній лише 1% тіолів низької молекулярної маси існує у вигляді відновної (R-SH) форми, близько 70% утворюють змішані дисульфідні зв'язки з білками (R-S-S-P), особливо з альбуміном, і майже 30% – це дисульфідні низької молекулярної маси (R-S-S-R) [11]. Важливо зауважити, що утворення змішаних дисульфідних зв'язків забезпечує можливість енергетично вигідної підтримки гомеостазу антиоксидантів, що містять ці функціональні групи, без активації їхнього біосинтезу [6, 9]. Процесами, які описані вище, пояснюється переважання рівня небілкових -S-S-груп над вмістом небілкових -SH- у сироватці крові КГ донорів. Виходячи з вищевказаного, отримані результати підтверджують, що за фізіологічних умов збалансоване функціонування небілкових -SH- і -S-S-груп обумовлено стабільним структурно-функціональним станом білків і тіолів низької молекулярної маси, що містять ці функціональні групи, а також фізіологічним рівнем їхньої міграції з клітин у периферичну кров. Значення цих показників практично співпадають з даними, наведеними іншими авторами [4, 5, 7], тому їх прийнято за фізіологічні.

Щодо особливостей функціонування небілкових -SH- і -S-S-груп, які встановлені у хворих із ST-ІМ (до введення алтеплази), то їх можна пояснити таким. По-перше, порушенням метаболізму низькомолекулярних тіолів (що містять ці функціональні групи) у клітинах, у тому числі ендотеліоцитів і кардіоцитів, а також підвищеною «міграцією» їх із пошкоджених клітин у периферичну кров та затримкою виведення з організму [3, 6, 7, 9, 11, 15]. По-друге, конформаційними перебудовами білкових молекул, що супроводжуються відновленням змішаних дисульфідних зв'язків з білками (R-S-S-P), а також відновленням дисульфідів низької молекулярної маси (R-S-S-R) [6, 11, 12, 15]. На це вказують підвищення вмісту небілкових -SH-груп, зменшення кількості небілкових -S-S-груп та «інверсія» небілкового -SH/SS- коефіцієнта у хворих із ST-ІМ (до введення алтеплази). Причому вищезазначені порушення можуть бути пов'язані з активацією ферментативного відновлення -S-S-зв'яз-

ків у клітинах і неферментативного – в плазмі крові [3, 7, 11–14]. Не виключно, що розбалансування цих процесів обумовлено запаленням, ерозією і розривом атеросклеротичної бляшки, тромбозом, тромбоцитарними агрегатами і тромбоемболією, що зазвичай відбуваються під час розвитку інфаркту міокарда [1, 10, 16]. Встановлено, що наростання порушення функціонального стану небілкових -SH- і -S-S-груп вірогідно збільшується залежно від клінічних проявів загострення ІХС: нестабільна стенокардія → гострий інфаркт міокарда без зубця Q → гострий інфаркт міокарда із зубцем Q [8]. Причому «інверсія» небілкового -SH/SS-коефіцієнта встановлено тільки у хворих із гострим інфарктом міокарда із зубцем Q. Згідно з даними літератури [2, 3, 11–13, 15], з підвищенням в сироватці крові вмісту гомоцистеїну і цистеїну, що містять SH-групи, пов'язують формування оксидантного, метаболічного, судинно-тромбоцитарного і коагуляційного компонентів атеротромбозу. В такому разі у порушенні метаболізму низькомолекулярних сполук (гомоцистеїну, цистеїну, глутатіону), яке встановлено за розвитку атеротромбозу коронарних артерій [2, 3, 7, 11–15], може грати важливу роль підвищення вмісту -SH-груп і зменшення кількості -S-S-груп у цих сполуках.

На підставі вищевказаних даних, а також з урахуванням патофізіологічної основи ST-ІМ [10, 16] підвищення вмісту небілкових -SH-груп, зменшення кількості небілкових -S-S-груп та «інверсія» небілкового -SH/SS-коефіцієнта у хворих із ST-ІМ (до введення алтеплази), на наш погляд, побічно свідчать про активацію системи згортання і суттєве пригнічення системи фібринолізу та доцільність проведення фармакологічної реперфузії. Таке припущення підтверджується результатами, згідно з якими у хворих із ST-ІМ після введення алтеплази виявлено чіткі ознаки позитивної динаміки вмісту небілкових -SH- і -S-S-груп та відсутність «інверсії» небілкового -SH/SS-коефіцієнта, тобто він став нижче 1. Незважаючи на те, що ці показники у хворих із ST-ІМ (після введення алтеплази) суттєво відрізнялися від аналогічних у КГ донорів, їхнє значення свідчило про тенденцію до стабілізації функціонального стану небілкових -SH- і -S-S-груп. Слід зауважити, що подальша антикоагулянтна терапія (ацетилсаліцилова кислота, гепарин тощо) деякою мірою сприяла стабілізації функціонального стану небілкових -SH- і -S-S-груп, про що свідчать дані, отримані у хворих через 14 год після введення алтеплази. У клінічному аспекті позитивна динаміка цих показників співпадала із зникненням больового синдрому, зниженням сегмента ST на 50% і більше, вірогідним підвищенням активності ферменту КФК-МВ, вмісту сTnI і МГ у порівнянні з аналогічними показниками у цих хворих до введення алтеплази. У сукупності такі результати свідчили за ефективною фармакологічною реперфузією за допомогою алтеплази, що в основному співпадає з даними, наведеними в роботі [1]. Позитивна динаміка зміни вмісту небілкових -SH- і -S-S-груп після введення алтеплази, на наш погляд, обумовлена процесами міжмолекулярної взаємодії її активно діючої речовини (глікопротеїну) з фібрином, перетворенням плазміногену в

плазмін та розчинення фібринового згустку. Не виключено, що зміна вмісту небілкових -SH- і -S-S-груп під час зазначених процесів може опосередковуватися конформаційними чинниками з утворенням змішаних дисульфідних зв'язків з білками (R-S-S-P), а також утворенням дисульфідів між низькомолекулярними тілами (R-S-S-R) [6, 7, 9, 15]. Ми не виключаємо, що застосування інших реагентів та методів для визначення -SH- і -S-S-груп [7, 9] може сприяти більш поглибленому вивченню їхньої функціональної ролі у процесі фармакологічної реперфузії. Проте отримані результати свідчать про доцільність визначення вмісту небілкових -SH- і -S-S-груп і використання їх в кардіологічній практиці як додаткових тестів для об'єктивізації діагнозу ST-ІМ, обґрунтування проведення фармакологічної реперфузії за допомогою алтеплази і контролю за її ефективністю, причому інтерпретацію результатів обов'язково слід здійснювати в повному клінічному обсязі.

Висновки

1. У хворих із ST-ІМ (до введення алтеплази) встановлено зміну співвідношення вмісту небілкових -SH- і -S-S-груп на зворотне, про що свідчить «інверсія» небілкового -SH/SS-коефіцієнта у порівнянні з аналогічними показниками в КГ донорів.

2. Через 2 год і через 14 год від початку введення алтеплази встановлено чіткі ознаки позитивної динаміки зміни вмісту небілкових -SH- і -S-S-груп та відсутність «інверсії» небілкового -SH/SS-коефіцієнта у хворих із ST-ІМ до її введення.

3. У разі загострення ІХС доцільно визначати вміст небілкових -SH- і -S-S-груп та небілковий -SH/SS-коефіцієнт як додаткові тести для об'єктивізації діагнозу ST-ІМ, обґрунтування проведення фармакологічної реперфузії і контролю за її ефективністю.

Список літератури

- Амосова Е.Н. Руководство по тромболитической терапии / Е.Н. Амосова, Я.В. Дыкун, В.Г. Мишалов. – К., 1998. – 171 с.
- Андрушко І.І. Вміст цистеїну в практично здорових осіб та пацієнтів з ішемічною хворобою серця / І.І. Андрушко // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 3. – С. 36–39.
- Дзяк Г.В. Гипергомоцистеинемия и целесообразность ее коррекции у больных ишемической болезнью сердца / Г.В. Дзяк, Е.А. Коваль, П.А. Каплан // Междунар. мед. журн. – 2004. – № 1. – С. 15–17.
- Влияние гликопротеинов антигена ВИЧ и морфина на сопутствующую реакцию высвобождения Ag⁺-чувствительных SH-содержащих небелковых соединений при взаимодействии «антиген–антиген» / В.В. Костюшов, О.Л. Тымчишин, С.Л. Кутковец [и др.] // Укр. біохім. журн. – 2002. – Т. 74, № 1. – С. 62–70.
- Запорожан В.Н. Клиническое значение показателей тиол-дисульфидной системы при ВИЧ-инфекции / В.Н. Запорожан, И.И. Бокал, В.В. Костюшов // Журн. Академии мед. наук Украины. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 175–187.
- Кулинский В.И. Система глутатиона. I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, Вып. 3. – С. 255–277.
- Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / В.В. Соколовский. – СПб: МАПО, 1996. – 33 с.
- Сульфгидрильні і дисульфідні групи в розвитку оксидативного стресу при нестабільній стенокардії і інфаркті міокарда / Н.В. Костюшова // Національні стандарти та індикатори якості діагностики і лікування внутрішніх хвороб 2010–2011 рр.: матеріали V південноукраїнської наук.-практ. конф. (Одеса, 7 квітня 2010 р.). Тези доповідей. – Одеса: Одеський мед. ун-т, 2010. – 140 с.
- Торчинский Ю.М. Сера в белках / Ю.М. Торчинский. – М.: Наука, 1977. – 303 с.
- Лікування гострого інфаркту міокарда у пацієнтів з елевацією сегмента ST / Рекомендації Асоціації кардіологів України. – К., 2009. – 50 с.
- Шевченко О.П. Гомоцистеин / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, Н.В. Червякова. – М.: Реафарм, 2002. – 48 с.
- Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease / P. Durand, M. Prost, N. Loreau [et al.] // Lab. Invest. – 2001. – Vol. 81, N 5. – P. 645–672.
- Ling Q., Hajjar K. Inhibition of endothelial cell thromboresistance by homocysteine / Q. Ling, K. Hajjar // J. Nutr. – 2000. – V. 130. – P. 373–376.
- Ozkan Y. Plasma total homocysteine and cysteine levels as cardiovascular risk factors in coronary heart disease / Y. Ozkan, E. Ozkan, B. Simsek // Int. J. Cardiology. – 2002. – Vol. 82. – № 3. – P. 269–277.
- Reduced, oxidized and protein-bound forms of homocysteine and other amino thiols in plasma comprise the redox thiol status – a possible element of the extracellular antioxidant defense system / P.M. Ueland, M.A. Mansoor, A.B. Guttormsen [et al.] // J. Nutr. – 1996. – Vol. 126, N 4 (Suppl). – P. 1281–1284.
- White H.D. Острый инфаркт миокарда / H.D. White, D.P. Chew // Укр. мед. вісн. Therapia. – 2009. – № 2 (34). – С. 8–23.

Функциональное состояние небелковых -SH- и -S-S-групп до и после тромболитической терапии острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST

Н.А. Золотарева, Н.В. Костюшова, Ю.В. Журба

РЕЗЮМЕ. Изучено функциональное состояние небелковых -SH- и -S-S-групп у 11 больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (ST-ИМ) до и после проведения тромболитической терапии алтеплазой. Методом обратного амперометрического титрования в сыворотке крови определяли содержание небелковых -SH- и -S-S-групп и по их соотношению рассчитывали небелковый -SH/SS-коэффициент. Установлено, что у больных с ST-ИМ (до введения алтеплазы) структурно-функциональные нарушения миокарда сопровождаются изменением соотношения между содержанием небелковых -SH- и -S-S-групп на обратное, о чем свидетельствует «инверсия» небелкового -SH/SS-коэффициента. После введения алтеплазы эти показатели у больных с ST-ИМ стабилизировались, однако все же отличались от аналогичных у доноров контрольной группы. Рассмотрены причины их изменения и роль в развитии нарушения функционирования каскадов «свертывания – фибринолиза». При обострении ИБС целесообразно определять содержание небелковых -SH- и -S-S-групп и небелковый -SH/SS- коэффициент качестве дополнительных тестов для объективизации диагноза ST-ИМ, обоснования проведения фармакологической реперфузии алтеплазы и контроля за ее эффективностью.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, небелковые -SH- и -S-S-группы, фармакологическая реперфузия, алтеплаза.

Functional state of non-protein -SH- and -S-S-groups before and after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction with ST segment elevation

N.A. Zolotariova, N.V. Kostyushova, Yu.V. Zhurba

SUMMARY. The functional state of non-protein -SH- and -S-S-groups was studied in 11 patients after acute myocardial infarction with elevated ST segment (ST-MI) before and after thrombolytic therapy (TLT) using the drug *Alteplasa*. The non-protein -SH and S-S-groups contents were determined in the blood serum by means of reverse amperometric titration technique and thereafter, based on their ratio, we estimated the non-protein -SH/SS-factor. In the patients with ST-MI (before TLT with *Alteplasa*), structural-functional disorders of the myocardium were followed by inversion of the ratio between non-protein -SH- and -S-S- groups contents. Indicative of this has been the «inversion» of non-protein SH/SS-factor. After *Alteplasa* treatment, their values have been stabilized in the patients with ST-MI, though still being different from similar values of control group donors. The reasons of such changes and their role in the failing functioning of 'coagulation-fibrinolysis' cascade are discussed. In conclusion, the authors stress the need of estimating non-protein -SH- and -S-S-groups contents and non-protein SH/SS-factor as additive tests in IHD exacerbations for objectification of ST-IM diagnosis, substantiation of the performance of pharmacological *Alteplasa* reperfusion and its efficacy control.

Key words: myocardial infarction, non-protein -SH- and -S-S-groups, thrombolytic therapy, *Alteplasa*.

Адреса для листування:

Наталя Артемівна Золотарьова
Одеський державний медичний університет
65082, Одеса, Валіховська лінія, 2

УДК 616.633.963.42-06

Я.І. Виговська, І.Є. Дзись, Л.В. Шевченко*Державна установа «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України», Львів*

Тромботичні ускладнення у хворих із пароксизмальною нічною гемоглобінурією

АНОТАЦІЯ

Обстежено 8 хворих із пароксизмальною нічною гемоглобінурією. У 4 з них виявлено тромботичні ускладнення (тромбоз мезентеріальних судин, коронарних судин, глибоких вен нижніх кінцівок), а також підвищення коагуляційної активності крові, особливо під час гемолітичної кризи. Ці зміни зумовлені потраплянням в кров'яне русло еритроцитарних тромбопластинових субстанцій, що вивільняються під час гемолізу. З метою профілактики тромбозу в період гемолітичної кризи доцільно призначати непрямі антикоагулянти.

Ключові слова:

пароксизмальна нічна гемоглобінурія, система гемостазу, гемолітична криза, тромбози.

Пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ) – рідкісна набута гемолітична анемія, зумовлена дефектом оболонки клітин крові внаслідок соматичної мутації гену PIG-A стовбурової клітини. ПНГ притаманна нездатність клітин до синтезу глікозилфосфатиділінозиту [8, 19]. Ці розлади є причиною зниженої резистентності еритроцитів у хворих із ПНГ до плазмових факторів (комплемент, тромбін, пропердин, кисле середовище), які не зумовлюють гемоліз у здорових людей. Як окрема нозологічна одиниця ПНГ виділена Е. Marchiafava в 1911 р. [16], а пізніше відома в літературі як хвороба Маркіяфави–Мікелє. Клінічно ПНГ характеризується внутрішньосудинним гемолізом, недостатністю кісткового мозку та схильністю до тромбозів [18]. У 1/4 хворих спостерігають тромбози, які часто є причиною летального кінця [27]. Тромбози різної локалізації у хворих із ПНГ описані багатьма дослідниками. На основі аналізу 93 статей, в яких представлено дані щодо 339 хворих із ПНГ, ускладненою тромбозами, P.D. Ziakas et al. [27] встановили, що найчастіше у цих хворих спостерігають тромбоз печінкових вен (40,7%), далі – церебральних вен (14%), дещо рідше – легенеvu емболію (7,2%), тромбоз мезентеріальних вен (7,2%), тромбоз нижньої порожнистої вени (7,2%), тромбоз артерій центральної нервової системи (4,9%) і коронарних артерій (3,3%) та тромбози інших локалізацій.

Враховуючи зв'язок гемолізу із системою зсідання крові, ми вивчали в динаміці показники зсідання крові та частоту тромбозів у хворих із ПНГ.

Матеріали і методи дослідження

Для діагностики й оцінки загального стану хворих використовували загальноприйняті гематологічні, біохімічні,

імунологічні, коагулогічні лабораторні методи досліджень.

Коагулогічні дослідження включали: час зсідання крові в силіконованому та несиліконованому посуді (Lee–White), час рекальцифікації плазми, утворення ендogenous тромбoplastину (Biggs, Douglas), зужиття протромбіну в процесі зсідання крові, утворення тромбіну, вміст фібриногену, час фібринолізу еуглобулінової фракції, толерантність плазми до гепарину, тромбіновий час.

Результати дослідження та їх обговорення

Під нашим спостереженням знаходились 8 хворих із ПНГ тривалістю від 4 міс до 14 років. Усіх хворих обстежено під час госпіталізації. До цього протягом декількох місяців вони не отримували лікування. Хворі скаржились на загальну слабкість, запаморочення, шум у вухах, серцебиття, задишку під час ходьби, періодичний біль у животі та поперековій ділянці, появу «чорної» сечі вранці. В усіх хворих відзначено блідість шкіри та слизових оболонок, жовтяницю шкіри та склер, а також тахікардію і систолічний шум на верхівці серця. В однієї пацієнтки нижній край печінки визначали на 4 см нижче реберної дуги. У 4 пацієнтів, що довго хворіли, була збільшена селезінка.

У всіх хворих виявлено анемію, лейкопенію та тромбоцитопенію. Вміст гемоглобіну коливався в межах від 23 до 67 г/л, кількість еритроцитів – від 0,75 до 2,54 Т/л, лейкоцитів – від 1,6 до 4,8 Г/л, тромбоцитів – від 15,7 до 134 Г/л, вміст ретикулоцитів – від 64 до 276%, ШОЕ коливалась у межах 20–90 мм/год. У всіх хворих визначалась непряма білірубінемія та позитивна проба Хема. В сечі завжди виявляли білок і різну кількість кров'яного

детриту. Реакція на уробіліноген була позитивна. В нічній порції сечі в період гемолітичної кризи в усіх хворих виявлено гемосидерин.

У 4 пацієнтів спостерігали судинні тромбози: тромбоз мезентеріальних судин (у 2), тромбоз коронарних судин і вушок серця (в однієї хворої), тромбофлебіт глибоких вен нижніх кінцівок (в одного хворого). В одного з них, крім судинного тромбозу, спостерігали кровоточивість. Троє хворих померли. Безпосередньою причиною смерті двох із них був тромбоз, одного – крововилив у мозок. Зміни в системі зсідання крові не в усіх хворих були однаковими і залежали від часу обстеження. Найхарактернішим симптомом у всіх було скорочення часу зсідання крові в силіконованій пробірці і зменшення індексу змочування (час зсідання крові в несиліконованій пробірці коливався в межах від 5,5 до 8,3 хв, у силіконованій – від 8 до 11 хв, індекс змочування – від 1,10 до 1,44), що свідчило про схильність до гіперкоагуляції. Другим постійним симптомом було підвищене зужиття протромбіну в процесі зсідання крові: подовження протромбінового часу сироватки крові (від 29,0 до 46,2 с) спостерігали в усіх хворих і в різний час обстеження, незважаючи на здебільшого дуже різку тромбоцитопенію. Цей факт, а також нормальні показники тесту генерації ендogenous тромбопластику (тест Бігс–Дугласа: час утворення тромбопластику – 2–4 хв, активність – від 9,2 до 16 с) за низького вмісту тромбоцитів свідчать про явне підвищення коагуляційної активності крові обстежених. Наступним частим симптомом, що також підтверджує гіперкоагулябельність крові, було прискорене утворення тромбіну в крові та підвищення його активності (час утворення – 2–4 хв, активність – від 5 до 12 с). Майже в усіх хворих рівень фібриногену був на нижній межі норми (2,24–3,02 мг/мл) за нормального або злегка вкороченого часу фібринолізу (від 135 до 210 хв). Слід відзначити, що показники зсідання крові значно коливались у різний період обстеження (гемолітична криза, відносна стабільність).

Прикладом може слугувати виписка з медичної карти. Хвора К., 43 років, мед. карта № 3126. Діагноз: пароксизмальна нічна гемоглобінурія. Госпіталізована до гематологічного відділення 5-ї комунальної клінічної лікарні м. Львова зі скаргами на загальну слабкість, запаморочення, блідість та жовтяницю шкіри, виділення «чорної» сечі вранці. Хворіє протягом 4 років. Об'єктивно: блідість шкіри та слизових оболонок, жовтяниця склер та шкіри. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Над верхівкою серця вислуховується систолічний шум. Тони серця ритмічні, пульс 88 за 1 хв, АТ 110/60 мм рт. ст. Печінка не збільшена. Нижній край селезінки пальпується під реберною дугою. Загальний аналіз крові: Нb 46 г/л, еритроцити $1,39 \cdot 10^{12}$ /л, кольоровий показник 1,0, лейкоцити $0,9 \cdot 10^9$ /л; лейкоцитарна формула: ю. 2%, п. 4%, с. 48%, е. 4%, м. 2%, л. 38%; тромбоцити $77,8 \cdot 10^9$ /л, ретикулоцити 72%, ШОЕ 68 мм/год. Загальний білірубін $27,5 \text{ мкмоль/л}$. Проба Хема позитивна. Загальний аналіз сечі: питома вага 1015, білок 0,33%, в осаді кров'яний детрит, рівень уробіліногену перевищує норму. Під час гемолітичної кризи реакція на гемосидерин позитивна.

Розпочато лікування – трансфузії відмитих та підібраних за пробою Кумбса еритроцитів. Через 2 тиж стан хворої покращився. Рівень гемоглобіну підвищився до 67 г/л, однак знову розпочалась гемолітична криза і вміст гемоглобіну знизився до 50 г/л. На тлі гемолітичної кризи виник біль у ділянці серця та в животі, температура тіла підвищилась до 39 °С. Виявлено коронаротромбоз. Призначено лікування гепарином (5000 ОД п/ш кожні 6 год), але стан хворої прогресивно погіршувався і через 2 доби вона померла. На аутопсії виявлено тромбоз коронарних судин і тромбоз вушок серця.

На початку гемолітичної кризи спостерігали виражену гіперкоагулябельність, яка в період відносної ремісії була виражена меншою мірою. На рисунку представлено криві утворення тромбіну в різний період обстеження.

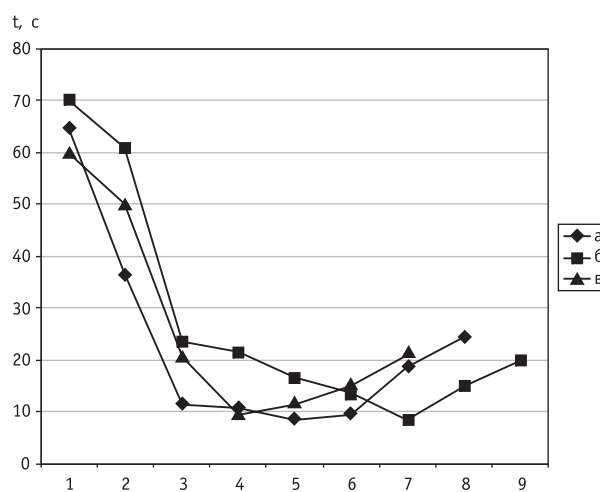


Рисунок. Утворення тромбіну в крові хворої К.: а – на початку гемолітичної кризи; б – у період розгорнутої гемолітичної кризи; в – у період відносної клінічної ремісії

Хворий Г., 32 років, мед. карта № 2514. Діагноз: пароксизмальна нічна гемоглобінурія. В період чергової гемолітичної кризи йому призначено гепарин по 5000 ОД п/ш кожні 6 год. В процесі лікування стан хворого погіршився, наростала жовтяниця, знизився вміст гемоглобіну. Виник біль у поперековій ділянці та в животі, діагностовано тромбоз мезентеріальних судин. Ранішня сеча стала «чорнішою», містила значну кількість кров'яного детриту, гемосидерин. У зв'язку з посиленням гемолізу гепарин відмінено. Призначено антикоагулянти непрямої дії. Інтенсивність гемолізу поступово зменшилась, біль у животі припинився. Надалі було проведено трансфузії відмитих, підібраних за пробою Кумбса, еритроцитів. Рівень гемоглобіну зріс до 91 г/л. Хворого виписано із покращанням.

Хворий Ф., 35 років, мед. карта № 4580. Діагноз: пароксизмальна нічна гемоглобінурія. У період чергової гемолітичної кризи виник різкий біль у правій гомілці, підвищилась температура тіла. Діагностовано тромбофлебіт глибоких вен правої нижньої кінцівки. Призначено гепарин в дозі 5000 ОД п/ш кожні 6 год, однак стан хворого залишався важким. Гепарин було відмінено і призначено антикоагулянти непрямої дії. Паралельно проведено

трансфузії відмитих, підібраних за пробою Кумбса еритроцитів. Стан хворого значно покращився: гемоліз припинився, явища тромбофлебіту зникли, вміст гемоглобіну підвищився. Хворого виписано з покращанням.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що у хворих із ПНГ спостерігаються значні порушення системи зсідання крові, найхарактернішим з яких є схильність до гіперкоагуляції. Гіперкоагулабельність більш виражена на початку гемолітичної кризи. Ці зміни, а також часті ускладнення тромбозом ми схильні пояснювати потраплянням у кров'яне русло хворих еритроцитарних тромбопластинових субстанцій, що вивільняються при внутрішньосудинному гемолізі.

При хронічному внутрішньосудинному гемолізі виявлено чітку залежність змін коагулабельності крові від ступеня гемолізу та часу обстеження. В період гемолітичної кризи найчастіше виникають тромбози.

На причини тромбоутворення у хворих із ПНГ немає однакових поглядів. При ПНГ спостерігають також патологію і посилене руйнування тромбоцитів та вивільнення з тромбоцитів тромбопластинового фактора (ФЗ). Враховуючи, що при ПНГ є внутрішньосудинний гемоліз, можна думати, що причиною підвищеної коагулабельності крові є потрапляння в судинне русло еритроцитарних факторів зсідання крові, що вивільняються під час розпаду еритроцитів.

A.J. Quick [20] описав еритроцитарний тромбопластиновий фактор, названий ним еритроцитином. За своєю хімічною структурою еритроцитин є ліпопротеїном. За складом фосфоліпідів еритроцитин і фактор 3 тромбоцитів подібні, хоча еритроцитин вміщує значно більше фосфатидилсерину, ніж тромбоцитарний тромбопластиновий фактор [12]. Встановлено, що еритроцитин не має активності тканинного тромбопластину в пробі Квіка, але лізати еритроцитів можуть повністю заступити тромбоцити в тесті генерації тромбопластину, а також значно підвищують використання протромбіну в бідній тромбоцитами плазмі крові [1, 2]. Вивільнений еритроцитин призводить до утворення тромбіну, що ще більше посилює гемоліз [3]. Крім аномалій функції тромбоцитів, у хворих із ПНГ є дефіцит рецепторів активатора плазміногену в плазмі крові, що може призводити до розвитку тромбозу шляхом інгібування фібринолітичної активності [23]. Гемоліз може бути важливим тромбогенним чинником, враховуючи токсичну дію вільного гемоглобіну на ендотелій клітин.

Однак гіперкоагулабельність і підвищений ризик тромбозу характерні не тільки для ПНГ, але й для інших форм гемолітичних анемії, зокрема для β -таласемії та серповидноклітинної анемії [4, 5, 26].

У хворих на таласемію прискорений тест на генерацію тромбіну і підвищені показники коагуляційної активності тромбоеластограми, особливо після спленектомії [15].

Вважають, що механізм активації зсідання при цих анеміях є мультифакторним. Таласемія та серповидноклітинна анемія характеризуються патологією мембрани еритроцитів з порушеною експозицією фосфатидилсерину. Вивільнення фосфатидилсерину посилює адгезивні

властивості еритроцитів і зумовлює гемостатичні зміни. Число серинпозитивних еритроцитів корелює із плазмовими маркерами генерації тромбіну F1+2, D-димерами, плазмін-антиплазміновими комплексами у хворих на серповидноклітинну анемію, але немає кореляції між фосфатидилсерин-позитивними тромбоцитами і цими маркерами, що свідчить про роль еритроцитів в активації зсідання [21].

Останнім часом в літературі приділяється багато уваги циркулюючим мікрочастинкам, що виділяються з еритроцитів, тромбоцитів, ендотелію, моноцитів при апоптозі. Ці мікрочастинки виявлено й у здорових людей, але збільшений їх вміст спостерігають у хворих з вовчаковим антикоагулянтном, множинним склерозом і тромбоцитарною тромбоцитопенічною пурпурою. Ці частинки можуть виявляти низку патологічних ефектів, включаючи протромботичні та прозапальні [13]. Порівняльний аналіз мікрочастинок у хворих на апластичну анемію, серповидноклітинну анемію, ПНГ та у здорових осіб виявив підвищений їх вміст у разі ПНГ та серповидноклітинної анемії [7, 10]. Загальне число мікрочастинок, які виділяються з клітин за їх апоптозу, корелює з рівнем D-димерів, ТАТ-комплексом, F1+2 у хворих на серповидноклітинну анемію, що дає підставу заключити, що ці частинки зумовлюють гіперкоагуляцію при гемолітичних анеміях [10, 22], а генерація тромбіну залежить від загального числа мікрочастинок [24].

Відомо також, що гемоліз є загальним медіатором, індукуює експресію тканинного фактора на поверхні ендотеліальних клітин і є потенційним чинником в активації зсідання крові у хворих із гемолітичною анемією [10, 11, 21].

P.D. Ziakas et al. [25, 27] роблять висновок, що хронічний гемоліз, недостатність фібринолітичної системи, наявність прокоагулянтних мікрочастинок, які утворюються внаслідок комплементзв'язаного руйнування тромбоцитів, еритроцитів та венозного ендотелію, зумовлюють стан гіперкоагуляції при ПНГ.

Основою лікування тромбоцитарних ускладнень є антикоагулянтна терапія. Не доведено переваги первинної профілактики тромбозів антикоагулянтами у хворих із ПНГ. Розглядають доцільність застосування антикоагулянтів у разі високого вмісту клональних клітин (>50%) та збільшеної кількості тромбоцитів (>100 тис.) [14].

Наші спостереження свідчать про те, що застосування гепарину у хворих із ПНГ може призвести до посилення гемолітичної кризи. З метою профілактики тромбозу в період гемолітичної кризи вважаємо за доцільне призначення непрямих антикоагулянтів.

Відомо, що єдиним потенційно ефективним методом лікування ПНГ є трансплантація кісткового мозку [6].

Останнім часом значних успіхів у лікуванні хворих із ПНГ досягнуто завдяки застосуванню інгібітора комплементу – екулізумабу (моноклональне антитіло анти-CD5). За даними клінічних досліджень встановлено, що екулізумаб знижує гемоліз та стабілізує рівень гемоглобіну, зменшує потребу в гемотрансфузіях, знижує гіперкоагулабельність та покращує якість життя [9, 17].

Висновки

1. ПНГ – рідкісна набута гемолітична анемія, що характеризується внутрішньосудинним гемолізом, ураженням кісткового мозку та схильністю до розвитку тромбозу.

2. У період гемолітичної кризи у хворих із ПНГ підвищується коагуляційна активність крові, що в першу чергу зумовлене потраплянням в циркуляцію еритроцитарних тромбопластинових субстанцій.

3. На початку гемолітичної кризи хворим із ПНГ з метою профілактики тромбозу доцільно призначати антикоагулянти непрямої дії.

Список літератури

1. Выговская Я.И. Гемокоагуляционные аспекты внутрисосудистого гемолиза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Я.И. Выговская. – Л., 1971. – 37 с.
2. Кузник Б.И. К вопросу о происхождении эритроцитарного тромбопластического фактора / Б.И. Кузник, А.Д. Наумов // Вопросы мед. химии. – 1964. – Т. 10, вып. 2. – С. 140–144.
3. Кузник Б.И. Об изменениях свертывающей системы крови при болезни Маркиафава–Микели / Б.И. Кузник, К.Н. Климова, А.И. Блинова // Терапевт. арх. – 1964. – Т. 36, вып. 2. – С. 89–97.
4. Ataga K.I. Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias / K.I. Ataga // Haematologica. – 2009. – Vol. 94. – P. 1481–1484.
5. Ataga K.I. β -thalassemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability / K.I. Ataga, M.D. Cappellini, E. A. Rachmilewitz // Br. J. Haematol. – 2007. – Vol. 139. – P. 3–13.
6. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria / R. Saso, J. Marsh, L. Cevreska [et al.] // Br. J. Haematol. – 1999. – Vol. 104. – P. 392–396.
7. Circulating erythrocyte-derived microparticles are associated with coagulation activation in sickle cell disease / E.J. van Beers, M.C.L. Schaap, R.J. Berckmans [et al.] // Haematologica. – 2009. – Vol. 94. – P. 1513–1519.
8. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / J. Takeda, T. Miyata, K. Kawagoe [et al.] // Cell. – 1993. – Vol. 73. – P. 703–711.
9. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / P. Hillmen, P. Muus, U. Dührsen [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 110. – P. 4123–4128.
10. Elevated circulating endothelial membrane microparticles in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria / J. Simak, K. Holada, A.M. Risitano [et al.] // Br. J. Haematol. – 2004. – Vol. 125. – P. 804–813.
11. Endothelial cell expression of tissue factor in sickle mice is augmented by hypoxia/reoxygenation and inhibited by lovastatin / A. Solovey, R. Kollander, A. Shet et al. // Blood. – 2004. – Vol. 104. – P. 840–846.
12. Fetal hemoglobin in sickle cell disease: relationship to erythrocyte phosphatidylserine exposure and coagulation activation / B.N. Setty, S. Kulkarni, A.K. Rao, M.J. Stuart // Blood. – 2000. – Vol. 96. – P. 1119–1124.
13. Freyssinet J.-M. Cellular microparticles: what are they bad or good for? / J.-M. Freyssinet // J. Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 1. – P. 1655–1662.
14. Hall C. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) / C. Hall, S. Richards, P. Hillmen // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 3587–3591.
15. Hypercoagulability in splenectomized thalassemic patients detected by whole-blood thromboelastometry, but not by thrombin generation in platelet-poor plasma / A. Tripodi, M.D. Cappellini, V. Chantarangkul [et al.] // Haematologica. – 2009. – Vol. 94. – P. 1520–1527.
16. Marchiafava E. Nuovo contributo allo studio degli itteri cronici hemolitici / E. Marchiafava, A. Nazari // Policlinico. – 1911. – Vol. 18. – P. 241–254.
17. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / R.A. Brodsky, N.S. Young, E. Antoniolli [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 111. – P. 1840–1847.
18. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays / V.M. Moyo, G.L. Mukhina, E.S. Garrett, R.A. Brodsky // Br. J. Haematol. – 2004. – Vol. 126. – P. 133–138.
19. Parker C.J. Historical aspects of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: 'defining the disease' / C.J. Parker // Br. J. Haematol. – 2002. – Vol. 117. – P. 3–22.
20. Quick A.J. Biochemistry of clotting factors in tissues and erythrocytes / A.J. Quick // The 4th international Congress of Biochem., Vienna, 1958 : prog. – V. 10. – London, 1959. – P. 123–137.
21. Setty B.N. Heme induces endothelial tissue factor expression: potential role in hemostatic activation in patients with hemolytic anemia / B.N. Setty, J. Zhang, M.J. Stuart // J. Thromb. Haemost. – 2008. – Vol. 6. – P. 2202–2209.
22. Sickle blood contains tissue factor-positive microparticles derived from endothelial cells and monocytes / A.S. Shet, O. Aras, K. Gupta [et al.] // Blood. – 2003. – Vol. 102. – P. 2678–2683.
23. The receptor for urokinase-type plasminogen activator is deficient on peripheral blood leukocytes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria / M. Plough, T. Plesner, E. Ronne [et al.] // Blood. – 1992. – Vol. 79. – P. 1447–1455.
24. Thromboplastic factors in platelets and red blood cells: observations on their chemical nature and function in in vitro coagulation / S. Troup, C. Reed, G. Martinetti, S. Swisher // J. Clin. Invest. – 1960. Vol. 39. – P. 342–351.
25. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview / P.D. Ziakas, L.S. Poulou, G.I. Rokas [et al.] // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 5. – P. 642–645.

26. Thrombogenesis in sickle cell disease / A. Tomer, L.A. Harker, S. Kasey, J.R. Eckman // J. Lab. Clin. Med. – 2001. – Vol. 137. – P. 398–407.
27. Ziakas P.D. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria at a glance: a clinical review / P.D. Ziakas, L.S. Poulou, A. Pomoni // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2008. – Vol. 6. – P. 347–353.

Тромботические осложнения у больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией

Я.И. Выговская, И.Е. Дзись, Л.В. Шевченко

РЕЗЮМЕ. Обследованы 8 больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. У 4 из них обнаружены тромботические осложнения (тромбоз мезентериальных сосудов, коронарных сосудов, глубоких вен нижних конечностей), а также повышение коагуляционной активности крови, особенно во время гемолитического кризиса. Эти изменения обусловлены попаданием в кровоток эритроцитарных тромбопластиновых субстанций, которые высвобождаются во время гемолиза. С целью профилактики тромбоза в период гемолитического кризиса целесообразно назначать непрямые антикоагулянты.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, система гемостаза, гемолитический кризис, тромбозы.

Thrombotic complications in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Ya.I. Vyhovska, I.E. Dzis', L.V. Shevchenko

SUMMARY. We described 8 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). In 4 cases, there were thrombotic complications (thrombosis of the mesenteric veins, coronary arteries, deep veins of the lower extremities). At the examination of the patients, we have revealed the increased activity of blood coagulation, especially during hemolytic crisis. These changes were caused by releasing of erythrocyte thromboplastic substances into the bloodstream during hemolysis. In order to prevent thrombosis in patients with PNH in the case of hemolytic crisis, indirect anticoagulants are indicated.

Key words: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, hemostasis, thrombosis, hemolytic crisis.

Адреса для листування:

Ярослава Іллівна Вигівська

ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України»
79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45

НОВИНИ

Диабетический препарат защищает от рака легкого

Как показало исследование, обычный противодиабетический препарат метформин подаёт надежды в качестве средства профилактики рака легкого у курящих.

В ходе исследования выяснилось, что метформин способен «включать» фермент, блокирующий рецепторы mTOR, которые способствуют росту опухолей, вызванных курением.

Группа ученых под руководством д-ра Philip Dennis из Национального института рака США исследовали эффект метформина у мышей, кото-

рые подвергались воздействию мощных канцерогенов, содержащихся в табаке, – нитрозаминов.

Метформин мышам давали внутрь или вводили парентерально. У первой группы развилось на 40–50%, у второй – на 72% меньше опухолей, чем у контрольной. Причем данные были столь убедительны, что исследователи теперь намерены испытать препарат на людях – в надежде, что он защитит курящих от рака легкого.

«Лучшее средство защиты от рака – это, конечно, отказ от курения, однако больше половины случаев рака легкого развивается именно у быв-

ших курильщиков, – объясняет д-р Dennis. – Поэтому так важно научиться выявлять лиц с наибольшим риском и разработать меры по предотвращению опухолей у них».

В других исследованиях показано, что метформин снижает риск рака поджелудочной и молочной желез у больных сахарным диабетом.

По данным ВОЗ, табакокурение – ведущая предотвратимая причина смертности во всем мире. Ежегодно курение уносит жизни 5 млн людей, умирающих от рака, заболеваний сердца и легких.

Cancer Prevention Research

УДК 616-006.6+616.15-006.6)-005.6

Є.І. Дзісь¹, І.Є. Дзісь², О.Я. Томашевська¹¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького²ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України», Львів

Протромботичні порушення гемостазу в хворих на рак і гематологічні новоутворення

АНОТАЦІЯ

Наведено сучасні дані про частоту, характер, чинники ризику і патогенез розвитку тромботичних ускладнень у пацієнтів зі злоякісними захворюваннями. Розглянуто особливості гіперкоагуляції та інших протромботичних розладів гемостазу в пацієнтів з різними гематоонкологічними захворюваннями, а також вивчено вплив хіміотерапії на ризик виникнення тромбозу. Обґрунтовано доцільність визначення предикторів тромботичних ускладнень для їх прогнозування й оптимальної профілактики.

Ключові слова:

рак, гематологічні новоутворення, хіміотерапія, гіперкоагуляція, тромбоз.

Перебіг майже всіх видів злоякісних захворювань супроводжується активацією процесу зсідання крові – гіперкоагуляцією або субклінічним протромботичним станом, що виявляють за відхиленнями показників лабораторних коагуляційних тестів. У 15–20% пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями виникають тромботичні й тромбоемболічні ускладнення [25]. Тому злоякісні пухлини все частіше розглядають як набуту тромбофілію із значним ризиком розвитку тромбозу. Навіть у дітей, хворих на рак, частота тромбозу, за даними U. Athale et al. [8], складає 7,9%. У 10% пацієнтів із клінікою ідіопатичного тромбозу або впродовж 1–2 років після нього виявляють пухлини у ранній чи пізній стадії [24].

Частота виникнення тромбозу в пацієнтів зі злоякісними пухлинами залежить від багатьох чинників: типу пухлини, її стадії й локалізації, віку хворих, методу лікування, супутніх хвороб тощо, особливо від поєднання чинників ризику. Найчастіше тромбоз та тромбоемболія ускладнюють перебіг аденокарциноми, раку підшлункової залози, травного тракту, легені і яєчника, дещо рідше – раку молочної залози, нирки та рідко – передміхурової залози, меланоми та пухлин із нез'ясованою первинною локалізацією [25].

Місце виникнення тромбозу може залежати від характеру й стадії пухлини. В пацієнтів із солідними пухлинами здебільшого він локалізується в глибоких венах нижніх кінцівок, нерідко із розвитком тромбоемболії легеневої артерії. Поширена внутрішньосудинна коагуляція частіше ускладнює перебіг гематоонкологічних захворювань і раку із метастазами у пізній стадії [6].

Тромбоз глибоких вен верхніх кінцівок пов'язують із такими специфічними чинниками ризику, як локалізація лімфони в пахвовій ділянці, пухлини середостіння, застоювання центральних венозних катетерів і проведення внутрішньовенної хіміотерапії [25]. Тромбоз печінкових вен (синдром Бадда–Кіарі) із швидким розвитком асцити і спленомегалії частіше виникає в пацієнтів з мієлопроліферативними захворюваннями та печінково-клітинною карциномою. Синдром Труссо – один із варіантів венозної тромбоемболії (ВТЕ), який характеризується рецидивним мігруючим тромбозом поверхневих вен, часто в незвичних місцях (грудна клітка, верхні кінцівки), та зазвичай асоціюється із раком підшлункової залози й легені [25].

На даний час достатньо добре обґрунтовано зв'язок раку з розвитком тромбоемболічних ускладнень. Встановлено, що гіперкоагуляцію індукують різноманітні процеси, які відбуваються між пухлиною й організмом. З одного боку, це прокоагулянтна активність пухлини – специфічні механізми взаємодії злоякісних клітин і системи гемостазу. З іншого боку, це запальна відповідь організму на пухлину (гострофазові реактанти), її некроз, порушення білкового обміну й гемодинаміки. Крім цього, має значення й дія багатьох зовнішніх чинників.

Пухлинні клітини здатні продукувати прокоагулянти, зокрема тканинний фактор (ТФ) і раковий прокоагулянт (РП), фібринолітичні субстанції та прозапальні цитокіни, а також безпосередньо взаємодіяти з ендотеліоцитами, тромбоцитами й моноцитами [25]. РП – це цистеїнпроtease, яка здатна самостійно активувати Х фактор зсі-

дання крові. РП продукують лише фетальні та анаплазовані клітини. Підвищений його рівень виявляють у 85% хворих на рак. ТФ є трансмембранним білком, що ініціює коагуляцію через зв'язування з фактором VII. Звичайно ТФ експресований на фібробластах адвентиції вен та інших стромальних клітинах. Підвищений рівень ТФ виявляють на поверхні клітин лейкемії і солідних пухлин [14]. Однак, на відміну від нормальних клітин, які виробляють ТФ у відповідь на запальні стимули, злоякісні клітини експресують його постійно.

Прокоагулянтні розлади у хворих на рак можуть виникати внаслідок зниження рівня інгібіторів зсідання та порушеного фібринолізу [26]. Пухлинні клітини здатні експресувати на своїй поверхні активатори плазміногену урокіназного (u-АП) і тканинного (t-АП) типу, а також інгібітори активатора плазміногену (ІАП) – ІАП-1 і ІАП-2. З активаторів найчастіше експресується u-АП, а пухлинні клітини на своїх мембранах несуть специфічний рецептор для нього – *u-PAR*. У частини пацієнтів з лейкемією ці рецепторно-опосередковані процеси можуть відігравати важливу роль у патогенезі геморагічного синдрому [25].

Пухлинні клітини продукують прозапальні цитокіни, які порушують нормальний гемостатичний баланс в судинному руслі, змінюючи антикоагулянтні властивості ендотелію на прокоагулянтні [21]. До них належать фактор некрозу пухлин (ФНП) та інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), які здатні індукувати експресію ТФ і ІАП ендотеліальними клітинами та спричиняти від'ємну регуляцію (давні-регуляцію) експресії тромбомодуліну (ТМ) – поверхневого рецептора для тромбіну. Зменшення рівня експресії ТМ призводить до зниження активації важливої антикоагулянтної системи – протеїну С. Відкладання фібрину на ендотелії пришвидшує тромбіногенез через стимуляцію додаткової продукції ТФ та ІЛ-8 пошкодженими ендотеліоцитами [9]. Прокоагулянтні властивості злоякісних клітин зумовлюють утворення депозитів фібрину в їхньому мікрооточенні, зокрема в місцях екстравазації [25].

Пухлинні клітини можуть вивільняти судинний ендотеліальний фактор росту (СЕФР), який грає важливу роль в ангіогенезі пухлини, спричиняючи підвищення мікросудинної проникності, активації й адгезії тромбоцитів [30]. ТФ пухлинних клітин бере участь у регуляції синтезу СЕФР [29]. Крім того, має значення продукція локальними ендотеліоцитами ІЛ-8 – потужного проангіогенного цитокіна [21]. Таким чином, простежується безпосередній зв'язок між ангіогенезом пухлини та розвитком гіперкоагуляції.

Пухлинні клітини взаємодіють із судинним ендотелієм не тільки через опосередковані механізми, але й шляхом їхньої адгезії до ендотелію й позаклітинного матриксу за допомогою мембранних молекул адгезії. Злоякісні клітини, адгезовані на стінці судини, можуть спричиняти локальну активацію зсідання й утворення тромбів унаслідок вивільнення цитокінів і подальшої адгезії лейкоцитів і тромбоцитів [25].

У хворих на рак виявляють підвищену активацію і оновлення популяції тромбоцитів через вкорочення часу

їхнього життя. Пухлинні клітини можуть справляти пряму дію на тромбоцити, стимулюючи їх агрегацію. В активації тромбоцитів мають значення такі механізми, як індукована раком генерація тромбіну, продукція пухлинними клітинами АДФ і катепсин В-подібної цистеїнпроtease та підвищений рівень фактора фон Віллебранда [16].

Пухлинні клітини мають здатність впливати на клітинні системи мононуклеарних фагоцитів та індукувати експресію ними ТФ [25]. Це має значення як для системної активації зсідання у хворих на рак, так і для відкладання фібрину всередині пухлини. Асоційовані з пухлиною макрофаги також продукують надмірну кількість фібринолітичних ферментів.

Активация гемостазу в хворих зі злоякісними новоутвореннями може спричиняти ріст, прогресування й метастазування пухлини, стимулюючи міжклітинні сигнальні шляхи. Взаємодія ТФ, тромбіну та інших факторів зсідання з протеїнами активованого протеазою рецептора (*PAR*), які експресуються пухлинними клітинами та клітинами судин, призводить до індукції генів, що беруть участь у процесах ангіогенезу, виживання клітин, їхньої адгезії й міграції [21]. Це дало підстави обґрунтувати гіпотезу щодо доцільності призначення інгібіторів зсідання для покращання ефективності лікування хворих зі злоякісними пухлинами.

Зумовлюють виникнення тромбозу також застій у судинах, зокрема внаслідок тривалого знерухомлення, гематогенна дисемінація пухлини, такі ятрогенні чинники, як використання центральних венозних катетерів, проведення хіміо-, радіо-, гормонотерапії тощо.

Чинниками ризику венозного тромбозу, крім тих, що асоційовані з пухлиною, є такі численні супутні захворювання і стани, як переломи нижніх кінцівок, травми, пошкодження спинного мозку, серцева чи дихальна недостатність, замісна гормонотерапія, прийом пероральних контрацептивів, інсульт, перед- і післяпологовий період, венозна тромбоемболія в анамнезі, спадкова тромбофілія, вік, варикозне розширення вен. Значно підвищують ризик виникнення тромбоемболії і хірургічні втручання, які можуть виконувати у складі комплексного лікування як новоутворень, так і супутніх захворювань [4].

За результатами обстеження пацієнтів з ідіопатичною ВТЕ нерідко виявляють приховану гематоонкологічну патологію [4]. ВТЕ є найпоширенішим тромботичним ускладненням у пацієнтів із гематологічними захворюваннями [5, 22] і виникає приблизно з такою самою частотою, як і у хворих з іншими злоякісними пухлинами [1, 23]. Серед гематоонкологічних захворювань тромбозом частіше ускладнюється перебіг лімфоми і гострої лейкемії. Його частота суттєво не відрізняється у хворих із гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ) і гострою мієлобластною лейкемією (ГМЛ) [27], однак є найвищою у пацієнтів з гострою промієлоцитарною лейкемією (ГПЛ). У дослідженні Nadir Y. et al. [14] тромботичні ускладнення, як венозні, так і артеріальні, спостерігали у 26% пацієнтів із гострою лейкемією впродовж 1 міс від встановлення діагнозу. Внутрішньогрудна локалізація пухлини (середостіння, легень) підвищує ризик ВТЕ [8].

Частота тромбозу в пацієнтів із ГЛЛ, за даними різних авторів, коливається від 1 до 36% залежно від протоколу лікування та від того, чи враховані лише симптоматичні випадки, чи всі, виявлені за допомогою скринінгової радіографії [23]. За даними P. Giordano et al. [1], у дітей з ГЛЛ частота тромбозу складає 5,2%. Більше ніж у половини з них ВТЕ може бути потенційно фатальною.

Досить часто ВТЕ ускладнює перебіг множинної мієломи й пароксизмальної нічної гемоглобінурії [26]. Венозні й артеріальні тромбози виникають у пацієнтів з істинною поліцитемією й есенційною тромбоцитемією [22]. Тромботичні розлади нерідко асоціюються з тромбоцитопенічною пурпурою у хворих після трансплантації кісткового мозку [5].

Патогенез тромбозу в пацієнтів з гематоонкологічними захворюваннями є багатофакторним і подібним до механізму його виникнення в пацієнтів із солідними пухлинами [3, 19, 21]. У його розвитку мають також значення додаткові тромбогенні чинники, які не виявляють у пацієнтів із твердими пухлинами, зокрема вплив хіміотерапії [7, 15, 19, 23].

У пацієнтів з гематологічними захворюваннями часто спостерігають активацію коагуляції [14, 15, 19]. Лейкемічні клітини, як і ракові, також продукують ТФ і РП. Y. Nadir et al. [14] у хворих із гострою лейкемією виявляли підвищений рівень D-димера та високу експресію ТФ на поверхні лейкемічних бластів, особливо виражену в пацієнтів з підтипами М3 і М4-5.

H.F. Negaard et al. [15] на підставі визначення mRNA-експресії гемостатичних параметрів у мононуклеарних клітинах крові у 93 хворих із ГМЛ, хронічною лімфоцитарною лейкемією, множинною мієломою і негоджкінською лімфомою виявили активацію зсідання, особливо виражену при ГМЛ. Автори не підтверджують зв'язок гіперкоагуляції в цих хворих з підвищеним рівнем ТФ, антигена фактора VII, mRNA та активованого фактора VII.

Нерідко у пацієнтів із гематологічними захворюваннями виявляють маркери спадкових тромбофілій. У дослідженні, проведеному Y. Nadir et al. [14], у 27 (79%) із 34 хворих із гострою лейкемією виявлено один і більше маркерів тромбофілії, серед яких найчастіше визначали гіпергомоцистемію (44%) та вовчаковий антикоагулянт/антикардіоліпін (24%). Антифосфоліпідні антитіла найчастіше наявні в хворих з лімфомою й ГМЛ, у 20% з яких виникають тромботичні ускладнення. Також у пацієнтів з лейкемією, лімфою й множинною мієломою нерідко виявляють мутації фактора V Leiden і протромбіну 20210A, які зумовлюють значне підвищення частоти випадків ВТЕ [18].

У пацієнтів із гематологічними захворюваннями звичайно активується не тільки процес зсідання крові, але й фібриноліз [15]. За даними Y. Nadir et al. [14], у хворих із гострою лейкемією на тлі високої експресії ТФ підвищена експресія активатора рецептора плазміногену урокіназного типу (u-PA), переважно на бластах М4-5.

У пацієнтів із ГЛЛ існує високий ризик розвитку загрозливих для життя як тромботичних, так і геморагічних ускладнень, особливо впродовж індукційної хіміотерапії

[5]. У таких хворих з лейкемічних клітин вивільняються ТФ і подібні до нього прокоагулянти, що призводить до дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (ДВЗ). Спричиняє гіперкоагуляцію транслокація t15-17, яка індукує надмірну експресію ТФ у клітинах ГЛЛ [9]. Дані літератури свідчать, що патогенез коагулопатії у хворих із ГЛЛ складніший і може включати активацію генералізованого протеолітичного каскаду, що спричиняє як зсідання, так і надмірний фібриноліз. Можливі механізми включають пряму активацію коагуляції і/або фібринолізу злочисливими промієлоцитами, а також експресію медіаторів з прокоагулянтними і/або профібринолітичними властивостями реактивними запальними та ендотеліальними клітинами. Прокоагулянтні механізми можуть включати вивільнення ТФ, РП, цитокінів (ІЛ-1, ФНП, фактор судинної проникності), а профібринолітичні – вивільнення u-АП і t-АП, зниження ІАП-1, ІАП-2 та α_2 -інгібітора плазміну. Ймовірні антикоагулянтні медіатори – це анексини та група протеїнів у тканинах, які зв'язують фосфоліпіди.

Утворення тромбів може зумовлювати порушення кровоплину, спричинене змінами реологічних властивостей крові, зокрема гіперлейкоцитозом. У хворих із гострою лейкемією гіперлейкоцитоз понад 100 000/мкл призводить до розладів мікроциркуляції (сладж та мікροтромбоз), що може обумовлювати розвиток венозного й артеріального тромбозу. Лейкостаз спричиняє поліорганну дисфункцію та крововиливи в центральній нервовій системі (ЦНС), особливо у разі підтипів М4 і М5 ГМЛ, мієлобласти яких звичайно є більших розмірів і мають меншу здатність до зміни форми. Важливим чинником виникнення синдрому лейкостазу є підвищена експресія молекул адгезії ендотеліальними клітинами і відповідними рецепторами мієлобластів. Синдром лейкостазу також спостерігають у хворих із ГЛЛ і гіперлейкоцитозом (понад 50 000/мкл). Лікування таких хворих включає циторедукцію за допомогою лейкаферизу й хіміотерапії та призначення кортикостероїдів [18]. Тромбоцитоз у хворих із ГМЛ і аберацією 3-ї хромосоми може спричинити артеріальний тромбоз [2].

У розладах гемостазу в пацієнтів із гематологічними захворюваннями має значення взаємодія пухлинних клітин і тромбоцитів. Зокрема, бласти ГМЛ та тромбоцити можуть впливати на їхні функціональні характеристики. Крім того, хіміотерапевтичні препарати, які застосовують у лікуванні хворих із ГМЛ, та підвищений під їхню дією системний рівень різних цитокінів порушують функції тромбоцитів [12].

Клінічний перебіг таких хронічних мієлопроліферативних захворювань, як справжня поліцитемія й есенційна тромбоцитемія, може бути ускладнений як тромботичним, так і геморагічним діатезом [20]. Геморагічні ускладнення в цих хворих зустрічаються рідше, ніж тромботичні, й переважно виникають у пацієнтів з дуже великою кількістю тромбоцитів, що зумовлює порушену деградацію і функцію фактора Віллебранда. Схильність до кровотеч ефективно усувається циторедукцією.

У патогенезі артеріальних і венозних тромбозів у хворих із справжньою поліцитемією й есенційною тромбоци-

темією має значення порушення мікроциркуляції та посилення прокоагулянтних властивостей тромбоцитів, пов'язане з частою у цих пацієнтів мутацією JAK2V617F. Але їхні докладні патогенетичні механізми ще не встановлено, тому схеми лікування тромботичного діатезу залишаються суперечливими [9]. У лікуванні хворих із поліцитемією та підвищеною в'язкістю крові ефективною є ацетилсаліцилова кислота (АСК) у низьких дозах, яка виявляє доведену антитромботичну дію. Стосовно пацієнтів з есенційною тромбоцитемією, які мають підвищений ризик кровотеч, потрібні подальші дослідження для оцінки співвідношення ризику та ефективності застосування АСК.

У хворих із множинною мієломою гіперкоагуляція є наслідком підвищеної в'язкості крові, спричиненої парапротеїнемією, продукції прокоагулянтних антитіл і запальних цитокінів, набуті резистентності до активованого протейну С та прямого пошкодження ендотелію пухлинними клітинами через ап-регуляцію молекул адгезії [9].

Велике значення для виникнення тромбозу при гематологічних захворюваннях має побічний ефект ліків та інші ятрогенні чинники і, зокрема, застосування центральних венозних катетерів, особливо їхня дисфункція та інфікування [1, 8]. Дослідження не підтверджують ефективності профілактики тромбозу в пацієнтів із судинними катетерами за допомогою варфарину чи низькомолекулярного гепарину.

За результатами дослідження *in vitro* встановлено, що кількість продукovanого тромбіну перебуває в прямій залежності від ступеня апоптозу [28], що може бути причиною зростання тромботичного ризику під час проведення хіміо- і радіотерапії.

У пацієнтів, яким проводить хіміотерапію, значно змінюються рівні маркерів активації ендотелію (фактор Віллебранда, ТМ і ІАП-1), що свідчить про його пряме пошкодження, а також знижується рівень фізіологічних інгібіторів зсідання (антитромбін, протейні С і S) внаслідок гепатотоксичної дії ліків [9].

Лікування L-аспарагіназою хворих із ГЛЛ асоціюється із ризиком як тромбозу, так і кровотеч, оскільки вона значно пригнічує синтез печінкою факторів зсідання і фібринолізу. Це спричиняє зниження в плазмі крові рівня коагулянтних протейнів (фібриногену, факторів VII, IX, X, XI, багатого на гістидин глікопротейну, α_2 -макроглобуліну і α_2 -антиплазміну) та антикоагулянтів (антитромбіну, протейнів С і S, плазміногену). Відразу ж після відміни L-аспарагінази протромботична тенденція посилюється внаслідок того, що синтез факторів зсідання відновлюється швидше, ніж синтез антикоагулянтних протейнів. Із застосуванням цього препарату пов'язують випадки унікальної локалізації тромбозу – в ЦНС з ураженням церебральних венозних синусів (в 1–3% пацієнтів) [23]. Має значення походження препарату: продукувана ервінією аспарагіназа асоціюється з нижчим ризиком тромбозу, ніж вироблена кишковою паличкою. Хворим, які отримують L-аспарагіназу, призначають профілактично еноксапарин (40 мг на добу) [14]. У випадках, коли тромботичні ускладнення потребують тромбо-

літичної терапії активаторами плазміногену, слід пам'ятати, що рівень плазміногену в таких пацієнтів може бути низьким, тому для його поповнення слід вводити свіжо-заморожену плазму [18]. Поєднане застосування L-аспарагінази і преднізону справляє виражену гіпофібриногенемічну дію. У разі зниження рівня фібриногену до 1 г/л рекомендовано вводити кріопреципітат, хоча його клінічну ефективність не доведено.

Підвищує ризик тромбозу і терапія кортикостероїдами, оскільки вона призводить до порушення балансу між чинниками зсідання й фібринолізу через підвищення в плазмі крові рівня протромбіну, фактора Віллебранда і антитромбіну та зниження – фібриногену й плазміногену [23].

Застосування евацизумабу (Авастин) – моноклонального антитіла проти субстанції, яка модулює функції ендотеліальних клітин (СЕФР), може супроводжуватися розвитком як кровотеч, так і тромбозів [18]. Гемтузумабу озогаміцин (Мілотарг[™], GO) – імунокон'югат гуманізованого моноклонального антитіла проти CD33 – використовують у лікуванні пацієнтів із ГМЛ. Венооклюзійна хвороба печінки виникає в 0,9% пацієнтів, яким призначали цей препарат у вигляді монотерапії, в 5% хворих під час його застосування в поєднанні з іншими хіміотерапевтичними препаратами та в 19% випадків під час його поєднання з трансплантацією стовбурових клітин [11]. Механізми протромботичної дії гемтузумабу пов'язують із пошкодженням вільними радикалами через нестачу глутатіону та з активацією ендотеліальних клітин запальними цитокінами.

Тромботичні ускладнення виникають під час проведення високодозових хіміотерапевтичних режимів у процесі трансплантації кісткового мозку [10]. Підвищують ризик тромботичних ускладнень такі гемопоетичні фактори росту, як рекомбінантний людський еритропоетин, гранулоцитарний і гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальні фактори [18]. Лікування множинної мієломи талідомідом і леналідомідом підвищує частоту ВТЕ [7]. За рекомендаціями Американського товариства клінічної онкології (ASCO), пацієнтам, які отримують ці препарати в комбінації з хіміотерапією або з дексаметазоном, профілактично слід призначати антикоагулянти [17].

Деякі хіміотерапевтичні засоби виявляють антитромботичну дію або ліквідують дисбаланс у системі зсідання і фібринолізу. Наприклад, гідроксисечовина, яку застосовують для лікування мієлопроліферативних захворювань, має антитромбоцитарні властивості [20]. Лікування ГПЛ трансретіноєвою кислотою (ATRA) сприяє у більшості пацієнтів досягненню повної ремісії зі швидким зникненням коагулопатії та припиненням кровотеч. Вплив ATRA на систему гемостазу зумовлений її здатністю блокувати давн-регуляцію гена тромбомодуліну та ап-регуляцію гена ТФ, які індуковані ФНП. У низці випадків (близько 9%) ATRA може провокувати тромбоз, який звичайно виникає в період 1–3 тиж індукційного лікування та може уражати багато органів, включаючи серце, мозок, легені й селезінку [13]. В таких випадках

тромбогенними чинниками вважають індукцію апоптозу цим препаратом, а також ап-регуляцію молекул адгезії й підвищену продукцію цитокінів.

А.А. Khorana [17] опрацював предиктивну модель для обчислення ризику тромбозу, асоційованого з хіміотерапією. До чинників ризику його виникнення віднесено кількість тромбоцитів понад 350 000/мкл і лейкоцитів понад 11 000/мкл перед початком лікування, концентрацію гемоглобіну, нижчу 100 г/л, і/або використання еритроцитарних факторів росту та індекс маси тіла понад 35 кг/м². Лімфоми розглядають як пухлини із високим ризиком. До біомаркерів тромбозу в хворих на рак автор відносить також експресію ТФ, С-реактивний протеїн і маркери активації тромбоцитів.

Ураховуючи значну частоту гіперкоагуляції, венозного тромбозу й емболії в пацієнтів із гематологічними захворюваннями, надзвичайно важливими є їхнє прогнозування та профілактика. Вважають, що лише підвищення рівня гемостатичних і тромбофілічних маркерів не провіщає венозного тромбозу [14, 21], тому виявлення його предикторів продовжується. На відміну від пацієнтів з твердими пухлинами, для яких опрацьовано схеми профілактики й лікування ВТЕ, на сьогодні немає подібних схем для хворих із гематологічними новоутвореннями [9]. Розробку оптимальних схем ускладнює те, що у таких пацієнтів здебільшого існує підвищений ризик кровотеч. Чинники, які зумовлюють геморагічний синдром, – це тромбоцитопенія, пошкодження ендотеліальних клітин (лейкемічна інфільтрація, лейкостаз, запальні цитокіни, радіотерапія), активація фібринолізу, ДВЗ, набута гемофілія (інгібітор фактора VIII), фармакотерапія (антикоагулянти, антиагреганти, бевацизаміб, циклофосфамід/іфосфамід), набутий синдром Віллебранда, супутні стани (хвороба «трансплантат проти господаря», печінкова і ниркова недостатність, порушене харчування) [18].

Таким чином, перебіг злоякісних захворювань і, зокрема, гематологічних нерідко супроводжується станом гіперкоагуляції та ускладнюється виникненням тромбозу (переважно венозного) і тромбоемболії. Їх патогенез є багатофакторним і визначається взаємодією пухлинних клітин та процесом зсідання крові, фібринолізу, тромбоцитами, а також впливом спадкових і набутих чинників ризику. Конкретні механізми розвитку тромбозу в багатьох випадках розкрити є досить складно. Продовжується вивчення предикторів виникнення тромботичних ускладнень, опрацювання схем їх профілактики й лікування, особливо в гематоонкології.

Список літератури

1. A practical approach to diagnosis and treatment of symptomatic thromboembolic events in children with acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the «Coagulation Defects» AIEOP Working Group / P. Giordano, G.C. Del Vecchio, P. Saracco [et al.] // *Recent Patents Cardiovasc. Drug Discov.* – 2007. – Vol. 2. – P. 53–62.
2. Acute myelogenous leukemia associated with extreme symptomatic thrombocytosis and chromosome 3q translocation: case report and review of literature / V.T. Chang, H. Aviv, L.M. Howard, F. Padberg // *Am. J. Hematol.* – 2003. – Vol. 72. – P. 20–26.
3. Angiogenesis and hemostasis in hematological neoplasias / H. Negaard, A. Dahm, P.M. Sandset [et al.] // *Curr. Drug Targets.* – 2005. – Vol. 6. – P. 683–699.
4. Blann A.D. Venous thromboembolism / A.D. Blann, G.Y. Lip // *BMJ.* – 2006. – Vol. 332. – P. 215–219.
5. Chong B.H. Management of thromboembolism in hematologic malignancies / B.H. Chong, S.H. Lee // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2007. – Vol. 33. – P. 435–448.
6. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at presentation and during induction therapy / A. Dixit, T. Chatterjee, P. Mishra [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2007. – Vol. 13. – P. 292–298.
7. Eby C.S. Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias / C.S. Eby // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2007. – Vol. 2007. – P. 158–164.
8. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer / U. Athale, S. Siciliano, L. Thabane [et al.] // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2008. – Vol. 51. – P. 792–797.
9. Falanga A. Management of thrombohemorrhagic syndromes (THS) in hematologic malignancies / A. Falanga, F. R. Rickles // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2007. – P. 165–171.
10. Falanga A. Mechanisms of hypercoagulation in malignancy and during chemotherapy / A. Falanga // *Haemostasis.* – 1998. – Vol. 28. – P. 50–60.
11. Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence / R.A. Larson, E.L. Sievers, E.A. Stadtmauer [et al.] // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104. – P. 1442–1452.
12. Foss B. Platelet functions and clinical effects in acute myelogenous leukemia / B. Foss, O. Bruserud // *Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 99. – P. 27–37.
13. Goldschmidt N. Extensive splenic infarction, deep vein thrombosis and pulmonary emboli complicating induction therapy with all-trans-retinoic acid (ATRA) for acute promyelocytic leukemia / N. Goldschmidt, A. Gural, D. Ben Yehuda // *Leuk. Lymphoma.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1433–1437.
14. Hemostatic balance on the surface of leukemic cells: the role of tissue factor and urokinase plasminogen activator receptor / Y. Nadir, T. Katz, G. Sarig [et al.] // *Haematologica.* – 2005. – Vol. 90. – P. 1549–1556.
15. Hypercoagulability in patients with haematological neoplasia: no apparent initiation by tissue factor / H.F. Negaard, P.O. Iversen, B. Østenstad [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 99. – P. 1040–1048.
16. Increased soluble P-selectin in patients with haematological and breast cancer: a comparison with fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and von Willebrand factor / A.D. Blann, D. Gurney, M. Wadley [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2001. – Vol. 12. – P. 9–16.

17. Khorana A.A. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice / A.A. Khorana // *Annals of Oncology* – 2009. – Vol. 20. – P. 1619–1630.
18. Kwaan H.C. Double hazard of thrombophilia and bleeding in leukemia / H.C. Kwaan // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* – 2007. – P. 151–157.
19. Kwaan H.C. Incidence and pathogenesis of thrombosis in hematologic malignancies / H.C. Kwaan, B. Vicuna // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2007. – Vol. 33. – P. 303–312.
20. Landolfi R. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation / R. Landolfi, L. Di Gennaro, A. Falanga // *Leukemia.* – 2008. – Vol. 22. – P. 2020–2028.
21. Lee A.Y. Cancer and thromboembolic disease: pathogenic mechanisms / A.Y. Lee // *Cancer Treat. Rev.* – 2002. – Vol. 28. – P. 137–140.
22. Linenberger M.L. Thromboembolic complications of malignancy. Part 1: Risks / M.L. Linenberger, A.K. Wittkowsky // *Oncology (Williston Park).* – 2005. – Vol. 19. – P. 853–861.
23. Payne J.H. Thrombosis and acute lymphoblastic leukaemia / J.H. Payne, A.J. Vora // *Br. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 138. – P. 430–445.
24. Prandoni P. Deep vein thrombosis and occult cancer / P. Prandoni // *Ann. Med.* – 1993. – Vol. 25. – P. 447–450.
25. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate / G.J. Caine, P.S. Stonelake, G.Y.H. Lip, S. T. Kehoe // *Neoplasia.* – 2002. – Vol. 4. – P. 465–473.
26. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment / V. De Stefano, F. Sorà, E. Rossi [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 3. – P. 1985–1992.
27. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients / A.A. Khorana, C.W. Francis, E. Culakova [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 484–490.
28. Thrombogenic role of cells undergoing apoptosis / J. ang, I. Weiss, K. Svoboda, H.C. Kwaan // *Br. J. Haematol.* – 2001. Vol. 115. – P. 382–391.
29. Tissue Factor expression and angiogenesis in human prostate carcinoma / S.A. Abdulkadir, G.F. Carvalhal, Z. Kaleem [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2000. – Vol. 31. – P. 443–447.
30. Vascular endothelial growth factor-stimulated endothelial cells promote adhesion and activation of platelets / H.M.W. Verheul, A.S. Jorna, K. Hoekman [et al.] // *Blood.* – 2000. – Vol. 96. – P. 4216–4221.

Протромботические нарушения гемостаза у больных раком и гематологическими новообразованиями

Е.И. Дзись, И.Е. Дзись, А.Я. Томашевская

РЕЗЮМЕ. Представлены современные данные о частоте, характере, факторах риска и патогенезе развития тромботических осложнений у пациентов со злокачественными заболеваниями. Обсуждены особенности гиперкоагуляции и других протромботических нарушений гемостаза у пациентов с различными гематоонкологическими заболеваниями, а также изучено влияние химиотерапии на риск возникновения тромбоза. Обоснована целесообразность определения предикторов тромботических осложнений для их прогнозирования и оптимальной профилактики.
Ключевые слова: рак, гематологические новообразования, химиотерапия, гиперкоагуляция, тромбоз.

Prothrombotic disorders of hemostasis in patients with cancer and hematologic malignancies

Y.I. Dzis, I.Y. Dzis, O.Y. Tomashevskaya

SUMMARY. The review provides novel data about incidence, character and pathogenesis of thrombotic complications in patients with malignant diseases. The authors discuss peculiarities of hypercoagulation and other prothrombotic disorders of hemostasis in patients with different hematologic neoplasias, as well as action of chemotherapy on thrombotic risk. The need for elaboration of thrombotic events predictors with the aim of their prognosis and optimal prevention has been grounded.

Key words: cancer, hematologic malignancies, chemotherapy, hypercoagulation, thrombosis.

Адреса для листування:

Євген Іванович Дзись

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

79010, Львів, вул. Пекарська, 69

УДК 612.13+616.151.5

В.П. Вознюк

Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології АМН України», Київ

Особливості периферичної гемодинаміки та вазорегуляції у пацієнтів із геморагічними захворюваннями

АНОТАЦІЯ

Вивчено особливості периферичної гемодинаміки та вазорегуляції у пацієнтів із геморагічними захворюваннями. Виявлено ознаки дисфункції ендотелію, порушення нервово-м'язової регуляції судинного тону у пацієнтів із хворобою Віллебранда та комбінованим дефектом гемостазу: дефіцитом фактора Віллебранда та гіпофібриногенемією. Встановлено, що важливу роль у забезпеченні функціонування клітин ендотелію, зокрема його механочутливості, відіграють тромбоцити та фібриноген. Найвираженіші ознаки порушення еластичних властивостей периферичних артерій виявлено у хворих із комбінованими вадами гемостазу, котрі об'єднує однаковий дефект – гіпофібриногенемія. Еластичні властивості кровоносних судин асоціюються насамперед із фібриногеном, АДФ- і колагеніндукованою агрегацією тромбоцитів.

Ключові слова:

гемодинаміка, вазорегуляція, гемостаз, ендотелій, геморагічні захворювання.

Первинний гемостаз – це система взаємодії його компонентів, а саме тромбоцитів, протеїнів адгезії (насамперед фактор Віллебранда – ФВ) і стінки кровоносної судини (клітини ендотелію, субендотеліальні структури). Важливими елементами первинної ланки гемостазу, котрі суттєво впливають на її функціонування, є гемодинамічні та вазорегуляторні чинники. Процеси, що відбуваються на початкових етапах гемостатичного ланцюга, не тільки забезпечують цілість судинної стінки і вільну течію крові, але й визначають спрямованість та інтенсивність подальших гемостатичних реакцій [11].

Клітини ендотелію (КЕ) підтримують тромборезистентність судинної стінки шляхом синтезу біологічно активних речовин. Найважливішими серед них є азоту оксид (NO), ендотеліальний фактор релаксації, простагліцин тощо. Більшість їхніх біологічних ефектів регулюється за допомогою впливу на локальні специфічні рецептори судинної стінки шляхом прискорення їх метаболізму або рівня транскрипції генів. Важливим фізіологічним чинником, що стимулює синтез NO, є напруження зсуву, під яким розуміється притискуючий механічний вплив течії крові на поверхню ендотелію [7]. J.J. Paszkowiak и A. Dardik [13] напруження зсуву розглядають як тангенційну силу течії крові на ендотеліальну поверхню судинної стінки.

У фізіологічних умовах збільшення напруження зсуву має призводити до дилатації кровоносної судини, що має

назву «ендотелійзалежна вазодилатація» (ЕЗВД) і є важливим ауторегуляторним механізмом підтримки судинного тону. Дилатація кровоносної судини, яка не залежить від КЕ, має назву «ендотелійнезалежна вазодилатація» (ЕНВД) і опосередковується нервовими та гормональними механізмами регуляції судинного тону [10].

Механочутливість КЕ, або їхня здатність сприймати вплив крові, що тече кровоносним руслом, та перетворювати отримані стимули у внутрішньоклітинні регуляторні сигнали, є одним із основних чинників підтримання тромборезистентності стінки кровоносної судини [9].

Найбільш велику групу серед геморагічних захворювань складають такі, в основі яких лежить патологія первинної ланки гемостазу. Насамперед це хвороба Віллебранда та дисфункціональні розлади тромбоцитів (тромбоцитопатії). Хвороба Віллебранда розвивається внаслідок зниження активності або зменшення кількості ФВ у циркуляції. Рівень захворюваності сягає 1% у популяції, співвідношення чоловіків і жінок складає 1:1. Клінічні прояви захворювання залежать від ступеня важкості і коливаються від геморагічного висипу на шкірі та слизових оболонках до масивних кровотеч, що можуть загрожувати життю пацієнтів [8].

Спадкові тромбоцитопатії об'єднують дисфункціональні розлади тромбоцитів, в основі яких лежать вроджені аномалії тромбоцитів. Характерним проявом

патології є слизово-шкірний геморагічний синдром [16]. У клінічній практиці зустрічаються випадки комбінованих порушень системи гемостазу. Нерідкими є поєднання дефіциту ФВ або тромбоцитопатії зі зниженням вмісту фібриногену в циркуляції. Таке поєднання, як правило, призводить до виникнення у хворих тяжких кровотеч та потребує більш інтенсивного лікування.

ФВ і тромбоцити разом із КЕ є компонентами первинної ланки гемостазу. Вони перебувають під постійним впливом гемодинамічних сил, які можуть змінювати структуру і функціональну активність як ФВ, так і тромбоцитів. Тобто процеси регуляції судинного тонуусу і гемодинаміки тісно пов'язані з процесами підтримки балансу гемостатичної системи, тим самим впливаючи на характер клінічного перебігу геморагічних захворювань. Дослідження цієї патології передбачають переважно вивчення характеру успадкування порушень, метаболічних, генетичних особливостей хвороби Віллебранда та дисфункції тромбоцитів, особливостей клінічного перебігу та розроблення протоколів лікування. Стан гемодинаміки та вазорегуляції за цих захворювань вивчено недостатньо.

Мета дослідження – визначення особливостей периферичної гемодинаміки та вазорегуляції і встановлення залежностей між гемостатичними та гемодинамічними чинниками в умовах гіпокоагуляції (у пацієнтів із геморагічними захворюваннями).

Матеріали і методи дослідження

До 1-ї групи включено 24 пацієнта (10 жінок і 14 чоловіків) віком від 18 до 47 років (середній вік – 32,8 року) із хворобою Віллебранда, до 2-ї – 22 пацієнта (10 жінок і 12 чоловіків) віком від 18 до 37 років (середній вік – 28,6 року), до 3-ї – 21 пацієнта (10 жінок та 11 чоловіків) віком від 20 до 36 років (середній вік – 29,2 року) із хворобою Віллебранда та гіпофібриногенемією, до 4-ї – 20 пацієнтів віком від 19 до 35 років (середній вік – 26,3 року) із тромбоцитопатією та гіпофібриногенемією.

Діагноз встановлювали на підставі серії коагулологічних досліджень у відділенні хірургічної гематології та гемостазіології ДУ «Інститут гематології та трансфузіології АМН України». Дослідження проводили поза періоду загострення захворювання (відсутність геморагічного синдрому). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, які були співставні за віком та статтю з учасниками дослідження.

У ході дослідження визначали протромбіновий час із розрахунком протромбінового індексу; кількість фібриногену; час рекальцифікації плазми; активований парціальний тромбопластиновий час; кількості тромбоцитів у периферичній крові; тривалість капілярної кровотечі; оцінювали час еуглобулінового лізису, гагеманзалежного та спонтанного фібринолізу. До складу базисної гемостазіограми увійшли такі тести: визначення активності фактора VIII, ФВ, факторів IX та XI, оцінка агрегаційних властивостей тромбоцитів під впливом таких індукторів агрегації, як адреналін, ристоцетин, аденозиндифосфорна кислота (АДФ), арахідонова кислота, колаген, визначен-

ня адгезивності тромбоцитів. Також визначали кількість ендотеліоцитів у периферичній крові.

Агрегаційні властивості тромбоцитів оцінювали за допомогою оптичного агрегометра «Tromlite» (Польща). Принцип методу полягає у реєстрації агрегації тромбоцитів у збагаченій тромбоцитами плазмі крові за зміною її оптичної щільності за G.V.R. Born [4]. Дослідження коагулограми і визначення активності факторів згортання крові проводили із використанням коагулометра «Behnk Elektronik» (Німеччина).

Для визначення гемодинамічних факторів течії крові та судинорухової функції ендотелію визначали діаметр плечової артерії (ПА) на апараті Technos «Esaote S.p.a.» (Італія). Апарат мав лінійний датчик із частотою 10,5–13 МГц. Дослідження ПА виконували за допомогою методу дуплексного сканування. У спектральному доплерівському режимі визначали наступні параметри: максимальну систолічну швидкість течії крові (V_{ps}), максимальну кінцеву діастолічну швидкість течії крові (V_{ed}), об'ємну швидкість течії крові (V_{vol}). Також визначали параметри, котрі відображають еластичні властивості судинної стінки: ІР – індекс пульсації, ІР – індекс резистентності, систоло-діастолічне відношення (S/D) – відношення величини пікової систолічної швидкості течії крові до кінцевої діастолічної швидкості та час прискорення пульсової хвилі (АТ), котрий розраховували від часу початку систолічної фази до часу максимального збільшення швидкості течії крові в систолу [3].

Стан ЕЗВД вивчали в пробах із реактивною гіперемією за методом D.S. Celermajer [5]. Спочатку визначали параметри (D , V_{ps}) у вихідному стані. Для отримання підвищеного кровотоку на верхню третину плеча накладали манжету сфігмоманометра та доводили тиск у манжеті до рівня, що перевищує систолічний артеріальний тиск на 50 мм рт. ст. Тривалість компресії – 5 хв. Потім швидко випускали повітря із манжети (декомпресія) та реєстрували діаметр ПА і швидкість течії крові в ній. Зміну діаметра ПА та швидкості течії крові оцінювали у процентному відношенні до вихідної величини. Нормальною ЕЗВД вважали у тому випадку, коли діаметр артерії збільшувався на 10% і більше від початкової величини. ЕЗВД є реакцією на збільшення течії крові внаслідок реактивної гіперемії. Індекс ендотеліальної вазодилатації (ІЕВ) розраховували як різницю діаметра ПА за реактивної гіперемії і в стані спокою (ΔD), віднесено до діаметра у спокої (D_0), за формулою:

$$IEB = \Delta D / D_0.$$

Нормальним вважається ІЕВ, який дорівнює 0,1 і більше. Менший ступінь дилатації вважається патологічною реакцією [1].

ЕНВД оцінювали за допомогою проби з використанням нітрогліцерину (НГ). Після відновлення початкового діаметра ПА пацієнт приймав сублінгвально пігулку (500 мкг) НГ. Після її повного розсмоктування повторно визначали діаметр ПА та швидкість течії крові в судині. ЕНВД вважали фізіологічною, якщо діаметр артерії перевищував початковий не менше ніж на 15%. Також

розраховували індекс вазодилатації (ІВД) – відношення ступеня приросту діаметра ПА під час дослідження ЕНВД до ступеня збільшення діаметра артерії під час дослідження ЕЗВД. Цей індекс відображає характер дисбалансу факторів вазодилатації і у здорових осіб коливається від 1,5 до 1,9 [2].

Напруження зсуву (τ) на ендотелії розраховували за формулою:

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

де – в'язкість крові, V_{ps} – максимальна систолічна швидкість течії крові, D – діаметр ПА.

Механочутливість ендотелію (K) або чутливість ендотелію кровоносної судини до напруження зсуву, тобто її здатність до дилатації, розраховували за формулою:

$$K = (\Delta D / D_0) / (\Delta \tau / \tau_0),$$

де ΔD – різниця діаметра ПА за реактивної гіперемії або після прийому НГ і діаметра ПА в стані спокою, D_0 – діаметр ПА у стані спокою, $\Delta \tau$ – різниця між τ після проведення проби із реактивної гіперемією або після прийому НГ і початковим напруженням зсуву (τ_0).

Достовірність розбіжностей оцінювали за допомогою t -критерію Стюдента. Значущими вважали розбіжності при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз виконано із використанням коефіцієнта лінійної кореляції Спірмена за допомогою пакета статистичних програм Statistica 6,0.

Результати дослідження та їх обговорення

Найменший приріст діаметра ПА після проби з НГ зафіксовано у пацієнтів із хворобою Віллебранда (1-ша група): $6,85 \pm 0,094\%$ проти $14,45 \pm 1,42\%$ у здорових осіб (таблиця). Величина D_1 мала незначну кореляцію з арахідоніндукованою агрегацією тромбоцитів ($Sr = 0,490$; $p = 0,014$) та часом еуглобулінового лізису ($Sr = -0,541$; $p = 0,006$). Найбільший ступінь ЕЗВД зареєстровано у 4-й групі ($10,59 \pm 1,44\%$), який статистично ($p > 0,05$) не відрізнявся від такого у контрольній. Після проби із НГ збільшення діаметра ПА відрізнялось між групами хворих. У пацієнтів із хворобою Віллебранда та комбінованою патологією (3-тя група) діаметр ПА збільшився відповідно на $12,23 \pm 0,84$ та $12,32 \pm 0,22\%$, що значно ($p < 0,001$) відрізнялось від даних у здорових осіб ($23,76 \pm 2,02\%$). При цьому величина D_2 у пацієнтів 1-ї групи мала кореляційний зв'язок із адгезивністю тромбоцитів ($Sr = -0,612$; $p = 0,014$) та арахідон-агрегацією тромбоцитів ($Sr = -0,472$; $p = 0,019$). У хворих із тромбоцитопатією діаметр ПА після НГ проби збільшився у порівнянні з початковим на $15,27 \pm 1,86\%$ і мав кореляцію з АПТЧ ($Sr = -0,515$; $p = 0,023$), активністю фактора VIII ($Sr = 0,494$; $p = 0,031$) та кількістю тромбоцитів у периферичній крові ($Sr = -0,457$; $p = 0,049$). У хворих 4-ї групи D_2 був пов'язаний із ТК ($Sr = 0,534$; $p = 0,028$) та кількістю КЕ у периферичній крові ($Sr = -0,637$; $p = 0,004$), тобто зі ступенем ендотеліємії.

Характерною особливістю лінійного параметра течії крові (V_{ps}) виявилось збільшення систолічної швидкості у всіх пацієнтів з геморагічними захворюваннями, яких

включили в дослідження. Початкова V_{ps} виявилась найвищою у пацієнтів із хворобою Віллебранда, кореляційних залежностей між V_{ps_0} та гемостатичними чинниками не встановлено. Чисельні зв'язки між V_{p_1} та факторами гемостазу зареєстровано у хворих із тромбоцитопатією: V_{p_1} пов'язана з кількістю тромбоцитів ($Sr = -0,503$; $p = 0,038$) та їх ристоцетин-агрегацією ($Sr = -0,473$; $p = 0,040$). V_{p_2} у пацієнтів 2-ї групи була асоційована з агрегацією тромбоцитів до ристоцетину ($Sr = -0,590$; $p = 0,007$) та адгезивністю тромбоцитів ($Sr = 0,478$; $p = 0,038$). Проведення проби з НГ у хворих із комбінованими вадами гемостазу призводило до збільшення V_{p_1} на 26,5% (3-тя група) і 35,4% (4-та група), тоді як у здорових осіб цей показник збільшився на 48,1%.

Після проведення проби із НГ діастолічна швидкість течії крові (V_{ed_1}) за фізіологічних умов знизилась у 2,67 разу в порівнянні з початковою V_{ed_0} ($p < 0,01$). У всіх пацієнтів, включених до дослідження, V_{ed_1} виявилась вищою за відповідні величини V_{ed_0} . Найбільше зростання V_{ed} після «манжетової» проби зафіксовано у пацієнтів із дисфункцією тромбоцитів – у 3,92 разу (V_{ed_1} у цих хворих пов'язана із активністю фактора VIII – $Sr = -0,500$; $p = 0,028$). У пацієнтів із комбінованою патологією (хвороба Віллебранда та гіпофібриногенемія) V_{ed_1} зросла найменше (у 1,26 разу) і мала зв'язок із адреналініндукованою агрегацією тромбоцитів ($Sr = -0,461$; $p = 0,035$). Після проведення проби з НГ діастолічна швидкість зменшилась у всіх пацієнтів, абсолютні значення V_{ed_2} були меншими відповідних початкових величин. Кореляційні зв'язки між V_{ed_2} та адреналін- ($Sr = -0,449$; $p = 0,027$) і АДФ-агрегацією ($Sr = -0,410$; $p = 0,046$) тромбоцитів виявлено у пацієнтів із хворобою Віллебранда (1-ша група).

Початкова об'ємна швидкість течії крові (V_{vol_0}) у здорових людей виявилась суттєво ($p < 0,01$) нижчою відповідних значень у пацієнтів усіх груп. V_{vol_1} в усіх пацієнтів зросла у порівнянні із V_{vol_0} , але достовірних розбіжностей об'ємної швидкості течії крові після проби з НГ у порівнянні із відповідним показником у здорових осіб не виявлено. При цьому при тромбоцитопатії V_{vol_1} взаємодіяла із вмістом фібриногену ($Sr = 0,647$; $p = 0,002$) та активністю фактора VIII ($Sr = -0,603$; $p = 0,0062$), у пацієнтів із дисфункцією тромбоцитів та тромбоцитопатією виявлено зв'язок між V_{vol_1} та адгезивністю ($Sr = -0,535$; $p = 0,022$) і ристоцетин-агрегацією тромбоцитів ($Sr = 0,519$; $p = 0,027$). На тлі зниження вмісту фібриногену в умовах максимальної високої об'ємної швидкості течії крові у цих хворих ($117,08 \pm 25,607$) мл/хвил виникли нові зв'язки між потоком крові і адгезивно-агрегаційними властивостями функціонально неповноцінних тромбоцитів. Це може бути одним із регуляторних чинників, спрямованих на підтримку балансу гемостазу в умовах значного дефекту його первинної ланки.

V_{vol_2} (після проби із НГ) виявилась значно ($p < 0,01$) меншою за відповідний контрольний показник у пацієнтів усіх груп, окрім 1-ї. V_{vol_2} у пацієнтів із хворобою Віллебранда асоціюється із вмістом фібриногену ($Sr = 0,479$; $p = 0,017$). Поєднання дефіциту ФВ із гіпофібриногенемією призводило до виникнення зв'язків між V_{vol_2} і фак-

Таблиця 1
Показники периферичної гемодинаміки та вазорегуляції в осіб контрольної групи, у пацієнтів із хворобою Віллебранда (1-ша група), дисфункцією тромбоцитів (2-га група), хворобою Віллебранда та гіпофібриногенемією (3-тя група), дисфункцією тромбоцитів та гіпофібриногенемією (4-та група) (M±m)

Показник	Група								
	Контрольна (n=20)	1-ша (n=24)	2-га (n=22)	3-тя (n=21)	4-та (n=20)	p _{1-к}	p _{2-к}	p _{3-к}	p _{4-к}
Діаметр ПА, мм: початковий гіперемія НГ	3,33±0,1 3,8±0,09* 4,11±0,08***	3,23±0,081 3,46±0,092 3,64±0,164*	2,93±0,108 3,23±0,098* 3,38±0,105*	2,87±0,09 3,18±0,081* 3,27±0,071*	2,88±0,14 3,18±0,09 3,32±0,09*	— <0,05 <0,05	<0,05 <0,01 <0,01	<0,05 <0,01 <0,01	<0,05 <0,01 <0,01
	Приріст діаметра ПА, %: гіперемія НГ	14,45±1,42 23,76±2,02**	6,85±0,094 12,23±0,84**	10,23±1,15 15,27±1,86**	8,5±0,87 12,32±0,22**	10,59±1,44 15,85±1,73**	<0,001 <0,001	<0,05 <0,01	<0,01 <0,001
		ІЕВ	0,141±0,004	0,071±0,006	0,102±0,007	0,108±0,005	0,104±0,008	<0,01	<0,01
Vps, м/с: початковий гіперемія НГ			0,54±0,01 0,8±0,013* 0,63±0,01***	0,9±0,045 1,1±0,056* 0,86±0,048**	0,79±0,027 1,03±0,039* 0,73±0,025**	0,83±0,03 1,05±0,055* 0,82±0,034**	0,79±0,03 1,07±0,077* 0,8±0,034**	<0,001 <0,01 <0,01	<0,001 <0,01 <0,01
	Ved, м/с: початковий гіперемія НГ		0,123±0,006 0,046±0,003* 0,028±0,004***	0,042±0,007 0,095±0,01* 0,024±0,003***	0,028±0,007 0,11±0,008* 0,02±0,04**	0,039±0,007 0,061±0,008 0,02±0,003***	0,035±0,009 0,121±0,022* 0,022±0,004**	<0,001 <0,01 —	<0,001 <0,001 —
		Vvol, мл/хв: початковий гіперемія НГ	24,48±1,48 98,21±5,14* 72,8±3,12***	53,59±3,93 105,0±8,87* 65,0±4,88**	46,04±4,71 112,75±9,04* 51,49±3,33**	41,55±3,22 99,62±11,03* 46,53±3,64**	45,8±4,22 117,08±25,607* 45,13±4,57**	<0,001 — —	<0,01 — <0,01
IR: початковий гіперемія НГ			0,83±0,011 0,69±0,06* 0,92±0,02***	0,91±0,014 0,85±0,026 0,9±0,018	0,89±0,016 0,86±0,03 0,87±0,021	0,91±0,015 0,87±0,034 0,90±0,021	0,89±0,015 0,75±0,05* 0,88±0,02**	<0,01 <0,05 —	<0,01 <0,05 —
	IP: початковий гіперемія НГ		6,07±0,32 1,58±0,15* 2,92±0,17***	4,1±0,22 3,17±0,31* 4,1±0,45	3,67±0,33 3,24±0,38 3,51±0,195	3,65±0,23 3,25±0,34 3,74±0,48	3,63±0,17 2,53±0,3* 3,53±0,19**	<0,01 <0,01 <0,05	<0,001 <0,01 <0,05
		AT, мс: початковий гіперемія НГ	71,35±2,24 89,2±3,36* 58,7±2,77***	216,41±81,62 166,7±70,58 183,62±50,27	180,05±67,74 141,38±38,66 152,11±62,84	348,38±101,9 159,19±50,06 136,66±36,91	362,55±130,9 474,88±142,15 180,44±62,84	— — <0,05	— — —
S/D: початковий гіперемія НГ			4,67±2,77 19,63±1,83* 31,53±4,25***	30,58±5,67 22,05±5,55 40,23±4,49**	30,21±4,41 10,09±1,32* 43,03±7,37**	27,97±4,62 17,36±2,82 38,43±6,11**	26,21±5,48 11,53±1,82* 25,72±6,07**	<0,01 — —	<0,01 <0,01 —
	Напруження зсуву, дін/см ² : початковий гіперемія НГ		32,8±0,95 42,08±1,22* 37,17±0,81***	55,91±2,09 64,47±3,49* 48,08±2,14***	49,88±2,35 60,59±2,17* 41,6±2,05***	57,53±2,79 66,77±2,85* 49,85±2,28***	49,31±1,61 57,95±3,04* 43,26±1,5***	<0,001 <0,01 <0,01	<0,001 <0,001 <0,05
		Індекс механо-чутливості, К гіперемія НГ	0,453±0,105 1,217±0,22**	0,297±0,089 -0,09±0,088**	0,129±0,098 -0,755±0,303**	0,603±0,22 -0,665±0,86	0,940±0,124 -1,198±0,336**	— <0,01	<0,05 <0,01
ВД			1,675±0,092	1,931±0,177	1,664±0,118	1,61±0,19	1,767±0,257	—	—

Примітки: * – розбіжності між початковими та даними, отриманими після виконання проби із реактивного гіперемією та НГ, статистично достовірні; ** – розбіжності між даними, отриманими після виконання проби із НГ та показниками, які були отримані після виконання проби із реактивного гіперемією, статистично достовірні; p_{1-к} – p_{2-к} – p_{3-к} – p_{4-к} – достовірність розбіжностей між 1-ю та контрольною, 2-ю та контрольною, 3-ю та контрольною, 4-ю та контрольною групами.

тором VIII ($Sr=0,434$; $p=0,048$) та тривалістю кровотечі ($Sr=0,605$; $p=0,036$). Комбінація дисфункції тромбоцитів і гіпофібриногенемії зумовлювала появу кореляційних зв'язків між об'ємною швидкістю та фактором VIII ($Sr=0,658$; $p=0,029$) і ФВ ($Sr=0,539$; $p=0,020$). Позитивну кореляційну залежність між фактором VIII і V_{vol_2} виявлено також і в 3-й групі ($Sr=0,434$; $p=0,048$). Потік крові в умовах зменшення кількості фібриногену під впливом зміни діаметра кровоносної судини спричиняє появу нових зв'язків між гемодинамічними чинниками та, насамперед, фактором VIII згортання крові. У фізіологічних умовах таких залежностей не було встановлено.

Початкове напруження зсуву (τ_0) у пацієнтів із геморагічними захворюваннями виявилось суттєво ($p<0,001$) вищим за відповідний контрольний показник. Максимальне зростання τ_0 зареєстроване у пацієнтів 3-ї групи ($57,53\pm 2,79$) дін/см², що на 75,4% вище, ніж у здорових осіб ($32,8\pm 0,95$) дін/см². Найнижчий показник τ_0 ($49,31\pm 1,61$) дін/см² зареєстровано у 4-й групі. Величина напруження зсуву у пацієнтів цієї групи була достовірно ($p<0,05$) нижче відповідного значення, отриманого у 1-ї і 3-ї групах. Зв'язок між τ_0 і гемостазом встановлено у пацієнтів із хворобою Віллебранда і комбінованим дефіцитом ФВ і гіпофібриногенемією. У першому випадку τ_0 взаємодіяло з арахідоніндукованою агрегацією тромбоцитів ($Sr=-0,426$; $p=0,037$), у другому – із часом еуглобулінового лізису ($Sr=0,443$; $p=0,044$).

Після проби з НГ зростала величина напруження зсуву. В осіб контрольної групи τ_1 збільшилось у 1,28 разу. В усіх групах τ_1 зросло не так значно, найменше зростання зафіксовано у пацієнтів із хворобою Віллебранда (у 1,15 разу). У пацієнтів із тромбоцитопатією τ_1 мало негативний зв'язок із кількістю тромбоцитів ($Sr=-0,485$; $p=0,035$), тоді як у хворих із комбінованою вадою (тромбоцитопатія і гіпофібриногенемія) цей зв'язок виявився позитивним ($Sr=0,598$; $p=0,008$). Кореляційні відносини зареєстровані у пацієнтів 1-ї групи між τ_1 та арахідон-агрегацією тромбоцитів ($Sr=-0,491$; $p=0,014$) і тривалістю кровотечі ($Sr=0,406$; $p=0,0005$).

Найбільш значне зниження τ_2 спостерігалось у пацієнтів 2-ї групи ($41,6\pm 2,05$) дін/см², але й цей показник виявився достовірно ($p<0,05$) вищим за величину напруження зсуву в осіб контрольної групи ($37,17\pm 0,81$) дін/см². У здорових осіб τ_2 мало негативний кореляційний зв'язок із колаген-індукованою агрегацією тромбоцитів. У пацієнтів із геморагічними захворюваннями виявлено поодинокі відносини між напруженням зсуву після проби із НГ та гемостатичними показниками: у пацієнтів 1-ї групи – із вмістом фібриногену ($Sr=0,433$; $p=0,034$), у хворих із тромбоцитопатією – із ристоцетин-агрегацією тромбоцитів ($Sr=-0,535$; $p=0,018$), у разі комбінованої патології (тромбоцитопатія і гіпофібриногенемія) – із тривалістю кровотечі ($Sr=0,533$; $p=0,017$).

Механочутливість ендотелію (K_1) у хворих 2-ї групи ($0,129\pm 0,098$) виявилась значно ($p<0,05$) нижчою за відповідний фізіологічний показник ($0,453\pm 0,105$). Суттєве ($p<0,01$) зростання K_1 спостерігалось у пацієнтів 4-ї групи ($0,940\pm 0,124$). В осіб контрольної групи механочут-

ливість стінки кровоносної судини, що не залежить від ендотелію (K_2), мала позитивне значення ($1,217\pm 0,092$). Найбільш значну депресію K_2 зареєстровано у хворих 2-ї та 4-ї груп: $-0,755\pm 0,303$ і $-1,198\pm 0,336$ відповідно. Кореляційних зв'язків між показниками механочутливості та гемостатичними факторами в обстежених не встановлено. Величина індексу вазодилатації суттєво ($p>0,05$) не відрізнялась як між групами пацієнтів, так і у порівнянні з контрольними значеннями.

Збільшення напруження зсуву, зареєстроване у пацієнтів із геморагічними захворюваннями, стимулює секрецію гемостатично активних субстанцій. Гемодинамічні сили змінюють форму тромбоцитів, що, крім інших чинників, є стимулом до активації процесів адгезії [14]. Потік залежне збільшення адгезії включає збільшення ініціального прикріплення циркулюючих клітин до стаціонарної поверхні, уповільнення швидкості та обертання клітин, збільшення кількості адгезуючих клітин [12]. При хворобі Віллебранда і комбінованій патології (зниження активності ФВ і гіпофібриногенемія) виявлено ознаки дисфункції KE та збільшення напруження зсуву на ендотелії. Збільшення напруження зсуву можна розглядати як адаптивний процес, спрямований на підтримку взаємодії компонентів первинного гемостазу – ФВ, тромбоцитів, KE і субендотеліальних структур. З точки зору підтримки гемостатичного балансу можна розглядати і появу зв'язків між напруженням зсуву, окремими лінійними параметрами течії крові та агрегаційними властивостями тромбоцитів, зокрема арахідон-агрегацією тромбоцитів у пацієнтів із хворобою Віллебранда. Це може свідчити про участь арахідонової кислоти у процесах регуляції периферичної гемодинаміки. Саме арахідонова кислота регулює процеси метаболізму циклооксигенази, цитохрому P450s та ліпоксигенази до вазоактивних продуктів. Ендотеліальний гіперполяризуючий фактор як один із метаболітів ліпоксигенази, індукує релаксацію стінки кровоносної судини шляхом активації апамін-чутливих і $K(+)$ -залежних каналів у гладком'язовій оболонці судинної стінки [6].

Дисфункція тромбоцитів супроводжується депресією механочутливості KE. Взаємодія KE із дефектними тромбоцитами порушується, що призводить до депресії ангіотрофічної функції кров'яних пластинок [15]. Це частково компенсується появою нових зв'язків між гемодинамічними та гемостатичними факторами. Збільшення напруження зсуву в процесі дослідження ЕЗВД призводить до підвищення активності ФВ. Зменшення напруження зсуву після прийому НГ зумовлює активацію ристоцетин-індукованої агрегації тромбоцитів. Поєднання тромбоцитопатії та гіпофібриногенемії відбувається на тлі збільшення механочутливості KE. Це може свідчити про важливу роль фібриногену в процесах забезпечення нормального функціонування KE.

Досліджено гемодинамічні чинники, що відображають еластичні властивості судинної стінки. У всіх хворих початковий індекс резистентності (IR_0) виявився вищим за відповідний показник у здорових осіб. Максимально високий IR_0 зафіксовано у пацієнтів із хворобою Віллебранда: $0,91\pm 0,014$ проти $0,83\pm 0,011$ в контрольній групі. Початко-

ва резистентність ПА у хворих 1-ї групи пов'язана з ристоцетин-агрегацією тромбоцитів ($Sr=0,451$; $p=0,026$), за поєднання хвороби Віллебранда і гіпофібриногенемії (3-тя група) IR_0 асоціюється з рівнем фібриногену ($Sr=0,446$; $p=0,042$), у пацієнтів із тромбоцитопатією – з активністю ФВ ($Sr=0,639$; $p=0,003$). У процесі дослідження ЕЗВД IR_1 знизився як у хворих, так і в осіб контрольної групи. Дослідження ЕНВД зумовило збільшення IR_2 у пацієнтів усіх груп, достовірних розбіжностей показника між пацієнтами усіх груп та здоровими особами не встановлено.

IP_0 у контрольній групі дорівнював $6,07 \pm 0,32$; у хворих 4-ї групи він виявився найнижчим ($3,63 \pm 0,170$ серед пацієнтів інших груп і мав від'ємну залежність із АДФ-індукованою агрегацією тромбоцитів ($Sr=-0,515$; $p=0,028$). У фізіологічних умовах після манжетової проби відбувалось зниження IP_1 у 3,84 рази. У пацієнтів із геморагічними захворюваннями реакція кровоносної судини була менш вираженою. Найменше зниження IP після проби із РГ (в 1,12 рази) зареєстроване у пацієнтів із комбінованою патологією – хворобою Віллебранда і гіпофібриногенемією. IP_2 (після проби із НГ) зросло в усіх хворих і у здорових осіб. Тільки у пацієнтів 1-ї групи збільшення IP у процесі дослідження ЕНВД було пов'язано з гемостатичними чинниками, а саме із адреналін- ($Sr=0,487$; $p=0,015$) і колаген-агрегацією ($Sr=0,425$; $p=0,038$) тромбоцитів.

Систолю-діастолічне відношення до початку проведення досліджень (S/D_0) у пацієнтів усіх груп суттєво (більш ніж у 5 разів) перевищувало аналогічний показник у здорових осіб. Найбільш значне зростання S/D_0 виявилось характерним для пацієнтів із хворобою Віллебранда (у 6,5 рази), воно мало кореляцію з вмістом фібриногену ($Sr=0,497$; $p=0,028$). У 3-й групі S/D_0 також виявилось пов'язаним із фібриногеном ($Sr=0,514$; $p=0,016$). Подальші зміни S/D_1 були протилежними між групами хворих (зменшення показника) і контрольною групою (суттєве збільшення відношення). Але тільки у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп S/D_1 статистично достовірно ($p<0,01$) відрізнялось від відповідних фізіологічних значень. У хворих із тромбоцитопатією (2-га група) S/D_1 мало кореляційні зв'язки із вмістом тромбоцитів ($Sr=0,491$; $p=0,032$) та їх колаген-агрегацією ($Sr=-0,458$; $p=0,048$).

S/D_2 (після проби з НГ) статистично достовірно ($p<0,05$) перевищувало відповідне відношення, яке було отримано після завершення проби з НГ, у всіх пацієнтів. Достовірних розбіжностей цього відношення, отриманого у пацієнтів усіх груп, з відповідним фізіологічним показником, не зареєстровано. Кореляційні зв'язки систоло-діастолічного відношення, отриманого в процесі дослідження ЕНВД, виявлено лише при комбінованих порушеннях гемостазу. Так, у пацієнтів 3-ї групи S/D_2 було пов'язано з адгезивністю тромбоцитів ($Sr=-0,505$; $p=0,019$), у хворих 4-ї групи – із АДФ-агрегацією тромбоцитів ($Sr=0,497$; $p=0,035$) і кількістю КЕ у периферичній крові ($Sr=0,538$; $p=0,021$).

Початковий час прискорення (AT_0) у пацієнтів із комбінованою патологією (3-тя і 4-та групи) був достовірно ($p<0,05$) вищим за відповідний показник у здорових осіб. У процесі дослідження ЕЗВД AT_1 у контрольній групі

збільшувався і становив $89,2 \pm 3,36$ мс, подібну динаміку показника зареєстровано у пацієнтів із тромбоцитопатією та гіпофібриногенемією – AT_1 зростав до $474,88 \pm 142,15$ мс ($p<0,05$). У хворих інших груп час прискорення зменшувався і достовірно не відрізнявся від AT_1 у здорових осіб ($p>0,05$). Кореляційні залежності AT_1 та гемостатичних факторів також були встановлені тільки при комбінованих вадах: у 3-й групі – із АПТЧ ($Sr=-0,526$; $p=0,014$) та ристоцетин-агрегацією тромбоцитів ($Sr=0,528$; $p=0,013$), у 4-й – з часом еуглобулінового лізису ($Sr=-0,598$; $p=0,008$). Проба з НГ у фізіологічних умовах призводила до статистично достовірного зменшення часу прискорення. Показники AT_2 у пацієнтів усіх груп статистично не відрізнялись ($p>0,05$) від відповідних AT_1 .

Отже, в усіх пацієнтів із геморагічними захворюваннями існують, ознаки порушення еластичних властивостей судинної стінки того чи іншого ступеня. Ці порушення максимально виражені у хворих із комбінованими вадами гемостазу, котрі об'єднує однаковий дефект – гіпофібриногенемія. Мінімальні ознаки зниження еластичності ПА наявні у пацієнтів із тромбоцитопатією. Еластичні властивості периферичних артерій асоціюються насамперед із кількістю фібриногену у периферичній крові, АДФ- і колагеніндукованою агрегацією тромбоцитів.

Висновки

1. Ознаки дисфункції КЕ, порушення нервово-м'язової регуляції судинного тонуусу відзначено у пацієнтів із хворобою Віллебранда та комбінованою вадою гемостазу – хворобою Віллебранда та гіпофібриногенемією.
2. Зниження активності ФВ призводить до активації взаємодії гемодинамічних (напруження зсуву на ендотелії, систолічна та діастолічна швидкість течії крові) та гемостатичних (фібриноген, арахідоніндукована агрегація тромбоцитів) чинників. У фізіологічних умовах ознак взаємодії цих чинників не зареєстровано.
3. Важливу роль у забезпеченні функціонування КЕ (зокрема механочутливості ендотелію) відіграють тромбоцити та фібриноген.
4. Найбільш виражені ознаки порушення еластичних властивостей периферичних судин наявні у хворих із комбінованими вадами гемостазу, котрі об'єднує однаковий дефект – гіпофібриногенемія. Еластичні властивості периферичних артерій асоціюються насамперед із вмістом фібриногену в периферичній крові, АДФ- і колагеніндукованою агрегацією тромбоцитів.

Список літератури

1. Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.В. Балахонова. – М., 2002. – 39 с.
2. Белоусов Ю.Б. Оценка органопротективных эффектов современных антигипертензивных препаратов / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова, А.В. Тарасов // Вестник РГМУ. – 2006. – №4. – С. 22–27.
3. Оценка эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертензией / Г.И. Сторо-

- жаков, Ю.Б. Червякова, Г.С. Верещагина, Н.М. Федотова // *Врач / Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова*. – 2005. – № 11. – С. 33–36.
4. Born G.V.R. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets / G.V.R. Born // *J. Physiol.* – 1963. – Vol. 168. – P. 178–195.
 5. Celermajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch // *Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
 6. Chawengsub Y. Role of arachidonic acid lipoxigenase metabolites in the regulation of vascular tone / Y. Chawengsub, K.M. Gauthier, W.B. Campbell // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 297, № 2. – H. 495–507.
 7. Davies P.F. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology / P.F. Davies // *Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2009. – Vol. 6, № 1. – P. 16–26.
 8. Federici A.B. Classification of inherited von Willebrand disease and implications in clinical / A.B. Federici // *Thromb. Res.* – 2009. – Vol. 124, Suppl. 1. – S. 2–6.
 9. Flow dynamics and haemostasis / M. Mazzucato, A. Santomaso, P. Canu et al. // *Ann. Ist Super Sanita* – 2007. – Vol. 43, № 2. – P. 130–138.
 10. Hsiai T. Mechanosignal transduction coupling between endothelial and smooth muscle cells: the role of hemodynamic forces / T. Hsiai // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2008. – Vol. 294, № 3. – P. 659–661.
 11. Lashe D. From normal to pathological hemostasis / D. Lashe, B. Jude, S. Susen // *Can. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 53, Suppl. 6. – S. 2–11.
 12. Mechanisms for flow-enhanced cell adhesion / C. Zhu, T. Yago, J. Lou et al. // *Ann. Biomed. Eng.* – 2008. – Vol. 36, № 4. – P. 604–621.
 13. Paszkowiak J.J. Arterial wall shear stress: observations from the bench to the bedside / J.J. Paszkowiak, A. Dardik // *Vasc. Endovascular. Surg.* – 2003. – Vol. 37, № 1. – P. 47–57.
 14. Platelet shape changes and adhesion under high shear flow / M. Kuwahara, M. Sugimoto, S. Tsuji et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22, № 2. – P. 329–334.
 15. Siegel-Axel D.I. Platelets and endothelial cells / D.I. Siegel-Axel, M. Gawaz // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2007. – Vol. 33. – P. 128–135.
 16. What's new in using platelet research? To unravel thrombopathies and other human disorders / K. Freson, V. Labarque, C. Thys et al. // *Eur. J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 166, № 12. – P. 1203–1210.

Особенности периферической гемодинамики и вазорегуляции у пациентов с геморрагическими заболеваниями

В.П. Вознюк

РЕЗЮМЕ. Изучены особенности периферической гемодинамики и вазорегуляции у пациентов с геморрагическими заболеваниями. Выявлены признаки дисфункции эндотелия, нарушения нервно-мышечной регуляции сосудистого тонуса у пациентов с болезнью Виллебранда и комбинированным дефектом гемостаза: дефицитом фактора Виллебранда и гипофибриногенемией. Установлено, что важную роль в обеспечении функционирования клеток эндотелия и, в частности, его механической чувствительности играют тромбоциты и фибриноген. Наиболее выраженные признаки нарушений эластических свойств периферических артерий обнаружены у больных с комбинированными дефектами гемостаза, которые объединяет одинаковое нарушение – гипофибриногенемия. Эластические свойства кровеносных сосудов ассоциируются прежде всего с фибриногеном, АДФ- и коллагениндуцированной агрегацией тромбоцитов.

Ключевые слова: гемодинамика, вазорегуляция, гемостаз, эндотелий, геморрагические заболевания.

Peripheral hemodynamics and vasoregulation in patients with hemorrhagic diseases

V.P. Voznyuk

SUMMARY. The specifics of peripheral hemodynamics and vasoregulation in patients with hemorrhagic diseases were studied. The signs of endothelium dysfunction and vascular tone neuromuscular regulation abnormalities in patients with von Willebrand's disease and combined hemostasis defect (Willebrand's factor deficiency and hypofibrinogenemia) were registered. The platelets and fibrinogen have been found to play an essential role in controlling of the endothelium cells functioning and particularly of its mechanic sensitivity. The most pronounced signs of peripheral artery elasticity abnormalities were found in the patients with combined hemostasis defects, resulting in the hypofibrinogenemia. Elastic properties of blood vessels are primarily associated with the fibrinogen, ADP- and collagen-induced platelets aggregation.

Key words: hemodynamic, vasoregulation, hemostasis, endothelium, hemorrhagic disease.

Адреса для листування:

Валерій Петрович Вознюк

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології АМН України»

04112, Київ, вул. Ризька, 1

УДК 616.12-008.46-036.1:616.155.194-002:612.397:616.124-053.9

С.О. Шейко

Дніпропетровська державна медична академія

Взаємозв'язок маркерів запалення і ліпідного спектра крові у хворих похилого віку з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка та проявами анемічного синдрому

АНОТАЦІЯ

Вивчено взаємозв'язок маркерів системного запалення і показників ліпідного спектра крові та вплив аторвастатину на системне запалення у пацієнтів похилого віку з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та проявами анемічного синдрому (АС). У цих хворих відзначено збільшення активності неспецифічного запалення, що характеризувалося підвищеним рівнем фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) і вмістом С-реактивного білка (СРБ). Між маркерами неспецифічного запалення і функціональним класом (ФК) ХСН існує прямий кореляційний зв'язок.

Імунорегуляторний вплив аторвастатину сприяв зниженню рівня прозапального цитокіну – ФНП- α – у хворих із ХСН II, III та IV ФК зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка на 46,2; 44 та 40,5% і вмісту СРБ на 51,9; 56,1 та 53% відповідно.

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, анемічний синдром, фактор некрозу пухлин α , С-реактивний білок, ліпідний спектр крові.

Донедавна патофізіологічні процеси, що призводять до розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН), розглядали здебільшого з позиції гіперсекреції нейрогормонів, які ініціюють ремоделювання і прогресуючу дисфункцію лівого шлуночка (ЛШ) [1, 3–5]. Однак, незважаючи на переконливість сучасної нейрогуморальної теорії, протягом останніх років з'явилися клінічні факти, які неможливо пояснити тільки підвищеною активністю нейрогормонів. Тому стало очевидним, що окрім надлишкової активності ренін-ангіотензинової і симпатoadреналової систем істотний внесок у прогресування ХСН вносять імунзапальна активація та системне запалення [6–9]. Згідно із сучасними уявленнями, цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин α (ФНП- α) і інтерлейкіни, мають патофізіологічне значення у розвитку ХСН [6–9]. В свою чергу прозапальні цитокіни, особливо ФНП- α , стимулюють в печінці продукцію С-реактивного білка (СРБ). Тому одним із ранніх проявів активації неспецифічного запалення при ішемічній хворобі серця (ІХС) на сьогодні вважають підвищення активності

ФНП- α і білків гострої фази [6–9]. Безперечно, розвиток атеросклерозу неможливий без порушень обміну ліпідів та ліпопротеїдів крові, без зростання її атерогенного потенціалу. Встановлено, що в ліпідному компоненті атерогенезу запалення відіграє суттєву роль [2]. Одним з найбільш вивчених маркерів запалення є СРБ. Відзначено високу спорідненість СРБ до ліпопротеїдів дуже низької щільності. Проте у хворих похилого віку із ХСН зі збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ та проявами анемічного синдрому (АС) роль СРБ у розвитку атерогенезу на даний час вивчено недостатньо.

Мета дослідження – вивчення взаємозв'язку маркерів системного запалення (рівень ФНП- α та СРБ) і показників ліпідного спектра крові та впливу аторвастатину на системне запалення у пацієнтів похилого віку з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та проявами АС.

Матеріали і методи дослідження

На базі кардіологічного і терапевтичного відділень міської лікарні № 2 м. Кривий Ріг обстежено 157 хворих

(112 жінок та 45 чоловіків) віком від 60 до 74 років із ХСН ішемічного генезу II–IV функціонального класу (ФК) за класифікацією NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) та проявами АС (рівень гемоглобіну <120 г/л). Середній вік хворих склав ($M \pm SD$) $67,1 \pm 5,91$ року, середня тривалість захворювання – $7,11 \pm 3,91$ року.

Групу порівняння склали 34 хворих похилого віку (24 жінки та 10 чоловіків) із ХСН ішемічного генезу II–IV ФК за класифікацією NYHA зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) без АС. До контрольної групи включено 30 пацієнтів (23 жінки та 7 чоловіків) такого самого віку без ознак ХСН, анемії та бронхолегеневої патології. Хворі основної групи, групи порівняння та особи контрольної групи були співставні за віком, статтю, тривалістю захворювання та індексом маси тіла.

З дослідження було виключено хворих з анемією, що передувала ХСН. У дослідження не включали пацієнтів із супутніми хронічними запальними захворюваннями внутрішніх органів, а також хворих з ознаками дестабілізації коронарного атеросклеротичного процесу на момент початку дослідження та протягом наступних 3 міс. Проводили такі інструментальні методи дослідження: електрокардіографія, добове моніторування ЕКГ, рентгенологічне дослідження грудної клітки, ехокардіографія з доплерографією на апараті «PHILIPS HDI-1500», ультразвукове дослідження нирок та печінки. За необхідності виконували фіброгастроуденоскопію.

ХСН відповідала II–IV ФК за NYHA.

Пацієнтам виконано клінічний аналіз крові, визначено гематокрит.

У всіх обстежених вивчено показники ліпідного спектра крові. Визначення рівня загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і тригліцеридів (ТГ) проведено за допомогою ензиматичного колориметричного методу з використанням біохімічного аналізатора. Вміст ХС ЛПНЩ визначено за допомогою розрахункового методу за формулою W. Friedewald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ХС ЛПДНЩ})$ ммоль/л. $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ} \cdot 0,458$ ммоль/л.

Вміст СРБ визначено з використанням високочутливого імунохемілюмінесцентного методу за допомогою аналітичної системи IMMULITE-1000 із застосуванням реактивів Siemens (США), що додаються до даної системи, у клініці «Медіком» м. Кривий Ріг. Рівень СРБ від 1,5 до 3 мг/л вважали помірно підвищеним, оскільки, за даними деяких авторів, він асоціюється із середнім ризиком розвитку судинних катастроф. Концентрацію від 3 до 10 мг/л розцінювали як зону підвищеного ризику серцево-судинних захворювань.

Рівень ФНП- α визначено у сироватці крові у 107 хворих зі збереженою ФВ ЛШ за допомогою імуноферментного методу із застосуванням набору реагентів «ProCon TNF alpha» (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Нормальним вважали рівень у межах 8,3–45,2 пкг/мл.

У складі комплексного лікування усім хворим із ХСН призначено аторвастатин у дозі 20 мг на добу.

Обстеження хворих проведено до та через 3 міс після лікування.

Отримані дані проаналізовано із застосуванням загальноприйнятих параметричних (критерій Стюдента, дисперсійний аналіз ANOVA) і непараметричних (критерії Манна–Уїтні, Вілкоксона, χ^2 Пірсона, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена) методів статистики за допомогою пакета програм прикладного статистичного аналізу Statistica for Windows v.6.1. Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Показники ліпідного спектра крові та маркерів неспецифічного запалення до та після лікування наведено в табл. 1, 2.

У хворих похилого віку з ХСН II–III ФК без АС значення ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ достовірно не відрізнялись від показників у контрольній групі. У пацієнтів групи порівняння із ХСН IV ФК рівень ЗХ, ЛПНЩ і ТГ достовірно ($p < 0,001$) був вищим порівняно з таким в осіб контрольної групи. Зазначені показники у цих хворих перевищували оптимальні характеристики ліпідів та

Таблиця 1
Рівень ФНП- α , СРБ та показники ліпідного спектра крові у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС до лікування ($M \pm SD$)

Показник	Контрольна група (n=30)	Група порівняння (n=34)			Основна група		
		II ФК (n=11)	III ФК (n=12)	IV ФК (n=11)	Хворі з ХСН і проявами АС зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) (n=157)		
					II ФК (n=57)	III ФК (n=52)	IV ФК (n=48)
ФНП- α , пг/мл	$43,4 \pm 10,9$	$59,3 \pm 15,9^*$	$73,5 \pm 18,1^*$	$82,1 \pm 15,8^*$	$164,9 \pm 21,5^{*,\#}$	$181,5 \pm 23,9^{*,\&}$	$220,7 \pm 34,4^{*,\#,\&}$
СРБ, мг/л	$1,3 \pm 0,29$	$1,5 \pm 0,40$	$1,5 \pm 0,48$	$1,7 \pm 0,39^*$	$5,4 \pm 1,07^{*,\#}$	$5,7 \pm 0,97^{*,\#}$	$6,6 \pm 1,72^{*,\#,\&}$
ЗХС	$6,2 \pm 0,86$	$6,3 \pm 0,85$	$6,5 \pm 1,31$	$7,2 \pm 1,10^*$	$7,6 \pm 1,62^{*,\#}$	$7,6 \pm 1,38^{*,\#}$	$8,1 \pm 1,19^{*,\#}$
ТГ	$1,8 \pm 0,47$	$2,1 \pm 0,91$	$2,2 \pm 0,76$	$2,4 \pm 0,93^*$	$2,5 \pm 0,94^*$	$2,4 \pm 0,78^*$	$2,6 \pm 0,89^*$
ХС ЛПНЩ	$4,1 \pm 1,13$	$4,1 \pm 1,38$	$4,3 \pm 1,47$	$4,9 \pm 1,17^*$	$5,1 \pm 1,13^{*,\#}$	$5,3 \pm 1,11^{*,\#}$	$5,4 \pm 1,30^*$
ХС ЛПВЩ	$1,2 \pm 0,27$	$1,2 \pm 0,32$	$1,1 \pm 0,39$	$1,1 \pm 0,32$	$1,2 \pm 0,30^{\#}$	$1,0 \pm 0,23^{\&}$	$1,0 \pm 0,28^{*,\&}$

Примітки: * – різниця показників відносно таких в осіб контрольної групи ($p < 0,05 - 0,001$); # – різниця показників відносно таких у пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05 - 0,001$); & – різниця показників відносно основної групи II ФК ХСН ($p < 0,05 - 0,001$).

ліпопротеїдів, що свідчить про розвиток в них атеросклерозу. Рівень ХС ЛПВЩ у пацієнтів групи порівняння достовірно не відрізнявся від такого в контрольній групі.

Рівень ФНП- α у пацієнтів з ІХС без ХСН був у межах норми. В осіб порівняльної групи даний показник достовірно ($p<0,001$) перевищував значення в контрольній групі. Достовірно підвищений рівень ФНП- α реєстрували у пацієнтів із ХСН II ФК. Вміст СРБ в осіб контрольної групи та групи порівняння мав достовірні відмінності лише у хворих групи порівняння з ХСН IV ФК. Зміни маркерів запалення вказують на наявність неспецифічного запалення у хворих із ХСН.

Аналіз показників ліпідного спектра у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС виявив виражені проатерогенні зміни порівняно з такими в осіб контрольної групи та групи порівняння, що проявлялося статистично значущим ($p<0,05-0,001$) підвищенням рівня ЗХС за рахунок зростання рівня ХС ЛПНЩ та рівня ТГ (див. табл. 1). Показники ліпідного спектра (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ) залежно від ФК ХСН у хворих основної групи мали тенденцію до зростання ($p>0,05$ в усіх випадках порівняння за ANOVA).

Поряд з проатерогенними змінами ліпідного спектра крові у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС зі збереженою ФВ ЛШ спостерігали суттєве ($p<0,05-0,001$) зростання рівня СРБ і ФНП- α (див. табл. 1). Середній рівень перевищував показники норми відповідно в 3,8; 4,2 та 5,1 разу ($p<0,001$). Отримані результати свідчать про підвищення активності медіаторів системної імунізапальної реакції у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС пропорційно зростанню ФК ХСН. Це підтверджують позитивні кореляційні зв'язки між ФК ХСН і ФНП- α .

Рівень СРБ у хворих похилого віку з ХСН II–IV ФК та проявами АС зі збереженою ФВ ЛШ був достовірно підвищеним порівняно з показником у пацієнтів контрольної групи та осіб групи порівняння ($p<0,05-0,001$).

Дослідження показало, що маркери запалення – ФНП- α та СРБ – мають між собою прямий кореляційний ($r=+0,51$; $p<0,001$) зв'язок.

Залежність між рівнем ЗХС та ТГ, з одного боку, і вмістом СРБ – з іншого у хворих основної групи відповідно склала $r=0,17$ ($p<0,05$) і $r=0,22$ ($p<0,05$), що свідчить про роль запалення в розвитку атеросклеротичного процесу в хворих із ХСН та проявами АС.

Рівень ХС ЛПВЩ у хворих основної групи достовірно не відрізнявся від показника у пацієнтів контрольної групи.

Останніми роками встановлено, що ЛПВЩ мають протизапальну дію і знижують вміст цитокінів. Тому зниження їхнього рівня може спричиняти запальну реакцію. Зіставлення вмісту ХС ЛПВЩ з рівнем ФНП- α і СРБ у хворих похилого віку з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та проявами АС виявило зворотний кореляційний зв'язок ($r=-0,42$ і $r=-0,28$; $p<0,001$ відповідно).

Після лікування в контрольній групі і в групі порівняння реєстрували достовірне ($p<0,001$) зниження рівня ЗХС, ХС ЛПНЩ та ТГ. Значення показника ХС ЛПВЩ в контрольній групі і в групі порівняння на фоні лікування аторвастатином мало тенденцію до зростання. У хворих основної групи рівень ХС ЛПВЩ достовірно ($p<0,001$) зріс порівняно з показником до лікування (табл. 2). Аналіз маркерів неспецифічного запалення показав, що у хворих контрольної групи та групи порівняння достовірно ($p<0,001$) знизився рівень СРБ та ФНП- α .

Лікування аторвастатином в основній групі також сприяло достовірному зниженню ($p<0,001$) високих значень показників ліпідного обміну (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ) незалежно від ФК ХСН, що вказує на значну ліпідознижувальну дію аторвастатину в осіб похилого віку з ХСН та проявами АС (див. табл. 2).

Через 3 міс прийому аторвастатину відзначено суттєве ($p<0,001$) зниження рівня ФНП- α у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС. У пацієнтів зі збереженою ФВ ЛШ із ХСН II, III та IV ФК рівень ФНП- α знизився на 46,2; 44 та 40,5% відповідно.

Під впливом лікування аторвастатином у хворих похилого віку з ХСН та проявами АС зареєстроване достовірне ($p<0,001$) зниження вмісту СРБ. У пацієнтів

Таблиця 2

Рівень ФНП- α , СРБ та показники ліпідного спектра крові в осіб похилого віку з ХСН та проявами АС після лікування ($M\pm SD$)

Показник	Контроль- на група (n=30)	Група порівняння (n=34)			Основна група		
		II ФК (n=11)	III ФК (n=12)	IV ФК (n=11)	Хворі з ХСН зі збереженою ФВ ЛШ (>45%) та проявами АС (n=157)		
					II ФК (n=57)	III ФК (n=52)	IV ФК (n=48)
ФНП- α , пг/мл	33,2 $\pm$ 9,9*	40,1 $\pm$ 13,2*	53,3 $\pm$ 14,1*	65,7 $\pm$ 13,7*	88,7 $\pm$ 11,8*	101,6 $\pm$ 10,9*	131,3 $\pm$ 14,8*
СРБ, мг/л	1,1 $\pm$ 0,29*	1,1 $\pm$ 0,40*	1,1 $\pm$ 0,48*	1,3 $\pm$ 0,39*	2,6 $\pm$ 0,49*	2,5 $\pm$ 0,63*	3,1 $\pm$ 0,82*
ЗХС	4,1 $\pm$ 0,86*	4,4 $\pm$ 0,85*	4,7 $\pm$ 1,31*	4,7 $\pm$ 1,10*	4,0 $\pm$ 1,06*	4,3 $\pm$ 1,33*	4,1 $\pm$ 0,94*
ТГ	1,2 $\pm$ 0,47*	1,2 $\pm$ 0,91*	1,3 $\pm$ 0,76*	1,4 $\pm$ 0,93*	1,4 $\pm$ 0,49*	1,5 $\pm$ 0,57*	1,5 $\pm$ 0,54*
ХС ЛПНЩ	2,3 $\pm$ 1,13*	2,6 $\pm$ 1,38*	2,8 $\pm$ 1,47*	2,9 $\pm$ 1,17*	3,3 $\pm$ 0,61*	3,4 $\pm$ 0,87*	3,5 $\pm$ 0,68*
ХС ЛПВЩ	1,3 $\pm$ 0,27	1,3 $\pm$ 0,32	1,3 $\pm$ 0,39	1,3 $\pm$ 0,32	1,4 $\pm$ 0,30*	1,3 $\pm$ 0,23*	1,2 $\pm$ 0,28*

Примітка: * – різниця показників до та після лікування ($p<0,001$).

із ХСН II, III та IV ФК зі збереженою ФВ ЛШ відбувалося зниження реакції запалення майже вдвічі – на 51,9; 56,1 та 53% відповідно. Це вказувало на протизапальний ефект аторвастатину в осіб похилого віку з ХСН та проявами АС.

Висновки

1. У хворих похилого віку із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ та проявами АС відзначено збільшення активності неспецифічного запалення, що характеризувалося підвищенням рівня ФНП- α і СРБ. Між маркерами неспецифічного запалення і ФК ХСН існує прямий кореляційний зв'язок.

2. Між рівнем ЗХС і ТГ, з одного боку, та показниками неспецифічного запалення – з іншого існує пряма кореляційна залежність. Це свідчить про роль запалення у розвитку атеросклеротичного процесу в осіб похилого віку з ХСН та проявами АС.

3. Визначення рівня прозапальних цитокінів і СРБ слід використовувати вже на ранніх стадіях ХСН з проявами АС у хворих похилого віку з метою оптимізації їхнього лікування.

4. У лікувальний комплекс хворих похилого віку з ХСН ішемічного генезу та проявами АС з метою корекції неспецифічного запалення слід включати аторвастатин. Його імунорегуляторний вплив сприяє зниженню рівня прозапального цитокіну – ФНП- α – у хворих із ХСН II, III та IV ФК зі збереженою ФВ ЛШ на 46,2; 44 та 40,5% і вмісту С-реактивного білка – на 51,9; 56,1 та 53% відповідно.

Перспективи подальших досліджень. Встановлення ролі запалення у розвитку атеросклеротичного процесу в осіб похилого віку з ХСН та проявами АС обґрунтовує подальше вивчення корекції антиліпідемічної терапії у таких хворих залежно від вираженості АС.

Список літератури

- Беленков Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности [Текст] / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев. – М: Медиа. Медика, 2000. – 226 с.
- Влияние раннего назначения симвастатина на выраженность системного воспаления и результаты ближайшего и отдаленного прогноза у больных с ОКС без элевации сегмента ST [Текст] / Я.М. Лутай, А.Н. Пархоменко, Н.В. Довгань, Г.В. Пономарева // Научно-практический журнал кардиология СНД. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 175.
- Воронков Л.Г. Блокаторы рецептора ангиотензина II при хронической сердечной недостаточности: поиски «золота» длиной в полтора десятилетия [Текст] / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2009. – № 2. – С. 49–58.
- Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність [Текст] / Л.Г. Воронков // Практичний посібник. – К: Четверта хвиля, 2004. – 198 с.
- Дзяк Г.В. Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как краеугольный камень лечения хронической сердечной недостаточности [Текст] / Г.В. Дзяк, Л.И. Васильева // Серцева недостатність. – 2009. – № 2. – С. 18–30.
- Заика М.В. Иммуновоспалительные изменения при формировании хронической сердечной недостаточности [Текст] / М.В. Заика // Врачеб. практика. – 2006. – № 4. – С. 39–43.
- Cytokines and neurogormones relating to body composition alteration in the wasting syndrome of chronic heart failure [Text] / S.D. Anker, P.P. Ponikwski, A.L. Clark [et al.] // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 683–693.
- Jessup M. Heart failure [Text] / M. Jessup, S. Brosena // The New England Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 348. – P. 2007–2018.
- Levine R. Elevated circulating levels of tumour necrosis factor in congestive heart failure [Text] / R. Levine, J. Kalman, L. Mauer // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 236–241.

Взаимосвязь маркеров воспаления и липидного спектра крови у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и проявлениями анемического синдрома

С.А. Шейко

РЕЗЮМЕ. Изучены взаимосвязь маркеров системного воспаления и показателей липидного спектра крови и влияние аторвастатина на системное воспаление у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и проявлениями анемического синдрома (АС). У этих больных отмечено увеличение активности неспецифического воспаления, что характеризовалось повышением уровня фактора некроза опухолей α (ФНО- α) и С-реактивного белка (СРБ). Между маркерами неспецифического воспаления и функциональным классом (ФК) ХСН существует прямая корреляционная связь.

Иммунорегуляторное влияние аторвастатина способствовало снижению уровня провоспалительного цитокина – ФНО- α – у больных с ХСН II, III и IV ФК с сохраненной ФВ ЛЖ на 46,2; 44 и 40,5% и содержания СРБ на 51,9; 56,1 и 53% соответственно.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, анемический синдром, фактор некроза опухолей α , С-реактивный белок, липидный спектр крови.

Correlations between inflammation markers and blood lipid spectrum in elderly patients with chronic heart failure and preserved left ventricle ejection fraction and anemia syndrome manifestations

S.O. Sheiko

SUMMARY. This work aimed to study correlations between systemic inflammation markers and lipid blood spectrum and, secondly, to assess *Atorvastatin* effects on systemic inflammation in elderly patients with chronic heart failure (CHF) and anemia syndrome (AS) manifestations. These patients showed an increased non-specific inflammation activity, being characterized by the increased level of factor tumor- α necrosis (FT- α N) and C-reactive protein (CRP). There exists a direct correlation between non-specific inflammation markers and CHF functional class (FC). Immunoregulatory effects of *Atorvastatin* promoted the decrease of anti-inflammatory cytokine level; -FT α N in the patients with 4th FC CHF against preserved left-ventricle ejection fraction by 46.2, 44 and 40.5% and C-reactive protein content in patients of IV FC of CHF with preserved EF LV by 51.9, 56.1 and 53%, respectively.

Key words: chronic heart failure, anemia syndrome, tumor- α necrosis, reactive protein.

Адреса для листування:

Світлана Олександрівна Шейко
50047, Кривий Ріг, вул. 23 Лютого, 81А, кв. 76

НОВИНИ

ЧСС может предсказывать повышенный риск повреждения почек

Низкая вариабельность сердечного ритма и высокая ЧСС во время отдыха – оба признака нарушения регуляции вегетативной нервной системы – могут быть предикторами в отношении повреждения почек, позволили предположить результаты нового анализа.

«У людей несколько явлений, связанных с вегетативной неустойчивостью, такие как нарушение вариабельности дневного артериального давления, ассоциировались с хроническим заболеванием почек и его прогрессированием, независимо от среднего артериального давления и диабета», – отмечают доктор Дэниел Дж. Бротман и соавторы.

Как объясняют авторы, не существует никакого «золотого стандарта» для оценки вегетативного баланса. Однако вариабельность сердечного ритма (HRV) может служить мерой сердечного симпатического и парасимпатического тонуса. Более тщательно вариабельность сердечного ритма может быть определена по

средней ЧСС и вариабельности интервала R–R. У здоровых молодых лиц ЧСС, например, во время отдыха ускоряется и замедляется каждые несколько секунд с дыхательным циклом; неспособность изменяться таким образом характерна для низкой вариабельности сердечного ритма, как и высокая ЧСС во время отдыха – маркеры вегетативной дисфункции.

Согласно авторам, несколько небольших поперечных исследований показали ассоциацию между хроническими заболеваниями почек и сниженной вариабельностью сердечного ритма по сравнению с пациентами, у которых нет хронических заболеваний почек. Степень, в которой автономная дисфункция предшествует развитию хронических заболеваний почек и конечных стадий этих заболеваний у людей неизвестна.

Исследовали измерили ЧСС во время отдыха и вариабельность сердечного ритма у 13 241 взрослого, включенного в исследование «Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study». Участники наблюдались в среднем 16 лет и были категоризиро-

ваны в квартили, основанные на параметрах сердечного ритма. Во время исследования произошло 199 случаев заболевания почек в конечной стадии и 541 госпитализация по поводу хронических заболеваний почек.

У пациентов с более высокой ЧСС во время отдыха, что примерно в 2 раза выше вероятность развития конечной стадии заболевания почек (отношение рисков 1,98), чем у людей с самой низкой ЧСС во время отдыха. Аналогично у субъектов с более низкой вариабельностью сердечного ритма отмечалось 1,56 повышение риска для конечных стадий заболеваний почек по сравнению с людьми с самой высокой вариабельностью.

«Мы надеемся, что наши результаты поощрят дальнейшее исследование предполагаемой роли вегетативной нервной системы в прогрессировании заболевания почек у людей – отметили авторы. – Это, в свою очередь, может в конечном счете привести к новым терапевтическим подходам».

Journal of the American Society of Nephrology

УДК 612.396/397:612.379.8:612.67

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.П. Чижова, З.В. Близнюк, М.І. Сафонова

Державна установа «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова АМН України», Київ

Концентрація лептину в плазмі крові людей літнього віку: зв'язок з ожирінням, інсулінорезистентністю та порушеною толерантністю до глюкози

АНОТАЦІЯ

Визначено концентрацію лептину в плазмі крові людей літнього віку та встановлено її зв'язок із розвитком ожиріння, інсулінорезистентності та порушеної толерантності до глюкози. Обстежено групи людей молодого (n=30), середнього (n=23) та літнього віку (n=46). Визначено концентрацію інсуліну, лептину та глюкози в плазмі крові. У людей літнього віку з надлишковою масою тіла виявлено підвищення концентрації лептину, інсуліну та глюкози в плазмі крові, а також встановлено зростання частоти випадків інсулінорезистентності і порушеної толерантності до глюкози.

Ключові слова:

лептин, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, порушена толерантність до глюкози, старіння.

Ожиріння є об'єктом уваги дослідників різних спеціальностей, з огляду на його значну поширеність та вплив на ризик розвитку кардіоваскулярної патології, особливо в пацієнтів літнього і старечого віку. В Європі ожиріння виявляють у 10–15 млн населення, у США – у 20–25 млн. За прогнозами ВООЗ, до 2025 р. число хворих з ожирінням у світі перевищить 300 млн. Як показало Фремінгемське дослідження (Higgins M. і співавт., 1987), на кожні надлишкові 4,5 кг систолічний артеріальний тиск підвищується на 4,4 мм рт. ст. у чоловіків і на 4,2 мм рт. ст. у жінок. У цьому дослідженні встановлено також кореляцію між ступенем збільшення маси тіла й ризиком серцево-судинних ускладнень. Результати численних проспективних досліджень підтверджують тісний зв'язок між ожирінням і цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

У дослідженні здоров'я медичних сестер (Nurses' Health Study) визначено, що за збільшення маси тіла на 8–10 кг ризик розвитку ЦД 2-го типу зростає в 2,7 разу. У порівнянні з жінками, в яких індекс маси тіла (ІМТ) становить 22 кг/м², у пацієнок з ІМТ 25 кг/м² ризик розвитку ЦД 2-го типу підвищується в 5 разів, а при ІМТ 35 кг/м² – у 93 рази [1]. Імовірність розвитку ЦД 2-го типу визначається також тривалістю ожиріння й особливостями відкладання жирової тканини в організмі. Виявлено, що в чоловіків при окружності талії (ОТ) 100 см і більше незалежно від ІМТ ризик розвитку ЦД

2-го типу зростає в 3,5 разу [2]. Тобто абдомінальний тип ожиріння є чинником ризику ЦД незалежно від ІМТ, що спричиняє розвиток атеросклерозу та серцево-судинних ускладнень, особливо в літньому віці [3].

У розвитку ожиріння важлива роль надається гормону білої жирової тканини – лептину [4]. Його найважливішою функцією є контроль енергетичного гомеостазу в організмі людини. Голодування призводить до зниження, а переїдання – до підвищення секреції лептину. Хоча даний гормон був відкритий у 50-х роках минулого сторіччя [5], але ще не до кінця з'ясовані всі механізми його дії в організмі людини. Усе більше даних свідчить про те, що концентрація лептину залежить від ступеня ожиріння. Багато дослідників довели, що рівень лептину в крові підвищується за збільшення маси вісцеральної жирової тканини [6, 7]. Характерно, що рівень лептину в жінок вищий, ніж у чоловіків. Він відіграє також певну роль у розвитку інсулінорезистентності (ІР). За фізіологічних умов лептин пригнічує продукування інсуліну як через дію на гіпоталамічні центри, так і через безпосередній вплив на β-клітини підшлункової залози [8]. У свою чергу інсулін, впливаючи на жирову тканину, стимулює синтез лептину після вживання їжі, щоб знизити рівень інсуліну. Згідно з дизрегуляторною гіпотезою М. Ishikawa та співавторів [9], в осіб, схильних до розвитку ЦД 2-го типу, ймовірно, порушується гіпоталамічний механізм зворот-

ного зв'язку, і підвищений рівень лептину вже не пригнічує секрецію інсуліну. Гіперінсулінемія (ГІ), в свою чергу, спричиняє розвиток ожиріння, яке посилює резистентність до інсуліну периферичних тканин, паралельно підвищується і рівень лептину [8]. Це одне із пояснень того, чому в осіб з ожирінням та гіперлептинемією водночас виявляють також виражену ГІ. Відзначено, що стан ІР сприяє зниженню концентрації лептинових рецепторів і підвищенню рівню лептину в плазмі крові.

Разом з тим в окремих роботах повідомляється про [10] знижений рівень лептину в хворих із ЦД 2-го типу без ожиріння, що можна пояснити змінним перерозподілом жирової тканини, низькою фізичною активністю, зменшенням витрати і споживання енергії. Не виключено, що низький рівень лептину пов'язаний із накопиченням ліпідів та прогресуванням атеросклерозу в хворих із ЦД 2-го типу.

Встановлено, що у разі досягнення критичної концентрації лептину в сироватці крові (25–30 нг/мл) не відбувається паралельного підвищення його концентрації в тканині мозку й спинномозковій рідині [11], що пояснюють порушенням чутливості рецепторів гіпоталамуса до дії лептину [12].

Враховуючи те, що вікові аспекти ролі лептину в розвитку ІР залишаються недостатньо з'ясованими, метою нашого дослідження було визначити рівень лептину в плазмі крові у людей різного віку та статі, а також встановити залежність концентрації лептину від ступеня ожиріння та ІР у людей похилого віку.

Матеріали і методи дослідження

Клінічне дослідження проведено відповідно до законодавства України і принципів Гельсінської декларації з прав людини. Програма дослідження, інформація для пацієнта і форма інформованої згоди на участь у дослідженні розглянуті і ухвалені на засіданні комітету з медичної етики ДУ «Інститут геронтології АМН України» (протокол № 1, 23.01.2008 р.). Добровільне рішення на участь у дослідженні пацієнт підтверджував підписом у формі інформованої згоди.

Усім пацієнтам протягом тижня було проведено комплексне обстеження з метою виключення ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби та інших супутніх захворювань: аналіз анамнестичних даних, загальноклінічні (крові, сечі), біохімічні (вміст електролітів, креатиніну, холестерину, глюкози в крові) та інструментальні методи (ЕКГ, ВЕМ, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, огляд ендокринолога із визначенням за необхідності вмісту катехоламінів у добовій сечі та тиреоїдних гормонів у сироватці крові). Особи, які склали групу практично здорових осіб різного віку, майже не пред'являли скарг.

Під час відбору здорових людей за допомогою клінічних і інструментальних методів виключали патологію серцево-судинної, дихальної, ендокринної та інших систем організму. Виходячи з розроблених в ДУ «Інститут геронтології АМН України» нормативів обстежених було визнано практично здоровими. Особливо це було важливим для відбору груп людей старшого віку.

Контрольну групу склали здорові люди у віці 20–39 років, які переважно займалися розумовою працею (здебільшого це співробітники інституту, лікарі й медичні сестри). Таким чином, після ретельного відбору було сформовано три групи практично здорових осіб різного віку: 20–39 років (20 жінок і 10 чоловіків), 40–59 років (15 і 8 відповідно) та старше 60 років (23 та 23 відповідно).

Окрім загальноклінічного дослідження визначали також масу тіла, ріст, ІМТ, ОТ, окружність стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС.

Класифікацію ІМТ здійснювали за рекомендаціями NYLBI [23]: знижена маса тіла (ІМТ менше 8,5 кг/м²), нормальна маса тіла (ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м²), надмірна маса тіла (ІМТ від 25 до 29,9 кг/м²), ожиріння 1-го ступеня (ІМТ від 30 до 34,9 кг/м²), 2-го ступеня (ІМТ від 35 до 39,9 кг/м²), 3-го ступеня (ІМТ більше 40 кг/м²).

Концентрацію лептину в плазмі крові визначали за допомогою радіоімунного методу з використанням набору (DSL-23100) «HUMAN LEPTIN IRMA» фірми ACTIV®. Референтними значеннями вмісту лептину вважали: у жінок 16,3±3,3 нг/мл, у чоловіків 3,5±0,3 нг/мл [13].

Рівень інсуліну в плазмі крові вираховували радіоімунним методом, використовуючи набір Insulin(e) IRMA KIT фірми Immunotech (Чехія) для визначення інсуліну *in vitro* в крові за допомогою гамма-лічильника для вимірювання активності ¹²⁵I. Референтні концентрації інсуліну натще у здорових людей складали 2,1–22 мкОД/мл. Проте деякі автори дійшли висновку, що концентрація інсуліну натще вище 12,2 мкОД/мл свідчить про наявність ГІ [14, 15] і є індикатором метаболічних змін в організмі людини [16]. Тому концентрацію інсуліну вище 12,2 мкОД/мл ми розцінювали як ГІ.

Концентрацію глюкози в сироватці крові визначали глюкометром Accu-Chek Go (Німеччина, Roche Diagnostics GmbH), а потім цей показник (у ммоль/л) перемножували на коефіцієнт перерахунку 1,11 і отримували рівень глюкози в плазмі крові [17].

Індекс ІР HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) обчислювали за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{глюкоза плазми натще, ммоль/л} \times \text{інсулін плазми натще, мкМО/мл}) / 22,5.$$

При значеннях індексу HOMA більше 2,77 констатували наявність стану ІР [18–21].

Враховуючи зв'язок ІР з порушенням обміну вуглеводів, для виявлення прихованих порушень вуглеводного обміну всім обстежуваним проводили стандартний глюкозотолерантний тест (ГГТ) за методикою ВООЗ та National Diabetic Group (2005). Тест проводили на фоні не менш ніж 3-денної звичайної (лікарняної) дієти (із вмістом вуглеводів близько 250–300 г, але не менш 150 г) і звичайної фізичної активності [22]. Перший забір крові з вени проводили для визначення базального рівня глюкози та інсуліну. Після цього обстежуваний протягом 2–5 хв випивав 75 г глюкози, розчиненої в 250–300 мл води. Через 60 та 120 хв проводили забір крові, оскільки саме ці періоди є найпоказовішими для характеристики

функціонального стану інсулярного апарату підшлункової залози. Під час проби були заборонені паління та фізичні навантаження. Відповідно до рекомендацій ВООЗ толерантність до глюкози вважали нормальною, якщо рівень глюкози в плазмі венозної крові натще був нижче 6,7 ммоль/л, а через 2 год після навантаження глюкозою – нижче 7,8 ммоль/л. Якщо рівень глюкози натще був нижче 6,7 ммоль/л, але через 2 год перебував у межах від 7,8 до 11,1 ммоль/л, то такий стан класифікували як порушення толерантності до глюкози (ПТГ) незалежно від віку обстежених [23].

Статистичну обробку отриманих даних виконано за допомогою програми «Excel 2003». Вірогідність різниці між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента. Різницю вважали вірогідною за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

При аналізі рівня лептину в групах обстежених без диференціації за статтю виявлено його достовірне підвищення з віком обстежених. Враховуючи гендерні особливості ендокринної функції жирової тканини, обстежених розподілено також за статтю. Згідно з даними табл. 1 у практично здорових чоловіків відсутнє зростання рівня лептину з віком, тоді як у жінок віком 40–59 років він вірогідно зростає.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших досліджень, в яких показано, що рівень лептину в крові у жінок на 40% вищий за такий у чоловіків унаслідок їхнього різного гормонального фону [24].

Підвищення концентрації лептину в крові пов'язують із збільшенням ІМТ, тобто з наявністю ознак ожиріння. Концентрація лептину в таких осіб у 2–7 разів вища за норму [25]. Враховуючи це, групи обстежених було перерозподілено за ІМТ.

Наведені в табл. 2 дані свідчать, що навіть за відсутності ознак ожиріння ($\text{ІМТ} \leq 30 \text{ кг/м}^2$) у жінок вікової групи 40–59 років спостерігали вірогідне зростання рівня лептину, який, проте, не перевищував нормативних показників. Але при ожирінні 1-го ступеня ($\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) як у чоловіків, так і у жінок старше 40 років рівень лептину перевищував нормативні показники.

Дані табл. 2 показують, що за фізіологічного старіння рівень лептину в плазмі крові вірогідно зростає у жінок з ІМТ менше 30 кг/м^2 . А при значеннях ІМТ понад 30 кг/м^2 зростання рівня лептину з віком простежено як у жінок, так і у чоловіків, причому воно було значно більшим у жінок похилого і, особливо, середнього віку.

Збільшення ІМТ, як правило, поєднується з абдомінальним типом ожиріння, яке діагностують у чоловіків з ОТ більше 94 см, а у жінок – більше 80 см. Підтвердженням наявності вісцерального ожиріння також є відношення ОТ/ОС, яке у чоловіків перевищувало 0,95, у жінок – 0,85. В обстежених спостерігали достовірне зростання цих показників з віком (табл. 3).

Отже, з віком зростають показники не лише загального, а й абдомінального ожиріння. Цим може бути обумовлений і більш високий рівень лептину в осіб з ознаками ожиріння.

Відомо, що існує тісний зв'язок між ожирінням, рівнем лептину та резистентністю до інсуліну [26]. В одному з досліджень було показано, що введення лептину знижувало резистентність до інсуліну у мишей. В іншому дослідженні встановлено зв'язок між резистентністю до інсуліну та підвищеним рівнем лептину у людей [27, 28]. За досягнення певного рівня лептину в крові (25–30 нг/мл) подальше його підвищення не супроводжується паралельним зростанням концентрації лептину в тканині мозку і в спинномозковій рідині [29], що вважа-

Концентрація лептину в плазмі крові залежно від віку та статі у практично здорових осіб

Таблиця 1

Показник	20–39 років		40–59 років		60 років та старше	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
	n=20	n=10	n=15	n=8	n=23	n=23
Лептин, нг/мл	3,84±0,3	3,13±0,73	14,31±2,26**	4,13±0,80	8,92±1,37*	3,83±0,50

Примітки: вірогідність різниці у порівнянні з такою в групі 20–39 років; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Концентрація лептину в плазмі крові залежно від ІМТ у здорових людей різного віку

Таблиця 2

Вік	Стать	Концентрація лептину в плазмі крові, нг/мл	
		$\text{ІМТ} \leq 30 \text{ кг/м}^2$	$\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$
20–39 років	Жінки	3,84±0,3	Відсутня група
	Чоловіки	3,13±0,73	
40–59 років	Жінки	8,42±1,64*	18,51±2,76*
	Чоловіки	2,73±0,19	5,53±0,51*
60 років та старше	Жінки	7,91± 2,13*	9,81±1,84*
	Чоловіки	2,91±0,47	5,50±0,65*

Примітка: вірогідність різниці у порівнянні з такою в групі 20–39 років з $\text{ІМТ} \leq 30 \text{ кг/м}^2$; * $p < 0,05$.

Таблиця 3

Показники вісцерального ожиріння залежно від віку та статі у практично здорових людей

Показник	20–39 років		40–59 років		60 років та старше	
	n=30		n=23		n=46	
	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки	Жінки	Чоловіки
	n=20	n=10	n=15	n=8	n=23	n=23
ОТ, см	67,53±1,66	86,56±3,44	89,92±5,43*	98,43±4,67*	94,77±2,33*	92,09±2,15*
ОС, см	91,76±1,71	98,11±1,94	109,00±5,27*	103,43±4,39	109,73±1,81*	101,17±1,59
ОТ/ОС	0,74±0,02	0,88±0,02	0,82±0,02*	0,96±0,02*	0,86±0,01*	0,90±0,02

Примітка: вірогідність різниці у порівнянні з такою в групі 20–39 років; * $p < 0,05$.

Таблиця 4

Концентрація лептину, інсуліну в плазмі крові та ІР залежно від ІМТ, віку та статі у практично здорових людей

Показ-ник	ІМТ≤30 кг/м ²						ІМТ≥30 кг/м ²					
	20–39 років		40–59 років		Старше 60 років		20–39 років		40–59 років		Старше 60 років	
	Жінки	Чоло-віки	Жінки	Чоло-віки	Жінки	Чоло-віки	Жін-ки	Чоло-віки	Жінки	Чоло-віки	Жінки	Чоло-віки
Лептин, нг/мл	3,8±0,3	3,1±0,7	8,4±1,6*	2,7±0,2	7,9±2,1*	2,9±0,5	–	–	18,5±±2,8*#	5,5±±0,5*#	9,8±±1,8*#	5,5±±0,7*#
Імуноре-активний інсулін, мкОД/мл	8,1±1,5	5,7±1,3	10,6±2,5*	9,2±2,6*	12,2±3,4*	8,6±1,2*	–	–	15,8±±3,8*#	23,1±±3,6*#	13,1±±2,1*	21,9±±5,1*#
НОМА, ум. од.	2,4±0,4	1,4±0,4	3,0±0,7*	2,6±0,6*	2,5±0,3	2,4±0,4*	–	–	4,7±±1,3*#	6,7±±0,8*#	3,7±±0,5*#	6,8±±1,6*#

Примітки: вірогідність різниці у порівнянні з такою в осіб віком 20–39 років; * $p < 0,05$; вірогідність різниці порівняно з такою у відповідній віковій групі з ІМТ≤30 кг/м²; # $p < 0,05$.

ють одним із проявів резистентності до лептину. В нашому дослідженні виявлено, що більш високий рівень лептину визначено в осіб з ожирінням (ІМТ≥30 кг/м²), ГІ та ІР (табл. 4). Зокрема, в групах обстежених з ІМТ≥30 кг/м² виявлено паралельне підвищення рівня інсуліну та лептину в плазмі крові, а також більш високі показники ІР НОМА.

Так, у людей старше 60 років вірогідно вища частота виявлення ІР та порушеної толерантності до вуглеводів. Частота діагностованої ІР у пацієнтів групи 20–39 років становила 21,9% (7 осіб з 32). У групі 40–59 років частота ІР зростала до 30,4% (7 осіб з 23), а порушений ОГТТ відзначено у 2 (8,9%) із 23 осіб. У групі обстежених старше 60 років ці показники становили відповідно 43,5% (20 осіб із 46) та 28,3% (13 осіб із 46).

Як свідчать дані табл. 5, в осіб старше 60 років з ІР також простежено чітку тенденцію до зростання рівня лептину в плазмі крові.

У подальшому всіх обстежених похилого віку з ІР та без ІР було перерозподілено в підгрупи залежно від стану толерантності до глюкози. Це обумовлено тим, що в осіб з ІР, за нашими даними, толерантність до глюкози може бути або нормальною (40%), або порушеною (60%).

Як видно з табл. 6, рівень лептину був достовірно вищим у людей похилого віку з ІР, у яких толерантність до глюкози ще не порушена. В осіб з ІР та порушеною толерантністю до глюкози концентрація лептину в плазмі

Таблиця 5

Рівень лептину в практично здорових осіб старше 60 років залежно від величини ІР НОМА

Показник	Особи 60 років та старше	
	НОМА≤2,77 ум. од.	НОМА≥2,77 ум. од.
ІР НОМА, ум. од.	1,73±0,11	5,07±0,49*
Лептин, нг/мл	5,64±1,30	7,55±1,25

Примітка: вірогідність різниці між групами; * $p < 0,05$.

крові була ще вищою. Таким чином, в обстежених похилого віку з ІР та ПТГ виявлено найвищі показники концентрації лептину в плазмі крові.

Висновки

1. Рівень лептину в плазмі крові здорових людей зростає з віком, переважно в осіб жіночої статі.
2. Підвищення рівня лептину в плазмі крові у людей старшого віку пов'язано з розвитком загального та вісцерального ожиріння.
3. Підвищений рівень лептину в плазмі крові можна розглядати як додатковий маркер резистентності тканин до інсуліну.
4. У людей похилого віку рівень лептину в плазмі крові найвищий за поєднання ІР та ПТГ.

Таблиця 6

Рівень лептину в практично здорових осіб старше 60 років залежно від стану толерантності до глюкози (нормальна та порушена)

Показник	Люди похилого віку без ІР та з нормальною толерантністю до глюкози	Люди похилого віку з ІР та нормальною толерантністю до глюкози	Люди похилого віку з ІР та ПТГ
Рівень глюкози через 2 год ГТТ, ммоль/л	6,01±0,27	6,47±0,26	8,81±0,40*
Лептин, нг/мл	4,11±1,12	6,86±0,83 *	9,98±1,03*

Примітка: вірогідність різниці порівняно з такою у підгрупі осіб без ІР та з нормальною толерантністю до вуглеводів; * $p < 0,005$.

Список літератури

- Colditz G.A. Weight Gain as a Risk Factor for Clinical Diabetes Mellitus in Women / G.A. Colditz, W.C. Willet // Ann. Int. Med. – 1995. – Vol. 122. – P. 481–486.
- Chan J.M. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men / J.M. Chan, M.J. Stampfer // Diabetes Care. – 1994. – Vol. 17. – P. 961–969.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 3143–3421.
- Zhang Y. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei // Nature. – 1994. – Vol. 372. – P. 425–432.
- Hausberger, F.X. Parabiosis transplantation experiments hereditarily mice / F.X. Hausberger // Anat. Rec. – 1959. – Vol. 130. – P. 313.
- Lonnqvist F. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects / F. Lonnqvist, P. Arner, L. Nordfors // Nat. Med. – 1995. – Vol. 1. – P. 950–993.
- Considine R.V. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans / R.V. Considine, M.K. Sinha, M.L. Heiman // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 292–295.
- Урбанович А.М. Роль лептину у патогенезі захворювань, які супроводжуються інсулінорезистентністю / А.М. Урбанович // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 2010. – № 1. – С. 57–64.
- Ishikawa M. Obesity-independent hyperinsulinemia first-degree relatives individuals with type 2 diabetes / M. Ishikawa, M.L. Pruneda, B. Adams-Huet // Diabetes. – 1998. – Vol. 47 (5). – P. 788–792.
- Tatti P. Leptin levels diabetic nondiabetic subjects / P. Tatti, L. Masselli, A. Buonanno // Endocrine. – 2001. – Vol. 15 (3). – P. 305–308.
- Caro J.F. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance / J.F. Caro, J.W. Kolaczynski, M.R. Nyce // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 159–161.
- Chen H. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor; identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice / H. Chen // Cell. – 1996. – Vol. 84. – P. 491–495.
- Havel P.J. Gender differences in plasma leptin concentrations / P.J. Havel, S. Kasom-Karakas, G.R. Dubuc // Nat. Med. – 1996. – Vol. 2. – P. 949–250.
- Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома ИР или метаболического синдрома Х / Ю.В. Зимин // Кардиология. – 1998. – № 6. – С. 71–81.
- Диденко В.А. Метаболический синдром Х: история вопроса и этиопатогенез / В.А. Диденко // Лабор. медицина. – 1999. – № 2. – С. 49–57.
- McAuley K.A. Diagnosing insulin resistance in the general population / K.A. McAuley, S.M. Williams, J.I. Mann // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 460–464.
- D'Orazio, P. 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 // Clin. Chem. – 2005. – Vol. 51, N 9. – P. 1573–1576.
- DeFronzo R.A. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance / R.A. DeFronzo, J.D. Tobin, R. Andres // Am. J. Physiol. – 1979. – Vol. 237. – P. E214–E223.
- Ferrannini E. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity / E. Ferrannini, A. Natali, B. Capaldo // European Group for the study of insulin Resistance (EGIR) // Hypertension. – 1997. – Vol. 30. – P. 1144–1149.
- Turner R.C. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations / R.C. Turner, R.R. Holman, D. Matthews // Metabolism. – 1979. – Vol. 28. – P. 1086–1096.
- Matthews D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
- Tschrutter O. Assessing the shape of the glucose curve during an oral glucose tolerance test / O. Tschrutter, A. Fritsche, F. Shirkavand // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1026–1033.
- Ryden L. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC);

- European Association for the Study of Diabetes (EASD) (2007) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28 (1). – P. 88–136.
24. Saad M.F. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration / M.F. Saad, M.G. Riad-Gabriel // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82 (10). – P. 3267–3270.
 25. Yukio Arita. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin / Arita Yukio, Ouchi Noriyuki // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 2473–2476.
 26. Mantzoros C.S. Insulin resistance: the clinical spectrum / C.S. Mantzoros, J.S. Flier // Adv Endocrinol Metab. – 1995. – Vol. 6. – P. 193–232.
 27. Sivitz W.I. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats / W.I. Sivitz, S.A. Walsh, D.A. Morgan // Endocrinology. – 1997. – Vol. 138. – P. 3395–3401.
 28. Segal K.R. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men / K.R. Segal, M. Landt, S. Klein // Diabetes. – 1996. – Vol. 45. – P. 987–991.
 29. Caro J.F. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance / J.F. Caro, J.W. Kolaczynski, M.R. Nyce, J.P. Ohannesian // Lancet. – 1996. – Vol. 348. – P. 159–161.

Концентрация лептина в плазме крови людей пожилого возраста: связь с ожирением, инсулинорезистентностью и нарушенной толерантностью к глюкозе

О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.П. Чижова, З.В. Близнюк, М.І. Сафонова

РЕЗЮМЕ. Определена концентрация лептина в плазме крови людей пожилого возраста и установлена ее связь с развитием ожирения, инсулинорезистентности и нарушенной толерантности к глюкозе. Обследованы группы людей молодого (n=30), среднего (n=23) и пожилого возраста (n=46). Определен уровень инсулина, лептина и глюкозы в плазме крови. У людей пожилого возраста с избыточной массой тела выявлено повышение концентрации лептина, инсулина и глюкозы в плазме крови, а также установлено возрастание частоты случаев инсулинорезистентности и нарушенной толерантности к глюкозе.

Ключевые слова: лептин, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушенная толерантность к глюкозе, старение.

Plasma leptin level in elderly subjects: relationship with obesity, insulin resistance and impaired glucose tolerance

O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, V.P. Chizhova, Z.V. Blyzniuk, M.I. Safonova

SUMMARY. This work presents the data on our assessment of blood plasma leptin concentrations in elderly people and its relationship with obesity development, insulin resistance and glucose tolerance disturbance. Our examination included young (n=30), middle-aged (n=23) and elderly (n=46) subjects. Blood plasma insulin, leptin and glucose concentrations were determined. We found that elderly subjects with an excessive BMI had increased plasma concentrations of the leptin, insulin and glucose. Age-related frequencies of detection of insulin resistance and glucose tolerance disturbance have been established.

Key words: leptin, insulin resistance, hyperinsulinemia, glucose tolerance disturbance, aging.

Адреса для листування:

Олег Васильович Коркушко

Державна установа «Інститут геронтології АМН України»

04114, Київ, вул. Вишгородська, 67

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 електронному носії. 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), за ДСТУ 3582-97 «Скорочення українських слів і словосполучень» та за ГОСТ 7.12.93 «Библиографическая запись. Сокращения слов на русском языке. Общие требования и правила».

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 электронном носителе. 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 7.1-2006). 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 ДСТУ 3582-97 «Сокращения украинских слов и словосочетаний» и по ГОСТ 7.12.93 «Библиографическая запись. Сокращения слов на русском языке. Общие требования и правила». 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